

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2595855

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ 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 № 2015131268

Приоритет изобретения **27 июля 2015 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **04 августа 2016 г.**

Срок действия патента истекает **27 июля 2035 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Излиев





(51) МПК

A61K 31/282 (2006.01)*A61K 31/7036* (2006.01)*A61K 31/513* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61N 7/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015131268/15, 27.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.07.2015

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.07.2015

(45) Опубликовано: 27.08.2016 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2325199 C2, 27.05.2008. US 20100262115 A1, 14.10.2010. ЧУРУКСАЕВА О. Н. и др. Неоадъювантная химиотерапия с включением гемцитабина в лечении местнораспространенного рака шейки матки// Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010, Т.21. KUROKI M. et al. Sonodynamic Therapy of Cancer Using Novel Sonosensitizers// ANTICANCER RESEARCH 27: 3673-3678 (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),
Непомнящая Евгения Марковна (RU),
Фаткина Наталья Борисовна (RU),
Назаралиева Нелли Альбертовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

(54) СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОЙ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных местно-распространенным раком шейки матки. Способ включает осуществление на фоне системной полихимиотерапии, ежедневно, в течение 7 дней, локальной сонодинамической химиотерапии с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия, время экспозиции 15 минут. При этом в качестве цитостатика

применяют 5% гель 5-фторурацил 20 мг, который наносят на озвучивающую поверхность волновода и, легко передвигая его по очагу поражения, не отрывая от поверхности, осуществляют ультразвуковое воздействие на опухоль, курс лечения повторяют с интервалом в 21 день. Использование изобретения позволяет улучшить результаты предоперационного лечения. 1 пр.

(56) (продолжение):

(2007) он лайн, найдена в Интернет на (<http://ar.iiarjournals.org/content/27/6A/3673.full.pdf>) 19.04.2016.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 595 855**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/7036 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61N 7/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2015131268/15, 27.07.2015

(24) Effective date for property rights:
27.07.2015

Priority:

(22) Date of filing: 27.07.2015

(45) Date of publication: 27.08.2016 Bull. № 24

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),
Nepomnyashshaya Evgeniya Markovna (RU),
Fatkina Natalya Borisovna (RU),
Nazaralieva Nelli Albertovna (RU)

(73) Proprietor(s):

federalnoe gosudarstvennoe byudzhethoe
uchrezhdenie "Rostovskij nauchno-
issledovatel'skij onkologicheskij institut"
Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj
Federatsii (RU)

(54) METHOD FOR COMBINED NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY OF CERVICAL CANCER PATIENTS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used for treating patients with locally advanced cervical cancer. Method involves with underlying systemic polychemotherapy, daily for 7 days, local sonodynamic chemotherapy using mid-frequency ultrasonic exposure, exposure time of 15 minutes. Cytostatic used is 5 % 5-fluorouracil gel

20 mg, which is applied on sounding waveguide surface and easily moving it in lesion, not separated from surface, ultrasonic effect on tumour; therapeutic course is repeated every 21 days.

EFFECT: using invention improves effects of preoperative treatment.

1 cl, 1 ex

R U 2 5 9 5 8 5 5 C 1

R U 2 5 9 5 8 5 5 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

Основным методом лечения рака шейки матки ранних стадий является хирургический. В зависимости от степени распространения процесса и варианта опухолевого роста операция может комбинироваться с лекарственным или лучевым способами лечения в нео- или адъювантном режимах.

Известно, что для улучшения результатов лечения местнораспространенного рака шейки матки проводится индукционная неоадъювантная терапия с применением цисплатина 75 мг/м^2 внутривенно капельно в течение 30 мин в 1-й день, блеоцин 30 мг в/в струйно медленно в 1-й и в 5-й дни, с интервалом 21 день. Линия индукционной терапии включает 2-3 курса ПХТ (см. Индукционная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки. Под ред. К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов: АННМО «Вопросы онкологии», Санкт-Петербург, 2015). Авторы неоднозначно оценивают результаты указанной системной химиотерапии, даже в плане непосредственного и ближайшего эффекта.

Известен способ подавления опухолевого роста (авторское свидетельство №577036), в котором описано двукратное эндолимфатическое введение ударных доз цитостатиков (метотрексат 100 мг, 5 фторурацил 750-1000 мг, циклофосфан 1600-2000 мг) с интервалом 10-14 дней, с одновременным проведением аппликаций 0,2% оливомициновой мазью на вазелиновой основе в виде тампонов, прикладываемых к пораженной опухоли шейке матки на 8-12 часов. Количество процедур 10-14. Результаты местного лечения оливомициновой мазью рака шейки матки дают основание считать этот метод высокоэффективным в лечении больных РШМ Ib стадии, особенно для экзофитных форм.

Указанный способ включает одновременное комбинированное (эндолимфатическое и местное) воздействие на первичную опухоль и зону метастазирования. При этом способе противоопухолевой терапии системное введение цитостатиков заменено на регионарное эндолимфатическое, а для длительного контакта опухоли с химиопрепаратами непосредственное подведение к пораженной шейке матки 0,2% оливомициновой мази. Однако эндолимфатическое введение лекарственных средств является инвазивной, трудоемкой процедурой, имеющей противопоказания и ограничения. Пассивный длительный контакт с опухолью антибиотика оливомицина вызывает выраженное цитолитическое действие только при экзофитных опухолях; в настоящее время способ не применяется: оливомицин снят с производства.

Также известен способ лечения воспалительных заболеваний в гинекологии, в том числе кольпитов, цервицитов, эндометритов, с использованием метода ультразвуковой кавитации антисептиков, антибиотиков, иммуномодуляторов с помощью аппарата ФОТЕК АК101 (см. Т.А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, И.В. Лаврентьева и др. Профилактика и лечение воспалительных заболеваний в гинекологии с использованием метода ультразвуковой кавитации лекарственных растворов, Екатеринбург, 2014.68 с.). Для достижения терапевтического эффекта цикл ультразвуковой кавитации рассчитан на 5-7 сеансов.

Из патентных источников известен «Способ лечения местнораспространенного рака тела матки» (см. патент RU 2243771, опубл. 10.01.2005 г., Бюл. №01), в котором с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов консервативного лечения местно-распространенного рака тела матки, больным в первый день лечения интерстициально паратуморально вводят циклофосфан в разовой дозе 1200-1600 мг, во второй день непосредственно к опухоли в полость матки на кремообразной основе

вводят фторурацил в разовой дозе 300-550 мг или адриабластин - 20-30 мг, на следующий день проводят сеанс внутриматочного облучения на аппарате АГАТ - в разовой дозе 10 Гр, повторяя все процедуры в указанной последовательности один раз в неделю в течение трех недель. Однако мазевые аппликации 5% 5-фторурациловой мази к

опухолям шейки матки не использовались.

Также известен «Способ длительной контактной внутриматочной химиотерапии» (см. патент RU 2210329, С2, опубл. 20.08.2003, бюл. №23), в котором предложено проводить тампонаду влагалища и вводить противоопухолевые химиопрепараты через микроирригаторы, проведенные по ходу естественных каналов маточных труб; один конец микроирригатора свободно располагается в полости матки, а другой через контрапертуру в передней брюшной стенке фиксируют лигатурами к коже. Способ позволяет подвести к очагу поражения максимальное количество лекарственных препаратов, сократить сроки консервативного лечения, перевести неоперабельные очаги поражения в операбельное состояние, обеспечить длительный контакт химиопрепаратов с внутренними стенками матки, снизить агрессивность введения противоопухолевых препаратов за счет использования естественных анатомических каналов.

В качестве создания нового метода лечения местно-распространенного рака шейки матки авторами решено объединить системную индукционную химиотерапию с контактной ультразвуковой импрегнацией химиопрепарата в ткань опухоли шейки матки, предполагая тем самым воздействие на первичную опухоль и пути метастазирования.

Техническим результатом настоящего изобретения является улучшение результатов предоперационного лечения больных с местнораспространенным раком шейки матки любой формы роста.

Поставленная цель достигалась тем, что на фоне системной полихимиотерапии, ежедневно, в течение 7 дней, локально осуществляют сонодинамическую химиотерапию с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия частотой 0,88 МГц и интенсивностью $0,4 \text{ Вт/см}^2$, время экспозиции 15 минут, при этом в качестве цитостатика применяют 5% гель 5-фторурацил 20 мг, который наносят на озвучиваемую поверхность волновода и, легко передвигая его по очагу поражения, не отрывая от поверхности, осуществляют ультразвуковое воздействие на опухоль, курс лечения повторяют с интервалом в 21 день.

Изобретение является новым, так как оно неизвестно из уровня медицины в области онкологии при лечении рака шейки матки. Новизна изобретения заключается в том, что при лечении больных раком шейки матки на фоне системной полихимиотерапии дополнительный цитостатик вводят в опухоль при воздействии на нее ультразвуком.

Изобретение имеет изобретательский уровень, так как оно неизвестно для специалиста-онколога в этой области и явным образом не следует из уровня клинической онкологии.

Применение ультразвука для введения химиопрепаратов обуславливает, во-первых, комбинирование их специфического противоопухолевого действия, во-вторых, способствует усилению этого действия, так как химиопрепарат подвергается соносенсибилизации, ультразвук способствует более глубокому проникновению химиопрепарата в толщу опухоли. Способ не инвазивен, не требует специальной подготовки, не обладает побочными эффектами, многократно воспроизводим, эффект легко контролируется.

В доступных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом указаний на

подобный способ улучшения результатов лечения больных раком шейки матки не обнаружено.

Изобретение является промышленно применимым, так как может быть многократно воспроизведено и использовано в здравоохранении, в лечебных учреждениях специализированного профиля.

Способ комбинированной неоадьювантной полихимиотерапии больных раком шейки матки осуществляется следующим образом.

В 1 день схемы лечения больной с нерезектабельным местно-распространенным раком шейки матки вводят внутривенно цисплатина 75 мг/м^2 в течение 30 мин, блеоцин 30 мг в/в струйно медленно в 1-й и в 5-й дни с использованием стандартного режима гипергидратации и форсированного диуреза.

На фоне системной полихимиотерапии, ежедневно, в течение 7 дней, локально к шейке матки проводится сонодинамическая химиотерапия, непосредственно воздействуют на опухоль ультразвуком с частотой $0,88 \text{ МГц}$ и интенсивностью $0,4 \text{ Вт/см}^2$ в течение 15 минут (аппарат УЗТ-1,03У, сертификат соответствия № РООСС RU. НМ18. ВО1660, паспорт тА3.863.013 ПС). В качестве цитостатика применяют 5% гель 5-фторурацил 20 мг , который наносят на озвучиваемую поверхность волновода и, легко передвигая его по очагу поражения, не отрывая от поверхности, осуществляют УЗ воздействие на опухоль.

Далее проводится запланированный 3-недельный перерыв, после чего указанная схема химиотерапии, в том числе и локальное 7-кратное подведение цитостатиков к опухоли с использованием ультразвукового воздействия повторяется.

Для доказательства приводим выписку из истории болезни, подтверждающую клинический эффект лечения предлагаемым способом.

Больная С., 1974 г. р. находится под наблюдением в РНИОИ с 24.10.2013 г. с диагнозом: рак шейки матки $T_{2b}N_xM_0$ гр 2, смешанная форма, влагалищно-параметральный вариант.

Жалобы при поступлении: на тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей.

Локальный статус при первичном осмотре: наружные половые органы без патологии. В зеркалах: шейка матки плотная, бочкообразной формы, поражена экзо-эндофитной опухолью, контактно и спонтанно кровоточащей, экзофитный компонент опухоли до 2 см в диаметре. Тело матки соответствует 8-9 неделям условной беременности, обычной консистенции, подвижное, придатки не увеличены, левый параметрий инфильтрирован не до стенки таза, правый параметрий свободен. Левый боковой и задний своды инфильтрированы.

31.09.2013 по месту жительства выполнено ДВПМ и ц/к. Г/а №6236/13: плоскоклеточный рак без ороговения.

ФЛО от 22.08.2013: патологических изменений в легких не выявлено.

СРКТ и УЗИ органов малого таза и брюшной полости от 24.10.2013: эхографически опухоль шейки матки (объем опухоли $19,6 \text{ см}^3$), узловатая миома матки, гемангиома правой доли печени, диффузные изменения поджелудочной железы, пиелэктазия левой почки.

Цистоскопия от 24.10.2013: слизистая бледно-розового цвета, устья на обычном месте, основание пузыря поддавлено из вне.

Консилиумом РНИОИ процесс признан нерезектабельным, рекомендовано лечение начать с неоадьювантной химиотерапии по схеме: цисплатин 75 мг/м^2 в/в кап в первый

день (28.10.2013) на фоне гипергидратации, форсированного диуреза, под прикрытием антиэметиков (эменд 125 мг/80 мг/80 мг, оницит 125 мг), блеоцин 30 мг в/в кап в первый день и блеоцин 30 мг в/в кап в пятый день. Суммарно введено 130 мг цисплатина, 60 мг блеоцина.

5 На фоне системной ПХТ ежедневно, в течение 7 дней, локально к шейке матки осуществляли сонодинамическую химиотерапию, непосредственно воздействуя на опухоль ультразвуком с частотой 0,88 МГц и интенсивностью 0,4 Вт/см² в течение 15 мин. (аппарат УЗТ-1,03У). В качестве цитостатика применяли 5% гель 5-фторурацил 20 мг, который наносят на озвучивающую поверхность волновода.

10 Таким образом, с 28.10.2013 по 05.11.2013 г. проведен первый курс контактной сонодинамической химиотерапии с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия препаратом в неоадьювантном режиме.

Лечение перенесла удовлетворительно. Эметогенная токсичность I степени.

С 05.11.2013 по 26.11.2013 г. запланированный перерыв в лечении.

15 При явке 27.11.2013 г. больная отмечает прекращение болей внизу живота и в пояснице, прекращение кровянистых выделений из половых путей.

Локальный статус: наружные половые органы без патологии. В зеркалах: шейка матки плотная, бочкообразной формы (уменьшилась в размерах по сравнению с предыдущей госпитализацией), поражена экзоэндофитной опухолью, контактно и спонтанно не кровоточащей, экзофитный компонент опухоли до 1 см в диаметре (практически полностью эпителизирован). Тело матки соответствует 8-9 неделям условной беременности, обычной консистенции, подвижное, придатки не увеличены, левый параметрий освобожден от опухолевой инфильтрации, правый параметрий свободен. Сохраняется инфильтрация левого бокового и заднего сводов.

25 УЗИ органов малого таза от 27.11.2013 г.: опухоль шейки матки с положительной динамикой (уменьшение объема опухоли до 11,6 см³).

Консилиумом отделения онкогинекологии решено продолжить химиотерапевтическое лечение и провести второй курс контактной сонодинамической химиотерапии с 27.11.2013 (5% гель 5-фторурацил 20 мг «Колегель» №7) и системной ПХТ в неоадьювантном режиме: 130 мг цисплатина в/в капельно на фоне сопроводительной, суммарно 60 мг блеоцина в/в.

28.11.2013 по 06.12.2013 г. проведен второй курс контактной сонодинамической химиотерапии с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия препаратом: 5% гель 5-фторурацил 20 мг. (№7), на фоне которого был проведен второй курс системной ПХТ в неоадьювантном режиме: в условиях гипергидратации, форсированного диуреза, под прикрытием антиэметиков (эменд 125 мг/80 мг/80 мг, оницит 125 мг) суммарно введено 130 мг цисплатина, введено 60 мг блеоцина.

Лечение перенесла удовлетворительно. Эметогенная токсичность I степени.

40 С 06.12.2013 по 27.12.2013 г. запланированный перерыв в лечении.

При явке 13.01.2014 г. больная жалоб не предъявляет.

Локальный статус: наружные половые органы без патологии. В зеркалах: шейка матки сократилась в размерах, стала более мягкой, контактно и спонтанно не кровоточит, экзофитный компонент опухоли до 0,5 см в диаметре (практически полностью эпителизирован). Тело матки соответствует 9 неделям условной беременности, обычной консистенции, подвижное, придатки не увеличены, левый параметрий освобожден от опухолевой инфильтрации, правый параметрий свободен. Левый боковой и задний своды укорочены.

УЗИ органов малого таза и брюшной полости от 13.01.2014: узловатая миома матки,

опухоль шейки матки с положительной динамикой (уменьшение очага поражения более 50% - 4,4 см³); гемангиома печени, холецистит, забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

Консилиумом отделения онкогинекологии РНИОИ решено выполнить больной операцию в объеме: лапаротомия, нервосберегающая экстирпация матки с придатками с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией.

15.01.14 г. лапаротомия, нервосберегающая экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища по River III.

Послеоперационный гистологический анализ: №1130-35/14: железы кистозно расширены, №1136-37/14: под эпителием - очаговая лейкоцитарная инфильтрация, №1138-139/14: эндометрий фазы секреции менструального цикла, №1140-41/14: лейомиома, эндометриоз; №1142-45/14: в яичнике - белые тела, желтое тело с кровоизлиянием, маточные трубы имеют обычное строение, №1146-157/14: в лимфатических узлах - очаговый липоматоз, отложение гомогенных эозинофильных масс, синусовый гистиоцитоз, №1130 (а-в)/14: в стенке шейки матки с переходом на эндоцервикс патологии не определяется, слизистая оболочка имеет обычное строение, выраженный терапевтический патоморфоз IV степени.

Послеоперационное течение протекало без особенностей.

Самостоятельное мочеиспускание восстановилось к 7 суткам; лимфоррея продолжалась до 10 суток.

Наблюдается с марта 2014 г. по май 2015 г. без признаков рецидива и метастазирования.

Формула изобретения

Способ комбинированной неоадьювантной полихимиотерапии больных раком шейки матки, включающий неоадьювантную терапию с применением цисплатина 75 мг/м² внутривенно капельно в течение 30 минут в 1-й день, блеоцина 30 мг в/в струйно медленно в 1-й и в 5-й дни, отличающийся тем, что на фоне системной полихимиотерапии, ежедневно, в течение 7 дней, локально осуществляют сонодинамическую химиотерапию с использованием среднечастотного ультразвукового воздействия частотой 0,88 МГц и интенсивностью 0,4 Вт/см², время экспозиции 15 минут, при этом в качестве цитостатика применяют 5% гель 5-фторурацил 20 мг, который наносят на озвучивающую поверхность волновода и, легко передвигая его по очагу поражения, не отрывая от поверхности, осуществляют ультразвуковое воздействие на опухоль, курс лечения повторяют с интервалом в 21 день.