

# РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



## ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2240114

### СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНЫХ РЕЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Патентообладатель(ли): *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ (RU), Розенко Людмила Яковлевна (RU), Франциянц Елена Михайловна (RU), Рубцов Вадим Романович (RU), Останко Виктор Степанович (RU), Родионова Ольга Геннадьевна (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2003109402

Приоритет изобретения **03 апреля 2003 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **20 ноября 2004 г.**

Срок действия патента истекает **03 апреля 2023 г.**

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам*



*Б.П. Симонов*



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2240114 (13) C1  
(51) 7 A 61 K 31/17, A 61 P 35/00, A 61  
N 5/10

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к патенту Российской Федерации

1

(21) 2003109402/14 (22) 03.04.2003  
(24) 03.04.2003  
(45) 20.11.2004 Бюл. № 32  
(72) Розенко Л.Я. (RU), Франциянц Е.М. (RU),  
Рубцов В.Р. (RU), Останко В.С. (RU), Родио-  
нова О.Г. (RU)  
(73) Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт МЗ РФ (RU), Ро-  
зенко Людмила Яковлевна (RU), Франциянц  
Елена Михайловна (RU), Рубцов Вадим Ро-  
манович (RU), Останко Виктор Степанович  
(RU), Родионова Ольга Геннадьевна (RU)  
(56) Бохман Я.В. Руководство по онкогинеко-  
логии. - Л.: Медицина, 1989. RU 2201246 С2,  
27.03.2003. RU 2002122053 А, 10.03.2004. RU  
2002128958 А, 27.04.2004. СА 2358420,  
27.07.2000. ГУМАНОВ С.Г. и др. Цитотокси-  
ческая активность, накопление и внутрикле-  
точное распределение доксорубина и его  
конъюгата с эпидермальным фактором роста  
в чувствительных и резистентных к доксоруби-  
нину опухолевых клетках. Вопросы биоло-  
гии, медицины и фармацевтической химии.  
2000, №2, с.17-22. МАЛИНОВСКАЯ В.В. и др.  
Интерфероновый статус и его коррекция фи-  
фероном у больных с гнойными воспали-  
тельными заболеваниями придатков матки.  
Материалы II Российского форума "Мать и  
дитя", Москва, 18-22 сентября 2000 г. - М.,

2

2000, с.17-22. LONG H.J. et al. Phase II trial of  
methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cis-  
platin in advanced/recurrent carcinoma of the  
uterin cervix and vagina. Gynecol. Oncol, 1995  
May; 57(2): 235-9. PIVER M.S. et al. Hydroxy-  
urea as a radiation sensitizer in women with car-  
cinoma of thr uterin cervix. Am. J. Obstet. Gy-  
necol., 1977 Oct 15; 129(4): 379-83.

Адрес для переписки: 344037, г.Ростов-на-  
Дону, 14 линия, 63, Ростовский научно-  
исследовательский онкологический институт  
МЗ РФ

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНЫХ РЕ-  
ЦИДИВОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

(57) Изобретение относится к медицине, в част-  
ности к онкологии, и может быть использовано  
для лечения рецидивов рака шейки матки. Для  
этого в течение 10 дней за 10 часов до проведе-  
ния ежедневного сеанса облучения промежно-  
стным полем вводят во влагалище тампоны с  
лечебным составом, содержащим 2,5 мл мази  
виферона, 2,5 мл льняного масла, 15 мг доксо-  
рубина, 30 мг метотрексата и 500 мг гидро-  
ксимочевины. Способ обеспечивает повышение  
местной концентрации химиопрепаратов, акти-  
визацию местного звена иммунитета при  
уменьшении побочных эффектов химиопрепа-  
ратов и лучевой терапии.

C1

2240114

RU

RU

2240114

C1

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных раком шейки матки с рецидивным процессом.

Известным традиционным способом лечения рецидивов рака шейки матки являются хирургическое вмешательство, повторная лучевая терапия, химиотерапия.

Объектом хирургического вмешательства могут быть местные рецидивы рака шейки матки центральной локализации после неэффективного лучевого лечения (Я.В.Бохман "Руководство по онкогинекологии". Л., "Медицина", 1989).

Однако применение хирургического метода лечения при рецидиве рака шейки матки центральной локализации ограничено в силу большого числа противопоказаний. К ним относятся: 1) боли в области седалищного сплетения, которые обусловлены сдавлением его опухолевым инфильтратом; 2) прогрессирующий отек нижних конечностей из-за сдавления наружной или общей подвздошной вены; 3) сдавление мочеточников, гидронефроз; 4) отдаленные метастазы, в том числе в поясничных лимфатических узлах; 5) ожирение, в связи с повышением хирургического риска и техническими трудностями операции.

При выборе метода лучевой терапии рецидивов рака шейки матки наибольшее значение имеют предшествующие лечения, а также локализация и степень распространенности процесса. Лучевое лечение возможно в тех случаях, когда оно ранее не применялось либо было заведомо неадекватным по дозовой нагрузке.

Вместе с тем, у больных с центральной локализацией местного рецидива после лучевого лечения, ограниченного шейкой матки и влагалищными сводами, повторное облучение малоэффективно, связано с высоким риском образования пузырно-влагалищных и прямокишечно-влагалищных свищей, а к длительному излечению может приводить лишь использование достаточно больших поглощенных доз, подводимых к рецидивному узлу.

Известен способ лечения местных рецидивов рака шейки матки, включающий дистанционную гамма-терапию в СОД до 40 Гр. при динамическом фракционировании разовой дозы, на фоне которого осуществляют внутривенное введение:

цисплатин - суммарная доза 90 мг/м<sup>2</sup> за 3 дня на фоне гипергидратации;

5-фторурацил - суммарная доза 250-3750 мг за 5 дней (Дунаева Е.А... Авт. дисс....докт.мед.наук.Томск, 1999).

Однако эффективность использования указанной схемы при рецидиве рака шейки матки не превышает 30-40% по данным авторов, а процент полной регрессии составляет 25%. Применение дополнительно 1-3 курсов полихимиотерапии обеспечивает 1, 2 и 3-х летнюю выживаемость соответственно у 41, 33 и 18% пациенток. Три года прожили 3 из 17 больных с рецидивами рака шейки матки.

Вторым существенным недостатком применения схем полихимиотерапии, включающих препараты платины, является высокая токсичность: лейкопения отмечается у 50%, анемия - у 40% больных. Нефро- и ототоксичность при лечении препаратами платины имеет место у 30% больных. Терапия этих осложнений трудоемка, длительна по времени и дорогостоящая.

Целью настоящего изобретения является улучшение результатов лечения больных с местными рецидивами рака шейки матки.

Поставленная цель достигалась тем, что больным с местными рецидивами рака шейки матки ежедневно в течение 10 дней за 10 часов до проведения сеанса облучения промежуточным полем во влагалище непосредственно к очагу подводят тампон с лечебным составом, содержащим:

2,5 мг мази виферона; 2-5 мл льняного масла; 15 мг доксорубина;

30 мг метотрексата, 500 мг гидроксимочевина.

Затем осуществляют лучевую терапию. При дистанционной гамма-терапии, осуществляемой через промежуточное поле под углом 45°, размерами 5-6×6-8 см, с ежедневным фракционированием разовой дозы 2 Гр, СОД облучения составила 20 Гр.

Применение виферона в качестве среды для введения химиопрепаратов обуславливает комбинирование их специфического противоопухолевого действия с дополнительной неспецифической стимуляцией местного иммунитета.

В доступных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом указаний на подобный способ улучшения непосредственных результатов лечения местных рецидивов рака шейки матки при одновременном объективном снижении побочных токсических проявлений химиопрепаратов не обнаружено.

Предлагаемый способ явным образом не следует из уровня развития медицины в данной области и обладает новизной. Новизна способа заключается в ежедневном введении во влагалище в течение 10 дней за 10 часов до проведения лучевого лечения тампонов, содержащих 2,5 мл льняного масла, 2,5 мг мази виферона, 15 мг доксорубина, 30 мг метотрексата и 500 мг гидроксимочевины.

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

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

Пример клинического применения.

1. Больная Б., 1957 г.р., ист. болезни №3571/м, находится под наблюдением РНИОИ с 14.01.98. Диагноз: рак шейки матки T2NxMo, эндофитная форма, вагинально-параметральный вариант. Гистоанализ №12778 от 14.01.98 - плоскоклеточный рак без ороговения.

В период с 14.01.98 до 20.03.98 получила сочетанное лучевое лечение. Дистанционная гамматерапия на область малого таза разовой очаговой дозой 2 Гр проведена в статическом режиме до суммарной дозы в точке А - 20 Гр, в точке В - 20 Гр, затем 2-х осевой секторной ротацией (полями 6×17 см, расстояние между осями ротации 6 см, РИО 75 см, угол качания 180°) до дозы в точке А 26,5 Гр и в точке В 40 Гр. Внутриполостная Co<sup>60</sup> терапия осуществлялась на АГАТ-В разовой дозой 5 Гр при ритме облучения 2 раза в неделю до суммарной дозы в точке А 50 Гр и в точке В 18 Гр. Лечение закончено с первичным клиническим выздоровлением. В процессе лечения имели место явления лучевого ректита, купированные общепринятой консервативной терапией.

При явке 04.11.98 на осмотр в период динамического наблюдения жалобы на кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота.

Локальный статус. Во влагалище сукровично-кровянистые выделения со зловонным запахом, цвета мясных помоев. Слипчивый процесс разрушен, ткани гиперемированы. Инфильтрация сводов и верхней трети влагалища. Шейка матки деформирована, плотная, с трудом выводится зеркалами. Слизистая шейки матки шероховатая с мелкими папиллярными разрастаниями, участки некротической ткани темного цвета. Матка нормальной величины, плотная,

безболезненная. Придатки не определяются. В параметральных пространствах умеренно выраженная рубцовая тягистость.

Цитологическое исследование соскоба с поверхности шейки матки №17682-83 от 04.11.98 - эритроциты, среди полиморфных клеток воспаления с дискариозом и атипией, обнаружены клетки плоскоклеточного рака.

При стандартном обследовании, включавшем флюорограмму органов грудной клетки, УЗИ органов и лимфатической системы таза, печени, почек признаков отдаленного метастазирования выявлено не было.

Клинический диагноз - Рак шейки матки T2NxMo, кл. гр. II. Состояние после сочетанной лучевой терапии. Локальный рецидив рака шейки матки.

Начато противорецидивное лечение.

Дистанционная гамматерапия на АГАТ-Р осуществлялась с промежуточного поля размером 6×8 см, под углом 45°, с ежедневным фракционированием разовой очаговой дозы 2 Гр. За 10-12 часов до каждого сеанса облучения после обработки влагалища раствором фурациллина 1:5000 и высушивания тканей, к шейке матки подводилось на стандартном влагалищном тампоне по 5 мг следующей смеси: 30 мг метотрексата, 15 мг доксорубина, 500 мг гидроксимочевины, введенных в смесь 2,5 мл мази виферона и 2,5 мл льняного масла. Всего проведено 10 аппликаций и 10 сеансов наружного облучения.

Общая суммарная доза цитостатиков на курс лечения составила по 300 мг метотрексата и 150 мг доксорубина. Суммарная очаговая доза на зону локального рецидива составила 20 Гр.

Необходимо отметить, что очищение тканей слипчивого процесса и шейки матки наступило после 3-х аппликаций смеси препаратов, полностью исчезли участки некроза и выделения из влагалища имели слизистый характер.

В процессе лечения общетоксических реакций и гематологических осложнений не установлено.

Общий анализ крови от 04.11.98.

Нв 104 г/л, Эр -  $3,7 \times 10^{12}$ /л, Цп 0,8; Лейк. -  $6,2 \times 10^9$ /л, эоз. - 1%, пал. 9%, сегм. - 57%, лимф. - 22% (абс. лимф.)  $1,36 \times 10^9$ /л, мон. 11% (абс.мон.  $0,68 \times 10^9$ /л), СОЭ 15 мм/час.

Общий анализ крови от 20.11.98.

Нв 96 г/л, Эр -  $3,9 \times 10^{12}$ /л, Цп 0,9; Лейк. -  $3,7 \times 10^9$ /л, эоз. - 3%, пал. - 4%, сегм. - 51%, лимф. - 34% (абс. лимф.)  $1,26 \times 10^9$ /л, мон. 8% (абс.мон.  $0,29 \times 10^9$ /л), СОЭ 15 мм/час.

Цитологическое исследование соскоба цервикального канала №19887-88 от 19.11.98 - кровь, клетки хронического воспаления, раковых клеток не обнаружено.

Локальный статус при выписке. Стенки влагалища гиперемированы, отечны, мягкие, без инфильтрации тканей влагалища и сводов. Шейка матки сформирована, гиперемирована, пленки эпителиита.

При осмотре через 1 месяц жалоб нет.

Локальный статус. Влагалище сужено. Ткани чистые, мягкие, слизистая слегка атрофична. Шейка матки сформирована, слизистая ее блестящая, нормальной консистенции, без патологических разрастаний. Матка нормальной величины, плотная, безболезненная. Придатки не определяются. В параметральных пространствах умеренно выраженная рубцовая тяжесть.

Цитологическое исследование цервикального канала №29665-66 от 21.12.98 - и с поверхности шейки матки №29667-68 от 21.12.98 - кровь клетки плоского эпителия без атипии.

С клиническим диагнозом - Рак шейки матки T2N×Mo, кл. гр. III. Состояние после сочетанной лучевой терапии. Химиолучевого лечения локального рецидива рака шейки матки в 1998 году. Наблюдается до января 2003 года, т.е. в течение 48 месяцев, без признаков рецидива и метастазов.

Биохимические показатели крови:

	04.11.98 г.	20.11.98 г.	21.12.98 г.
мочевина	5,3 ммоль/л	7,2 ммоль/л	6,1 ммоль/л
креатинин	95,3 мкмоль/л	113,1 мкмоль/л	102,1 мкмоль/л
общий белок	63 г/л	67 г/л	63 г/л
биллирубин:			
общий	5,7 мкмоль/л	8,5 мкмоль/л	8,5 мкмоль/л
свободный	не определяется	не определяется	не определяется
связанный	5,7 мкмоль/л	8,5 мкмоль/л	8,5 мкмоль/л
аланинамино- трансфераза (АЛТ)	0,4 ммоль/л	0,2 ммоль/л	0,2 ммоль/л
молекулы средней массы	0,32 ед.	0,23 ед.	0,25 ед.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения местных рецидивов рака шейки матки, включающий местное использование химиопрепаратов и наружное облучение промежностным полем, *отличающийся* тем,

Предлагаемым способом было осуществлено лечение 32 больных с местными рецидивами рака шейки матки. До начала лечения и после его окончания всем больным проводился осмотр в зеркалах, ректовагинальное исследование, общие и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки и экскреторная урография, радиоизотопное исследование функции почек, ультразвуковое исследование органов малого таза, состояние лимфатической системы таза и парааортальных отделов, биопсия с цитологическим исследованием.

Эффективность предлагаемого метода лечения составила 81,2%, из них в 50% случаев имела место полная регрессия и в 31,2% - частичная регрессия рецидива опухоли. Стабилизация процесса зарегистрирована в 18,8%. Прогрессия процесса не обнаружена ни в одном случае. Выживаемость больных составила 42-46 месяцев.

Улучшение результатов лечения нам представляется как сочетание различных положительных факторов, заключающихся в повышении местной концентрации химиопрепаратов, доставка которых к опухолевым клеткам усиливается, по-видимому, за счет введения в состав смеси льняного масла как источника омега-3 жирной кислоты. Активация под действием виферона клеток местного звена иммунокомпетентной системы организма обуславливает в том числе и объективное снижение показателей общего токсического действия цитостатиков.

Технико-экономическая эффективность использования "Способа лечения местных рецидивов рака шейки матки" заключается в том, что удастся осуществить подведение к очагу поражения наибольшего количества лекарственных веществ, воздействовать на опухолевые клетки, осуществить лучевую терапию, избежать или свести к минимуму токсические побочные проявления противоопухолевой химио- и лучевой терапии.

что ежедневно в течение 10 дней во влагалище к очагу рецидива подводят тампон, пропитанный смесью, содержащей 2,5 мг виферона, 2,5 мл льняного масла, 30 мг метотрексата, 15 мг док-

сорубина и 500 мг гидроксимочевина, а через 10 ч проводят лучевую терапию по стандартной методике.

---

Заказ *32* Подписное  
ФИПС, Рег. ЛР № 040921

Научно-исследовательское отделение  
по подготовке официальных изданий  
Федерального института промышленной собственности  
Бережковская наб., д.30, корп.1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995

---

Отпечатано на полиграфической базе ФИПС  
Отделение по выпуску официальных изданий