



(51) МПК

A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013117855/14, 18.04.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.04.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 18.04.2013

(45) Опубликовано: 27.04.2014 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2393897 C1 10.07.2010. RU 2268763 C1 27.01.2006. WO 2012012520 A1 26.01.2012. "Новое в лечение меланомы. Интерлейкин-2" - размещено 17.12.2012 на сайте "Университетские клиники Германии. Amsalem medical" [он-лайн] [Найдено 2013.12.27] найдено из Интернет: <http://clinics-de.org/blog/2012-12-17-26>. ОЛТАРЖЕВСКАЯ Н.Д. и др. "Перевязочные материалы (см. прод.)"

Адрес для переписки:

117321, Москва, ул. Профсоюзная, 140, корп. 3,
кв. 148, Коровиной М.А.

(72) Автор(ы):

Столярова Ирина Викторовна (RU),
 Корытова Луиза Ибрагимовна (RU),
 Олтаржевская Наталия Дмитриевна (RU),
 Коровина Мария Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
 "КОЛТЕКС" (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МАТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных с местно-распространенными формами рака матки. Для этого проводят дистанционную и внутрисполостную лучевую терапию, химиотерапию. При этом в течение 5-7 дней до начала облучения во влагалищную трубку вводят «Колегель-Бета» с 1 β-интерлейкином в объеме 20 мл ежедневно. Непосредственно перед каждым сеансом внутрисполостной лучевой терапии осуществляют введение в полость матки «Колегель» с 5-фторурацилом в объеме 20-25 мл с экспозицией 30-40 минут. Кроме того, с начала курса дистанционного облучения через 40-50 минут

после сеанса облучения в прямую кишку и в мочевой пузырь вводят по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, диметилсульфоксид и гидрокортизон в терапевтически эффективном количестве. Осуществляют 5-10 таких процедур. Способ обеспечивает увеличение скорости регрессии опухоли, снижение частоты и тяжести лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря, смежных с маткой, без риска развития тяжелых токсических проявлений системного характера, в том числе у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, не подлежащих оперативному вмешательству, и с опухолями большого объема. 3 пр.

(56) (продолжение):

с пролонгированным лечебным действием" // "Российский химический журнал (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева)", 2002, т. XLVI, N 1 [он-лайн] [Найдено 2013.12.27] найдено из Интернет: <http://www.chem.msu.su/rus/jvho/2002-1/133.pdf> . МАКСИМОВ С.Я. и др. "Комбинированное лечение рака шейки матки" // "Практическая онкология", т.3, N3, 2002 [он-лайн] [Найдено 2013.12.27] найдено из Интернет: http://www.rosoncweb.ru/library/journals/practical_oncology/arh011/08.pdf . VINOKUROV VL et al. "Results of modified radiotherapy in the treatment of patients with uterine cancer". Vestn Rentgenol Radiol. 1993 Sep-Oct;(5):55-7, реферат, найдено 09.01.2014 из PubMed PMID: 7801588

R U
2 5 1 4 3 4 2
C 1

R U
2 5 1 4 3 4 2
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/734 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61M 31/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013117855/14, 18.04.2013

(24) Effective date for property rights:
18.04.2013

Priority:

(22) Date of filing: 18.04.2013

(45) Date of publication: 27.04.2014 Bull. № 12

Mail address:

117321, Moskva, ul. Profsojuznaja, 140, korp. 3, kv.
148, Korovinoj M.A.

(72) Inventor(s):

**Stoljarova Irina Viktorovna (RU),
Korytova Luiza Ibragimovna (RU),
Oltarzhevskaja Natalija Dmitrievna (RU),
Korovina Marija Anatol'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"KOLETEKS" (RU)**

(54) **METHODS OF TREATING PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UTERINE CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: there are performed beam therapy, intracavitary therapy and chemotherapy. For 5-7 days before the beginning of the radiation, Colagel-Beta with 1 β -interleukin 20 ml is introduced into a vaginal tube daily. Each session of the intracavitary therapy is preceded by introducing Colegel with 5-fluoruracil 20-25 ml into an uterine cavity and exposed for 30-40 minutes. Besides, from the beginning of the beam therapy 40-50 minutes after the radiation session, sodium alginate gel 20 ml containing methyluracil, dimethyl sulphoxide

and hydrocortisone are introduced into a rectum and a bladder in a therapeutically effective amount. 5-10 procedures are performed.

EFFECT: providing faster regression of the tumour, reducing the rate and severity of radiation injuries of the rectus and bladder adjacent with the uterus with no risk of severe systemic toxic manifestations, including in senior patients with comorbid inoperable diseases and extended tumours.

3 ex

C 1
2 5 1 4 3 4 2
R U

R U
2 5 1 4 3 4 2
C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки или рака тела матки.

5 В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак тела матки занимает 3-е место (7,1%) и 1-е место среди злокачественных опухолей женских гениталий, в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями в мире рак матки занимает 7-е место.

Лучевая терапия применяется у 80% больных раком шейки и тела матки в качестве комбинированного лечения, а также в качестве самостоятельного метода лечения.
10 Однако до сих пор 35-45% больных, несмотря на проводимое лечение, погибают от основного заболевания, а у 10-35% пациенток возникают лучевые повреждения органов малого таза - мочевого пузыря и прямой кишки.

Одним из перспективных направлений повышения эффективности лучевого лечения является усиление повреждающего действия радиации на опухоль с помощью
15 радиомодифицирующих агентов, а также использование радиопротекторов для защиты нормальных органов и тканей.

В качестве радиомодифицирующих препаратов в настоящее время широко используется 5-фторурацил, обладающий одновременно цитостатическими свойствами. Однако для достижения радиомодифицирующего действия препарата требуется
20 внутривенное введение довольно высоких доз этого препарата, что нередко лимитировано развитием токсических проявлений.

Известен способ лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки, включающий химиотерапию 5-фторурацилом в течение 5 дней ежедневно с последующим одновременным введением платиносодержащего препарата и проведением
25 лучевой терапии по схеме динамического фракционирования дозы. При этом дополнительно вводят гель «Колегель» с деринатом один раз в день во влагалищную трубку и одновременно в виде микроклизмы в прямую кишку в первые 5 дней лечения, затем за 3-4 часа до или через 1-2 часа после каждого сеанса облучения и после окончания курса облучения в течение 2-3 недель продолжают инстилляции во
30 влагалищную трубку в том же объеме (Патент РФ №2393897, МПК А61К 31/513, опубл. 2010).

Недостатком этого способа является возможность развития токсических проявлений 5-фторурацила при его инфузионном введении (снижение количества лейкоцитов и тромбоцитопения), кроме того платиносодержащие препараты имеют повышенную
35 токсичность, плохо переносятся людьми старшей возрастной группы, поэтому не всегда удается провести полный курс химиотерапии.

Известен способ лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки, включающий наружное облучение и использование химиопрепаратов, соединенных с аутоплазмой (Патент РФ №2261706, МПК А61К 31/282, опубл. 2005).

40 Недостатком этого способа следует считать использование плазмы, требующей забора большого количества крови, строжайших антисептических и стерилизационных процедур, т.е. способ сложен в исполнении, кроме того, только наружное облучение не может считаться адекватным методом лечения местно-распространенного рака шейки матки.

45 Известен способ лечения местно-распространенного рака тела матки (Патент РФ №2243771, МПК А61К 31/513, опубл. 2005), включающий использование химиопрепаратов и внутриматочное облучение. В первый день лечения интерстициально паратуморально вводят циклофосфан, во второй день в полость матки на кремообразной

основе вводят фторурацил или адриабластин, на следующий день проводят сеанс внутриволостного облучения, курс повторяют три раза с 6-дневным перерывом.

Недостатком этого способа является недостаточная эффективность, особенно при большом объеме опухоли, высокая вероятность токсического проявления, поскольку вводят не один препарат, а ряд различных препаратов, таких как циклофосфан, адриабластин, 5-фторурацил.

Наиболее близким является способ лечения больных с местно-распространенными формами рака матки, включающий проведение дистанционной и внутриволостной лучевой терапии, химиотерапию (I. Stolyarova. Radiotherapy of advanced endometrial cancer with or without metronidazole as radiosensitizer. Zerbinis Medical Publications. Printed in Greece. Journal of BUON 5: 411-414, 2000.). Больные раком тела матки получали сочетано-лучевую терапию путем чередования внутриволостного и дистанционного облучения. Перед каждым сеансом внутриволостного облучения в полость матки вводили метронидазол (МЗ), растворенный в диметилсульфоксиде (ДМСО). Для получения данного раствора 1-2 г кристаллического МЗ растворяли в 10 мл ДМСО. Приготовленный раствор вводили в полость матки *ex tempore*.

Недостатком этого способа является то, что при лечении местно-распространенных опухолей матки фактически отсутствует субстрат для действия метронидазола, обладающего как радиосенсибилизатор донорно-акценторными свойствами, что приводит при облучении за счет проходящих радикальных процессов к появлению активных радикалов, вызывающих регрессию опухоли, для этой области невозможно достичь необходимого эффекта, поскольку, как правило, данные опухолевые ткани хорошо оксигенированы за счет развития патологической неоваскуляризации.

Задачей изобретения является устранение указанных недостатков, повышение эффективности лечения за счет увеличения скорости регрессии опухоли, стабилизации опухолевого процесса, профилактика постлучевых осложнений без риска развития тяжелых токсических проявлений системного характера, в т.ч. у лиц пожилого возраста с дополнительными системными заболеваниями, не подлежащих операционному вмешательству, и с опухолями большого, свыше 120 см³ объема.

Для решения поставленной задачи проводят внутриволостную и дистанционную лучевую терапию, химиотерапию. При этом предложено в течение 5-7 дней до начала сеансов облучения вводить во влагалищную трубку «Колегель-Бета» с 1 β-интерлейкином в объеме 20 мл ежедневно. Непосредственно перед каждым сеансом внутриволостного облучения в полость матки надо вводить 5-фторурацил на носителе повышенной вязкости, а именно геле «Колегель» с 5-фторурацилом в объеме 20 мл-25 мл (в зависимости от объема полости матки, определяемого по данным УЗИ) с экспозицией 30-40 минут. Через 40-50 минут после сеансов дистанционного облучения вводить в прямую кишку и мочевой пузырь по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, диметилсульфоксид (ДМСО) и гидрокортизон в терапевтически эффективном количестве. С начала курса дистанционного облучения осуществляют 5-10 таких процедур.

Осуществление способа показано на конкретных клинических примерах:

Пример 1

Больная С., 68 лет, находилась в РНЦРХТ с диагнозом рак тела матки III ст., гипертоническая болезнь II ст., сахарный диабет. В результате клинико-лабораторного обследования было выявлено распространение процесса на параметральную клетчатку, вследствие чего выполнение оперативного вмешательства было признано невозможным. Объем опухоли составил 140 см³. Единственно возможным методом лечения был

признан химиолучевой.

Больной было проведено лечение по предлагаемому способу, включающему в себя курсы внутриволостного и дистанционного облучения. При этом до начала облучения проводились аппликации во влагалищную трубку «Колегель-Бета» с 1 β-интерлейкином.

5 Гель вводили ежедневно по 20 мл в течение 7 дней.

Непосредственно перед каждым сеансом внутриволостного облучения в полость матки вводили 20 мл «Колегель» с 5-фторурацилом, длительность аппликации составляла 40 минут, при этом больная находилась на гинекологическом кресле.

10 Введение препарата в полость матки переносилось больной удовлетворительно, побочных действий и осложнений, связанных с введением препарата, не наблюдалось.

В последующем больную перевозили в каньен для проведения внутриволостного облучения. Сеанс облучения проводился на аппарате АГАТ-ВУ с использованием метростата 3-канального типа. Разовая поглощенная доза в точке А составляла 5 Гр. Количество сеансов - 10, с частотой - 2 раза в неделю. Суммарная поглощенная доза

15 в точке А составила 50 Гр.

Затем было назначено дистанционное облучение на ЛУЭ-20 МэВ по 4-ольной методике полями 6x15 см. Разовая очаговая доза в точках В составляла 2 Гр, а суммарная - 44 Гр. Было проведено ежедневно 10 сеансов такого облучения.

20 Через 40 минут после 1-5 сеансов дистанционного облучения в прямую кишку и мочевого пузыря вводили по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, диметилсульфоксид и гидрокортизон в терапевтически эффективном количестве, а именно, в масс. %: метилурацил - 5, ДМСО - 5 и гидрокортизон - 0,4.

В результате проведенной терапии достигнут эффект первичного клинического излечения, который был констатирован через 7 дней после проведенной терапии. Это

25 свидетельствует об увеличении скорости регрессии опухоли тела матки, что было подтверждено данными цитоморфологического исследования материала из полости матки, а также данными УЗИ. После 10 процедур внутриволостного облучения и 22 сеанса дистанционной терапии предлагаемого курса лечения объем опухоли значительно

30 следует заметить, что подобных результатов лечения больных с такими объемами поражения (140 см³) ранее достичь не удавалось.

При обследовании через 6 месяцев констатирована стабилизация процесса.

Пример 2

35 Больная П., 63 лет, находилась в РНЦРХТ с диагнозом рак шейки матки III В ст., 2-сторонний параметральный вариант, экзофитная форма роста. Гистологически - плоскоклеточный неороговевающий рак. Объем опухоли по данным УЗИ составлял - 180 см в объеме 20 мл ежедневно.

Было проведено лечение по предлагаемому способу.

40 Аналогично описанному в Примере 1 проводили аппликации во влагалищную трубку «Колегель-Бета» с 1 β-интерлейкином в течение 5 дней до начала облучения.

Учитывая наличие экзофитной формы опухоли, проведение внутриволостного облучения на первом этапе было невозможным.

45 В связи с вышеуказанными причинами облучение было начато с дистанционной лучевой терапии с помощью открытых полей размером 14x15 см. Разовая поглощенная доза на точки учета (точки А и В) составляла 2 Гр. Суммарная доза на малый таз была доведена до 30 Гр. Было проведено 15 сеансов облучения ежедневно. После 1-10 сеансов дистанционного облучения через 40-50 минут вводили в прямую кишку и мочевого пузыря по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, ДМСО

и гидрокортизон в терапевтически эффективном количестве (аналогично примеру 1).

Опухоль уменьшилась до 135 см³. Затем облучение было продолжено в виде внутрисполостной гамма-терапии, которая проводилась на аппарате АГАТ-ВУ по 1 разу в неделю, всего 7 процедур. Разовая очаговая доза в точке А составила 7 Гр.
 5 Суммарная доза в точке А - 49 Гр.

Непосредственно перед каждым сеансом внутрисполостного облучения вводили в полость матки (учитывая объем полости матки, определенный по данным УЗИ) 25 мл геля «Колегель» с 5-фторурацилом с экспозицией 40 минут.

В результате проведенной терапии была достигнута стабилизация процесса. По 10 данным цитоморфологического исследования, опухолевых клеток не обнаружено по окончании лечения. По данным УЗИ, после указанного первого курса терапии отмечалось значительное уменьшение размеров шейки и тела матки (V опухоли - 85 см³), т.е. было констатировано увеличение скорости регрессии по сравнению с лечением по стандартным методикам аналогичных по степени распространения опухолевых 15 процессов. Следует отметить, что при подобных объемах поражения подобный результат достигается не более в 5-10% случаев.

Пример 3

Больная Д., 72 лет, была госпитализирована в РНЦРХТ с диагнозом рак тела матки 20 II ст. Гистологически - умеренно-дифференцированная аденокарцинома эндометрия.

Объем опухоли составлял 120 см³. Учитывая наличие у больной выраженной 25 сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь III степени, нарушение мозгового кровообращения от 01.2010 г.; сахарный диабет II типа, а также выраженное ожирение) методом выбора явилась лучевая терапия.

Осложнением основного заболевания явилось наличие пиометры. Лечение было начато с введения во влагалищную трубку «Колегель-Бета» с 1 β-интерлейкином по 25 мл ежедневно в течение 5 дней.

Перед каждым сеансом внутрисполостного облучения в полость матки вводили по 25 мл «Колегель» с 5-фторурацилом. Длительность экспозиции составляла 30 минут, в 30 течение которых больная находилась на гинекологическом кресле. Введение препарата в полость матки не вызывало никаких осложнений. Сеанс облучения проводился на аппарате АГАТ-ВУ. Разовая поглощенная доза в точке А составляла 5 Гр. Количество сеансов - 10, с частотой - 2 раза в неделю. Суммарная поглощенная доза в точке А составила 50 Гр.

35 Вторым этапом лучевой терапии было дистанционное облучение на ЛУЭ-20 МэВ, 3 раза в неделю полями сложной пространственной конфигурации с подведением поглощенной дозы в точках В - 2 Гр;

суммарная поглощенная доза в точках учета составила 42-44 Гр, количество процедур-5.

40 После каждого из 5 сеансов дистанционного облучения через 50 минут в мочевого пузырь и прямую кишку вводили по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, ДМСО и гидрокортизон. Это позволило провести лучевое лечение без каких-либо реакций и осложнений.

В результате проведенной терапии было достигнуто первичное клиническое 45 излечение. Это было подтверждено данными цитологического и морфологического исследования материала из полости матки, взятого после окончания лучевого лечения.

V опухоли при этом составил 65 см³.

Заключение:

Комплексное химиолучевое лечение больных возрастом свыше 60 лет с местно-распространенными формами рака матки позволяет достичь после первого курса лечения первичного клинического излечения с уменьшением объема опухоли на 40-50% даже при больших ее объемах.

5 При использовании предлагаемого способа увеличивается скорость лучевой регрессии злокачественных новообразований шейки и тела матки (время двойного уменьшения объема опухоли 8 ± 1 сут; в контроле - 12 ± 1 сут), повышается показатель выживаемости больных с распространенными опухолями шейки и тела матки (2-летняя выживаемость - 79%, в контроле - 47%). Способ позволяет осуществлять эффективную профилактику
10 лучевых осложнений со стороны смежных с маткой органов, что приводит к снижению частоты и степени тяжести лучевых повреждений прямой кишки (3,5% против 13,6% в контроле) и мочевого пузыря (3,5% против 7,7% в контрольной группе), что улучшает качество жизни пациентов и повышает эффективность лечения.

15 Формула изобретения

Способ лечения больных с местно-распространенными формами рака матки, включающий проведение дистанционной и внутриволостной лучевой терапии, химиотерапию, отличающийся тем, что вводят во влагалищную трубку в течение 5-7
20 дней до начала облучения «Колегель-Бета» с 1 β -интерлейкином в объеме 20 мл ежедневно, непосредственно перед каждым сеансом внутриволостной лучевой терапии осуществляют введение в полость матки «Колегель» с 5-фторурацилом в объеме 20 мл - 25 мл с экспозицией 30-40 минут, а после сеансов дистанционного облучения через 40-50 минут вводят в прямую кишку и мочевой пузырь по 20 мл геля на основе альгината натрия, содержащего метилурацил, диметилсульфоксид и гидрокортизон в
25 терапевтически эффективном количестве, с начала курса дистанционного облучения осуществляют 5-10 таких процедур.

30

35

40

45