



(51) МПК  
**A61K 31/282** (2006.01)  
**A61K 31/704** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61H 7/00** (2006.01)  
**A61N 5/00** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2012103864/15, 03.02.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 03.02.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.02.2012

(45) Опубликовано: 27.09.2013 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2240114 C1, 20.11.2004. RU 2268763 C1, 27.01.2006. МХ 2011007307 А, 21.09.2011. КАЛАБАНОВА Е.А. Особенности клинического течения и прогноз метастазов рака шейки матки: Автореферат дис. к.м.н., 2011, [найдено 18.04.2013], найдено из Интернет: <http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-klinicheskogo-t....> ROBBINS JR et al. "Clinical outcomes (см. прод.)

Адрес для переписки:

344037, г.Ростов-на-Дону, 14 линия, 63,  
 ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт"  
 Минздравсоцразвития России

(72) Автор(ы):

Джабаров Фархад Расимович (RU),  
 Розенко Любовь Яковлевна (RU),  
 Франциянц Елена Михайловна (RU),  
 Максимов Алексей Юрьевич (RU),  
 Юдина Лина Васильевна (RU),  
 Солдатов Александр Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздравсоцразвития России (RU),  
 Джабаров Фархад Расимович (RU),  
 Розенко Любовь Яковлевна (RU),  
 Франциянц Елена Михайловна (RU),  
 Максимов Алексей Юрьевич (RU),  
 Юдина Лина Васильевна (RU),  
 Солдатов Александр Владимирович (RU)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ВЛАГАЛИЩА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и касается лечения местно-распространенного рака влагалища. Для этого лечение осуществляют в несколько этапов. Первым этапом проводят курс химиотерапии с внутривенным капельным введением 100 мг/м<sup>2</sup> цисплатина и доксорубина - 30 мг/м<sup>2</sup>, затем после дистанционной гамматерапии на первичный очаг дозы в 20 Гр проводят с ритмом 2 раза в неделю внутривенную Со<sup>60</sup> терапию двумя фракциями по 2.5 Гр с интервалом 5 часов, а в середине 5 - часового интервала в поверхностные слои опухоли вводят 5 мг платидиама, растворенного в 1,0 мл

физиологического раствора, и воздействуют на опухоль ультразвуком с частотой 880 кГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup> через лицензированную салфетку димексид-гель в течение 5 минут, всего в чередовании с дистанционной гамматерапией на регионарные лимфоузлы проводят 10-11 сеансов внутривенной Со<sup>60</sup> терапии до суммарной дозы на первичный очаг 70-75 Гр, на лимфатические узлы 40 Гр. Такое комплексное воздействие обеспечивает эффективное лечение и предупреждение рецидивов заболевания, в том числе, за счет использования химиотерапии в сочетании с ультразвуком, способствующим более глубокому проникновению химиопрепарата в ткани

опухоли. 1 пр.

(56) (продолжение):

of adjuvant chemotherapy and vaginal brachytherapy with or without pelvic radiation for surgical stage I-II uterine serous carcinoma", Eur J Gynaecol Oncol. 2012; 33(5): 449-54, реферат, [найдено 18.04.2013], найдено Из PubMed PMID: 23185785.

R U 2 4 9 3 8 4 6 C 1

R U 2 4 9 3 8 4 6 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 31/282* (2006.01)*A61K 31/704* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61H 7/00* (2006.01)*A61N 5/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012103864/15, 03.02.2012**(24) Effective date for property rights:  
**03.02.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **03.02.2012**(45) Date of publication: **27.09.2013 Bull. 27**

Mail address:

**344037, g.Rostov-na-Donu, 14 linija, 63, FGBU  
"Rostovskij nauchno-issledovatel'skij  
onkologicheskij institut" Minzdravsotsrazvitija  
Rossii**

(72) Inventor(s):

**Dzhabarov Farkhad Rasimovich (RU),  
Rozenko Ljubov' Jakovlevna (RU),  
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),  
Maksimov Aleksej Jur'evich (RU),  
Judina Lina Vasil'evna (RU),  
Soldatov Aleksandr Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
uchrezhdenie "Rostovskij nauchno-  
issledovatel'skij onkologicheskij institut"  
Minzdravsotsrazvitija Rossii (RU),  
Dzhabarov Farkhad Rasimovich (RU),  
Rozenko Ljubov' Jakovlevna (RU),  
Frantsijants Elena Mikhajlovna (RU),  
Maksimov Aleksej Jur'evich (RU),  
Judina Lina Vasil'evna (RU),  
Soldatov Aleksandr Vladimirovich (RU)**

**(54) METHOD OF TREATING LOCALLY ADVANCED VAGINAL CANCER**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely oncology and concerns treating locally advanced vaginal cancer. For this purpose, the therapy is staged. The first stage involves the chemotherapeutic course that provides administering cisplatin 100 mg/m and doxorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> intravenously drop-by-drop; the gamma-ray teletherapy covering a primary centre in a dose of 20 Gy is followed by two fractions 2.5 Gy of the intracavitary Co<sup>60</sup> therapy every 5 hours twice a week; in the middle of the 5-hour period, platidiam 5 mg dissolved in saline solution 1.0 ml is introduced into surface layers of the tumour which is exposed to

ultrasound of frequency 880 kHz and intensity 0.4 Wt/cm<sup>2</sup> through the licensed dimexide gel tissue for 5 minutes; the therapy requires the gamma-ray teletherapy covering the lymphatic nodes alternated with 10-11 sessions of the intracavitary Co<sup>60</sup> therapy in total to reach a total dose of the primary centre exposure of 70-75 Gy, of the lymphatic nodes exposure of 40 Gy.

EFFECT: specified integrated therapy provides the effective treatment and prevention of the recurrences also ensured by using the chemotherapy combined with the ultrasonic exposure that promotes the deeper chemopreparation penetration into tumour tissues.

1 ex

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

Известен способ лечения больных при распространенных формах рака влагалища (А.М. Гранов, В.Л.Винокуров «Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии», С.-Пб, 2002. - С.165-169), основанный на использовании сочетанного внутрисполостного и дистанционного облучения и выбранный нами в качестве прототипа. При III стадии процесса тотальное внутрисполостное облучение всех стенок влагалища осуществляется до уровня доз порядка 55-56 Гр, оптимальным режимом фракционирования является облучение два раза в неделю по 5-6 Гр на слизистую оболочку. При наличии остаточной опухоли к концу облучения воздействие продолжается локализовано до суммарной дозы 70-80 Гр. В случае локализации опухоли в верхних отделах органа дистанционному наружному облучению подвергаются группы тазовых лимфатических узлов. Разовые дозы обычно составляют около 2 Гр, суммарные - 40-50 Гр. При опухолях, расположенных в нижней трети влагалища, дистанционному лучевому воздействию подвергаются группы пахово-бедренных лимфатических узлов. Нормировка дозы при этом осуществляется на глубину 4-5 см. Дистанционное облучение проводят двух передних полей, разовые дозы - 2-3 Гр, суммарные - 40-45 Гр. При наличии конгломератов лимфатических узлов суммарные дозы могут быть доведены до 55-60 Гр. При IV стадии рака влагалища авторы предлагают проводить паллиативную лучевую терапию, состоящую из равномерного облучения малого таза с противоположных открытых полей до суммарной дозы 45-50 Гр, а внутрисполостное облучение осуществлять по индивидуальному плану.

Однако пятилетняя выживаемость после лучевой терапии при III стадии рака влагалища составляет 25-37%, а при IV стадии - 0-3%.

Известен способ подавления опухолевого роста (патент РФ 2188054, А61N 7/00, А61K 31/40, 1999 г.), выбранный нами в качестве прототипа. Указанный способ включает в себя введение в опухоль терафтала (октакарбокситаллоцианата кобальта) и аскорбиновой кислоты и дополнительное воздействие на опухолевую ткань ультразвуковым облучением с частотой 0,5-3 МГц и интенсивностью 0,5-5 Вт/см<sup>2</sup>. Соотношение концентрации комплекс-восстановитель составляет от 1:5 до 1:50, а разовая доза терафтала составляет 30-40 мг/кг. В оптимальном варианте использования способа показатель противоопухолевой активности - торможение роста опухоли составляет 65-68%.

Однако противоопухолевая активность используемых препаратов остается неудовлетворительной и не может быть повышена из-за токсичности способа при более высоких дозах используемых препаратов. Неизвестны сроки до прогрессирования опухоли. И этот способ не применялся при лечении больных раком влагалища.

Целью настоящего изобретения является улучшение результатов лечения больных местно-распространенного рака влагалища. Поставленная цель достигалась тем, что больным раком влагалища лечение начинают с введения в 1-й день цисплатина - 100 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицина - 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно капельно. Через 7-10 дней начинают дистанционную гамматерапию противоположными открытыми полями в разовой очаговой дозе по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 20 Гр. После чего подключают внутрисполостную лучевую терапию 2 раза в неделю в зависимости от локализации процесса кольпостатом с источником по оси влагалища. Внутрисполостную <sup>60</sup>Co терапию проводят на аппарате АГАТ-ВЗ с использованием фракционирования РОД 5

Гр. Однако планируемую дозу подводят за 2 фракции по 2,5 Гр с интервалом 5 часов. В середине 5-часового интервала в поверхностные слои опухоли вводят 5 мг платинидиама, растворенного в 1,0 мл физиологического раствора и сразу воздействуют на опухоль ультразвуком с частотой 880 кГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup> через лицензированную салфетку димексид-гель в течение 5 мин (всего 10-11 сеансов).

Топометрическая подготовка включает определение геометрии источников (имитаторов, введенных в эндостаты) с помощью электрорентгенологической приставки ЭРГА-МП.

Сеансы внутрисполостной лучевой терапии с ритмом облучения 2 раза в неделю чередуются с дистанционной гамма-терапией, которая осуществляется с 2-х противоположных полей с центральным экранирующим блоком. Суммарно на первичный очаг подводят 70-75 Гр, на лимфатических узлов - 40 Гр.

Изобретение является новым, так как оно неизвестно из уровня медицины в области онкологии при лечении местно- распространенного рака влагалища сочетанием гамма-терапии, дополненной местным применением радиомодификаторов в виде химиотерапевтических средств и ультразвука.

Новизна изобретения заключается в том, что при лечении больных местно- распространенного рака влагалища между сеансами внутрисполостного облучения химиопрепарат вводят в поверхностные слои опухоли и воздействуют на нее ультразвуком через салфетку димексид-гель.

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 и химиопрепаратов, являющихся радиомодификаторами, обуславливает, во-первых, комбинирование их специфического противоопухолевого действия, во-вторых, способствует усилению этого действия, так как химиопрепарат обуславливает соносенсибилизацию, а ультразвук, в свою очередь, способствует более глубокому проникновению химиопрепарата в толщу опухоли, что в целом повышает эффективность лучевой терапии распространенного рака влагалища.

В доступных источниках информации России, стран СНГ и за рубежом указаний на подобный способ улучшения результатов лечения больных распространенным раком влагалища не обнаружено.

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

Способ осуществляется следующим образом: в 1 день проводили внутривенное капельное введение цисплатина - 100 мг/м<sup>2</sup> (с режимом гипергидратации и форсированного диуреза) и доксорубицина - 30 мг/м<sup>2</sup>

Через 10 дней проводили дистанционное облучение органов малого таза с 2-х противоположных ромбовидных полей 15-16×15-16 см (нижняя граница поля на уровне границ входа во влагалище), РИК 75 см. РОД 2 Гр, ежедневно 5 фракций в неделю до СОД 20 Гр (ВДФ 33 ед).

Затем проводили внутрисполостную Со<sup>60</sup> терапия на АГАТ-В3 с помощью кольпостата. Используется традиционный режим фракционирования РОД 5 Гр, которая, в предлагаемом нами способе, подводится двумя отдельными фракциями по 2,5 Гр с интервалом 5 часов.

В середине 5-часового интервала в поверхностные слои опухоли вводили 5 мг платинидиама, растворенного в 1,0 мл физиологического раствора, на поверхность

опухоли наносили салфетку димексид-гель (регистрационное удостоверение ФСР 2009/05407 ТУ 9393-009-58223785-2005) и, используя выносной плоский локализатор, прилагаемый к аппарату УЗТ-3.У (Аппарат УЗТ-1.03У, сертификат соответствия №РООСС RU.ММ 18.В01660, паспорт ТА3.863.013 ПС), проводили в течение 5 минут сеанс ультразвукового воздействия с частотой 880 кГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup>

Всего проводится 11 сеансов внутриволостной Со<sup>60</sup> терапии с ритмом 2 раза в неделю до СОД 55 изоГр (ВДФ 93 ед). В дни, свободные от внутриволостной Со<sup>60</sup> терапии, продолжается дистанционная гамматерапия с 2-х стандартно разведенных (на 6 см на уровне точки А) наклонных полей на регионарные лимфатические коллекторы малого таза.

Таким образом, в среднем, суммарная доза облучения на первичный очаг составляет 75 Гр, на лимфоузлы 44±2 Гр. Общая доза цитостатиков, в среднем, 150 мг цисплатина и доксорубицина 50 мг, введенных внутривенно и 55 мг платидиама, подведенного локально, с использованием ультразвукового воздействия.

В дальнейшем проводится не менее 3-х курсов полихимиотерапии с платиносодержащими производными цитостатиками.

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

Больная П. 1964 г.р. (ист. бол. №2561/ю), находится под наблюдением РНИОИ с 14.01.09 с диагнозом - рак влагалища Т<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>. кл.гр. 2.

Жалобы при поступлении на кровянистые с запахом выделения из влагалища, умеренную болезненность при дефекации. Считает себя больной в течение 6-7 месяцев.

14.01.09. Локальный статус при пальцевом исследовании: просвет влагалища сужен, исследование болезненное. На левой боковой стенке с переходом на заднюю и переднюю стенки влагалища на границе средней и нижней его трети определяется плотное бугристое образование. Размеры 4×6×3 см. Слизистая отечна, плотная, не смещаемая. Инфильтрация тканей распространяется до входа во влагалище на нижнюю треть вагины. Кровь на исследуемом пальце. Слизистая прямой кишки сглажена. Инфильтрация параметральной клетчатки, почти достигающая стенки таза справа.

ПГА №75290 от 14.01.09 - умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак.

14.01.09. УЗИ - гиперплазия подвздошных лимфоузлов слева. Умеренная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Хронический холецисто-панкреатит.

15.01.09. ФЛЮ ОГ К №46 - Легкие и сердце - возрастные изменения.

Консилиумом РНИОИ процесс признан нерезектабельным, больная поступила в радиологическое отделение для курса химиолучевого лечения.

Анализ крови от 16.01.09. Нв - 104 г/л, Эр. -  $3,4 \times 10^{12}/л$ , СОЭ - 35 мм/час; Л -  $13,2 \times 10^9/л$ , пал. - 25%, сегм. - 62%, эоз. - 1%, мон. - 2%, лим. - 10%.

Биохимические показатели крови от 16.01.09 г. Мочевина - 6,3 ммоль/л; креатинин - 112,3 мкмоль.

19.01.09 проведена полихимиотерапия, внутривенно введено 150 мг цисплатина и 45 мг доксорубицина. Стандартный режим гидратации, антиэметиков и форсированного диуреза.

Анализ крови от 23.01.09. Нв - 104 г/л. Эр. -  $3,4 \times 10^{12}/л$ , СОЭ - 24 мм/час; Л -  $8,2 \times 10^9/л$ , пал. - 17%, сегм. - 52%, эоз. - 1%, мон. - 2%, лим. - 28%.

С 26.01.09 по 06.02.09. г. на область первичного очага и пути лимфооттока проведена ДГТ на аппарате «АГАТ-С», с 2-х противоположных ромбовидных открытых полей 16×16 см, РИК - 75 см, РОД 2 Гр. СОД 20 Гр (ВДФ 33 ед).

5 После топометрической подготовки с определением геометрии источников в кольпостате 09.02.09 начата внутриволостная  $Co^{60}$  терапия на АГАТ-ВЗ. Подведена первая фракция очаговой дозы 2,5 Гр.

10 Через 2,5 часа (в зеркалах) под поверхностные слои опухоли введено 5 мг платидиама, растворенного в 1,0 мл физиологического раствора. На поверхность опухоли нанесена салфетка димексид-гель, установлен плоскостной выносной ультразвуковой локализатор и проведен в течение 5 минут сеанс УЗТ с частотой 880 кГц и интенсивностью 0,4 Вт/см<sup>2</sup>.

15 Через 2,5 часа подведена вторая часть очаговой дозы внутриволостной  $Co^{60}$  терапии 2,5 Гр.

Сеансы внутриволостной  $Co^{60}$  терапии проведены 09.02.09, 12.02.09, 16.02.09, 19.02.09, 24.02.09, 27.02.09, 03.03.09, 06.03.09, 10.03.09, 13.03.09.

20 Анализ крови от 06.02.09. Нв - 114 г/л. Эр. -  $3,3 \times 10^{12}/л$ , СОЭ - 25 мм/час; Л  $6,8 \times 10^9/л$ , пал. - 15%, сегм. - 55%, эоз. - 3%, мон. - 5%, лим. - 22%.

20 Анализ крови от 03.03.09. Нв - 109 г/л, Эр. -  $3,3 \times 10^{12}/л$ , СОЭ - 15 мм/час; Л -  $5,6 \times 10^9/л$ , пал. - 7%, сегм. - 52%, эоз. - 0%, мон. - 6%, лим. - 35%.

25 С 10.02.09 по 04.03.09 продолжено чередование сеансов внутриволостной  $Co^{60}$  терапии с ДГТ в статическом режиме на пути лимфооттока, с 4-х (2 подвздошных и 2 крестцовых) разведенных наклонных полей размером 6×18 см, РИК - 75 см, РОД 2 Гр. до СОД 40 Гр. Общая суммарная доза на первичный очаг составила 76 Гр.

Анализ крови от 13.03.09. Нв - 114 г/л, Эр. -  $3,1 \times 10^{12}/л$ , СОЭ - 5 мм/час; Л -  $4,2 \times 10^9/л$ , пал. - 7%, сегм. - 64%, эоз. - 3%, мон. - 8%, лим. - 18%.

30 16.03.09 г. Локальный статус: просвет влагалища свободный. Исследование безболезненно. На левой боковой стенке имеется участок гиперемированной бархатистого вида слизистой с эрозивной поверхностью до 0,5 см. В параметриях свободно.

35 Цитологическое исследование №55472 от 16.03.09 г. - кровь, клетки хронического воспаления.

16.03.09 г. УЗИ - лимфоузлы таза не увеличены. Умеренная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Хронический холецисто-панкреатит.

40 При выписке клинический диагноз - рак влагалища  $T_3N_xM_0$ . кл. гр. 3 Состояние после химиолучевого лечения.

При явке 15.06.09 (через 3 месяца) жалоб нет.

По месту жительства с интервалом 3-4 недели проведено 3 курса полихимиотерапии цисплатин 150 мг, доксорубин 40 мг и 600 мг циклофосфана.

45 22.11.11. Локальный статус: просвет влагалища свободный. Ткани мягкие, чистые. Слизистая влагалища легко берется в складки. На левой боковой стенке влагалища имеется участок белесоватой атрофичной ткани. Рубцовая тяжесть параметральной клетчатки, больше слева.

50 22.11.11. УЗИ - умеренная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения печени. Хронический холецисто-панкреатит.

С клиническим диагнозом рак влагалища  $T_3N_xM_0$ . кл. гр.3. Состояние после химиолучевого лечения. Больная наблюдается в течение 3 лет без признаков рецидива и метастазов.

Техническо-экономический эффект от использования «Способа лечения  
распространенного рака влагалища» заключается в возможности увеличить  
продолжительность и улучшить качество жизни больных раком указанной  
локализации за счет модификации проводимого лучевого лечения сочетанием  
5 системного и местного применения цитостатиков и местного воздействия ультразвука.

#### Формула изобретения

Способ лечения местно-распространенного рака влагалища, включающий  
10 химиотерапию, дистанционную гамматерапию, внутриполостную  $Co^{60}$  терапию,  
отличающийся тем, что первым этапом проводят курс химиотерапии с внутривенным  
капельным введением  $100 \text{ мг/м}^2$  цисплатина и доксорубицина  $30 \text{ мг/м}^2$ , затем после  
дистанционной гамматерапии на первичный очаг суммарной дозы в 20 Гр, проводят с  
15 ритмом 2 раза в неделю внутриполостную  $Co^{60}$  терапию двумя фракциями по 2,5 Гр с  
интервалом 5 ч, а в середине 5-часового интервала в поверхностные слои опухоли  
вводят 5 мг платидиама, растворенного в 1,0 мл физиологического раствора, и  
воздействуют на опухоль ультразвуком с частотой 880 кГц и интенсивностью  $0,4$   
20  $\text{Вт/см}^2$  через лицензированную салфетку димексид-гель в течение 5 мин, всего в  
чередовании с дистанционной гамматерапией на регионарные лимфоузлы проводят 10-  
11 сеансов внутриполостной  $Co^{60}$  терапии до суммарной дозы на первичный очаг 70-  
75 Гр, на лимфатические узлы 40 Гр.

25

30

35

40

45

50