



**MD 1569 F1**

**REPUBLICA MOLDOVA**



**(19) Agenția de Stat  
pentru Protecția Proprietății Industriale**

**(11) 1569<sup>(13)</sup> F1**  
**(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 N 5/10;**  
**A 61 P 35/00**

**(12) BREVET DE INVENȚIE**

| <b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi<br/>revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21) Nr. depozit:</b> 99-0283<br><b>(22) Data depozit:</b> 1999.12.17                                                                                                                                                                                                                | <b>(43) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului pe<br/>răspunderea solicitantului:</b><br>2000.12.31, BOPI nr. 12/2000 |
| <b>(71) Solicitant:</b> Institutul Oncologic din Republica Moldova, MD<br><b>(72) Inventatori:</b> Jovmir Vasile, MD; Goldobenco Ghenrih, MD; Stanislav Anastasia, MD; Machidon Vitalie, MD; Sterpu Marta, MD<br><b>(73) Titular:</b> Institutul de Oncologie din Republica Moldova, MD |                                                                                                                                       |

**(54) Metodă de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie**

**(57) Rezumat:**

1  
Invenția se referă la domeniul medicinei, în special la oncologie și poate fi folosită pentru tratamentul cancerului mamar în perioada preoperatorie.

Esența invenției constă în folosirea concomitentă a metodei clasice de radioterapie fracționară și chimioterapiei neoadjuvante: metotrexat 30mg/m<sup>2</sup> i/v la 1 și 8 zi, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>

2  
5 i/v la 2 și 9 zi, ciclofosamidă 200 mg i/m timp de zece zile.

Rezultatul acestei terapii combinate constă în sporirea eficacității tratamentului cancerului mamar în perioada preoperatorie.

10 Revendicări: 1

## MD 1569 F1

3

### Descriere:

Invenția se referă la domeniul medicinei, în special la oncologie și poate fi folosită în tratamentul cancerului mamar în perioada preoperatorie.

Se cunosc metode de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie cu administrarea intravenos sau intramuscular a polichimioterapiei [1]. Însă administrarea polichimioterapiei în perioada preoperatorie prin metoda tradițională, îndepărtează intervenția chirurgicală cu 1...1,5 luni, făcând acțiunea locală puțin pronunțată, iar administrarea intravenos sau intramuscular a polichimioterapiei până la operație duce la depresiunea funcției hematopoietice și imunologice.

E cunoscută metoda de tratament al cancerului mamar cu iradiere postoperatorie începută cel târziu la trei săptămâni după mastectomie [2]. Iradierea postoperatorie îmbunătățește supraviețuirea pacienților, însă are o acțiune locală întârziată, care nu micșorează riscul răspândirii celulelor canceroase în timpul intervenției chirurgicale. Focarul primar rămâne practic preoperator fără tratament.

Se cunoaște metoda de tratament al cancerului mamar cu iradiere preoperatorie hiperdozată (doza totală 20 Gy) [3]. Această metodă micșorează seria de tratament preoperator de la 6 săptămâni la 3...4 zile. Însă administrarea exclusivă a radioterapiei hiperdozate preoperatorii ce nu induce o asociere cu alte mijloace terapeutice sporește puțin prospectiva obținerii unor rezultate bune în tratamentul cancerului. Unele sectoare ale tumorii din motive individuale pot fi slab sensibile la terapia prin iradiere, iar mărirea dozei radioterapeutice în acest regim e imposibilă din cauza lezării țesutului sănătos adiacent tumorii. Se produc procese ireparabile.

Cea mai apropiată metodă de tratament față de cea propusă este metoda clasică de fracționare 2 Gy la o ședință de 5 ori pe săptămână, doza totală administrată fiind 44 Gy pe câmpurile de iradiere: 1) sân; 2) regiunea limfatică supraclaviculară, subclaviculară și axilară; 3) regiunea limfatică parasternală [4].

Însă această metodă de tratament are o acțiune incompletă, deoarece doza tumoricidă minimală este de 44 Gy, ca rezultat rămânând celule tumorale viabile în medie 40% (după diferiți autori).

În această metodă de tratament lipsește acțiunea concomitentă a chimioterapiei neoadjuvante, ca factor antiblastic pronunțat asupra tumorii, datorită căreia metoda nu are o acțiune de tratament antitumoral maximal.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în sporirea eficacității tratamentului cancerului mamar prin sensibilizarea și distrugerea celulelor tumorale care prezintă un pericol sporit pentru diseminare în timpul intervenției chirurgicale. Acest efect contribuie în prealabil la minimalizarea apariției recidivelor locale, metastazelor la distanță precum și la mărirea intervalului liber de boală.

Esența invenției constă în aceea că metoda de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie include radioterapia clasică fracționară administrată câte 2 Gy la o ședință de 5 ori pe săptămână, doza totală constituind 44 Gy pe câmpurile de iradiere: 1) sân; 2) regiunea limfatică supraclaviculară, subclaviculară și axilară; 3) regiunea limfatică parasternală, iar la a 6-a zi include chimioterapia neoadjuvantă: metotrexat 30 mg/m<sup>2</sup> i/v la 1 și a 8-a zi, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i/v la a 2 și a 9-a zi, ciclofosfamidă 200 mg i/m timp de 10 zile. Astfel, metoda de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie ce include radioterapia și chimioterapia permite de a spori eficacitatea tratamentului cancerului mamar în perioada preoperatorie. Din aceste constatări rezultă că prin asocierea acestor tratamente efectele distructive se extind asupra unei populații de celule canceroase mai extinse decât atunci când acționează numai una din aceste mijloace terapeutice.

Principiul de bază al acestor terapii este lezarea celulelor canceroase. Asocierea radioterapiei și chimioterapiei reprezintă o abordare terapeutică modernă în oncologie și încearcă să determine modalitatea prin care efectul terapeutic obținut să fie optim.

Metoda se realizează în modul următor

În perioada preoperatorie se aplică radioterapia fracționară simplă, loco-regională în doză de 2 Gy pe câmp (sursa Co<sup>60</sup>, aparatul ROCUS sau AGAT-R), doza totală fiind de 44 Gy timp de 4 săptămâni. Începând cu ziua a 6-a de radioterapie, după 10 Gy de inducere (termen calculat, celulele tumorale fiind sensibilizate cu raze ionizante), se aplică schema de tratament chimioterapeutic CMF, doza preparatului fiind calculată în raport cu suprafața corpului. S-a folosit următorul regim de administrare a preparatelor citostatice: metotrexat 30 mg/m<sup>2</sup> i/v în 1-a și a 8-a zi, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i/v în a 2-a și a 9-a zi, ciclofosfamidă 200 mg i/m timp de 10 zile.

După metoda propusă în secția radioterapie nr. 2 a Institutului Oncologic din Republica Moldova timp de un an au fost supuse tratamentului un lot de 40 pacienți. La toate pacientele diagnoza a fost confirmată citologic. În timpul tratamentului combinat nu s-a observat nici o complicație. Iradierea cancerului mamar (T2 N0-1 M0) asociată cu chimioterapia a fost folosită în scop antiblastic și de radiosensibilizare. Efectul metodei propuse este cu mult mai înalt față de alte metode de tratament existente și nu poate fi constatat

## MD C2

4

folosind aparte radioterapia sau chimioterapia. În decursul tratamentului dimensiunile tumorii și nodulilor limfatici axilari s-au micșorat în 80%...90% cazuri. La examenul histologic tumoarea nu a fost depistată în 12,5% cazuri, în rest (87,5% cazuri) s-au observat schimbări degenerative pronunțate ale celulelor canceroase. Patomorfoză de gr. I a fost prezentă în 7,5%; gr. II - 57,5%; gr. III - 22,5%; gr. IV - 12,5%.

S-a obținut un efect curativ cu mult mai pronunțat în comparație cu lotul de bolnave tratate numai cu radioterapie preoperatorie - patomorfoză: gr. I - 52%; gr. II - 36%; gr. III - 12%.

**Exemplul 1.** Bolnava Zaverupa Maria, a. n.1966, nr. fișei de observație 6919/35, a fost internată la 25.05.98 în secția radioterapie nr.2 cu diagnosticul: cancer mamar T2 N1 MO II B st. A fost supusă tratamentului combinat descris. Citologia nr. 14887/891/5 corespunde diagnosticului. Diametrul tumorii 2,0 cm. Analiza generală a sângelui la internare la 28.05.98 a fost : Hb - 126 gr/l, er- 4,1, l- 5,5. Mamectomie la 24.06.98. Morfologic diagnoza a fost confirmată (nr.33624): cancer mamar ductal cu metastaze în ganglionii limfatici axilari. Diametrul tumorii 1,0 cm. Patomorfoză tumorală gr. III. A fost externată din staționar în stare satisfăcătoare cu analiza generală a sângelui: Hb - 120 gr/l, er- 3,7, l- 4,0.

**Exemplul 2.** Bolnava Borș Iulia, a. n. 1957, a fost internată la 13.05.98 în secția radioterapie nr.2 cu diagnoza: cancer mamar pe dreapta T2 N0 MO II A st, diametrul tumorii 3,0 cm, verificare citologică - 14377. Analiza generală a sângelui la internare pe 28.05.98 a fost : Hb - 136 gr/l, er- 4,2, l- 6,0. A fost supusă tratamentului combinat descris. La 25.06.98 mamectomie radicală Madden. Complicații nu au fost. Externată la 10.05.98 din staționar în stare satisfăcătoare cu analiza generală a sângelui Hb - 130 gr/l, er- 4,0, l- 3,1. Morfologic diagnosticul a fost confirmat (Nr.32388) cancer mamar invaziv ductal cu creștere solidă, fără metastaze în nodulii limfatici. Diametrul tumorii 0,7 cm. Patomorfoză tumorală gr. III.

### (57) Revendicare:

Metodă de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie ce include radioterapia fracționară clasică, **caracterizată prin aceea că** suplimentar la a șasea zi se aplică chimioterapia neoadjuvantă și anume: metotrexat 30mg/m<sup>2</sup> i/v la 1 și 8 zi, 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup> i/v la 2 și 9 zi, ciclofosfamidă 200 mg i/m timp de zece zile.

### (56) Referințe bibliografice:

1. Гарин А. М., Хлебнов А. В., Табагарь Д. З., Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии, Ультра-мед, Москва, 1992
2. Chiricuța I., Actualități în tratamentul radiologic al cancerului glandei mamare, Asociația medicală Română, București, Oncologia și radioterapia, v. XXXII, nr.I, 1994, p. 40-42
3. Голдобенко Г. В., Лютягин В. П., Нечушкин Н. И., Проблемы лучевой терапии больных раком молочной железы, Москва, 1994, с. 4-13
4. Киселева Е. С. Лучевая терапия злокачественных опухолей, Рак молочной железы, глава 7, Москва, 1996

Șef secție: EGOROVA Tamara

Examinator: GROSU Petru

Redactor: ANDRIUȚĂ Victoria

## RAPORT DE DOCUMENTARE

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| (21) Nr. depozit: 99-0283                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| (22) Data depozit: 1999.12.17                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| (51) Int. Cl. (7) : A 61 N 5/10, A 61 P 35/00<br>Alți indici de clasificare:<br>(54) <b>Titlul</b> :Metodă de tratament al cancerului mamar în perioada preoperatorie<br>(71) Solicitantul : Institutul Oncologic din Republica Moldova, MD<br>Termeni caracteristici : |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7 )                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| Au fost consultate cererile de brevet și brevetele ale RM și EA                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| II. Documente considerate ca relevante                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| Categoria*                                                                                                                                                                                                                                                              | Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente                                                                                                                                                                                               | Numărul revendicării vizate |
| <input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| <input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| * categoriile speciale ale documentelor consultate:                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             |
| A - document care definește statutul general al tehnicii                                                                                                                                                                                                                | P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate                                                                                                                                                                    |                             |
| E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data                                                                                                                                                                        | T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției                                                    |                             |
| L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres ( se va indica motivul)                                                                                               | X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă                                                                                                                                                    |                             |
| O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă                                                                                                                                                                           | Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate |                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                         | & - document care face parte din aceeași familie de documente                                                                                                                                                                                                                |                             |
| Data efectuării de documentare                                                                                                                                                                                                                                          | 2000. 10. 03                                                                                                                                                                                                                                                                 |                             |
| Examinatorul                                                                                                                                                                                                                                                            | Petru Grosu                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |