



MD 3248 F1 2007.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3248** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) Int. Cl.: *A61K 31/255* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2006 0175 (22) Data depozit: 2006.06.30	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2007.02.28, BOPI nr. 2/2007
(71) Solicitanți: JOVMIR Vasile, MD; STANISLAV Anastasia, MD; MORARU Lilia, MD (72) Inventatori: JOVMIR Vasile, MD; STANISLAV Anastasia, MD; MORARU Lilia, MD (73) Titulari: JOVMIR Vasile, MD; STANISLAV Anastasia, MD; MORARU Lilia, MD	

(54) Metodă de tratament al cancerului glandei mamare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la oncologie și poate fi utilizată pentru tratamentul cancerului glandei mamare.

Esența invenției constă în aceea că se administrează intravenos în complex ciclofosfan 0,6 g, adriablastină 40 mg și 5-fluorouracil 0,75 g în I și a VIII-a zi de tratament, iar din ziua a III-a se efectuează radioterapia pe două câmpuri, și anume un câmp include ganglionii limfatici supra-,

2
5 subclaviculari și axilari, iar al doilea – glanda mamară propriu-zisă, cu o doză de 3 Gy la o ședință pe fiecare câmp, care se efectuează timp de 10 zile, cu o întrerupere de 2 zile după a 5-a ședință, doza sumară fiind de 30 Gy, după care se efectuează intervenția chirurgicală.

10 Revendicări: 1

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în particular la oncologie și poate fi aplicată în tratamentul cancerului mamar.

5 Este cunoscută metoda de tratament preoperator al cancerului mamar, care include administrarea i/v a chimioteraputului metotrexat, câte 40 mg/m² în prima și a opta zi și a ciclofosfanului, i/m, în doze de 200 mg/m² timp de 14 zile cu pauză între cursuri de 2 săptămâni, suplimentar se mai administrează *per os* xelodă în doze de 1000 mg/m² de 2 ori pe zi din prima până în a opta zi [1]. Tratamentul se repetă de 2...4 ori. Dezavantajele metodei constau în aceea că nu există synergism antitumoral atât de pronunțat, ca în cazul combinației radioterapiei cu polichimioterapie.

10 Preparatele administrate (xelodă) sunt foarte scumpe.

În calitate de cea mai apropiată soluție a fost luată metoda chimioterapică care constă în administrarea i/v cu 2 zile înainte și de 4...7 ori în timpul efectuării chimioterapiei a soluției fiziologice ozonizate cu o concentrație de ozon de 200...400 g/l. Însă, ozonul este folosit doar în scopul potențării efectului chimioteraputului, fără a avea acțiune directă antitumorală asupra celulelor cancerose [2].

Problema pe care o rezolvă invenția constă în elaborarea unei metode aplicabile pentru sporirea eficacității tratamentului cancerului mamar cu reducerea incidenței metastazelor la distanță, micșorarea timpului preoperator și minimalizarea efectelor secundare postradiologice locale tardive și, respectiv, a complicațiilor septice postchirurgicale, vindecare *per-primam* a plăgii chirurgicale.

20 Esența invenției constă în aceea că se administrează intravenos în complex ciclofosfan 0,6 g, adriablastină 40 mg și 5-fluorouracil 0,75 g în prima și a opta zi de tratament, iar din ziua a treia se efectuează radioterapia pe două câmpuri, și anume un câmp include ganglionii limfatici supra-, subclaviculari și axilari, iar al doilea – glanda mamară propriu-zisă, cu o doză de 3 Gy la o ședință pe fiecare câmp, care se efectuează timp de 10 zile, cu o întrerupere de 2 zile după a 5-a ședință, doza sumară fiind de 30 Gy, după care se efectuează intervenția chirurgicală.

25 Rezultatul acestei terapii reflectă synergism antitumoral pronunțat – lezare țintită și cu efect distructiv asupra celulelor cancerose prin potențarea de către chimioteraput a radioterapiei; efect local și sistemic cu reducerea incidenței metastazelor la distanță și crearea condițiilor favorabile din punct de vedere oncologic pentru tratamentul radical; reducerea termenului tratamentului preoperator.

30 Metoda se efectuează în felul următor.

În perioada preradioterapică se administrează intravenos preparate chimioterapice după schema CAF (ciclofosfan 0,6 g; adriablastină 40 mg, 5-fluorouracil 0,75 g în prima și a opta zi, ulterior se aplică radioterapie neoadjuvantă cu fracții a câte 3 Gy la ședință/câmp, de 5 ori pe săptămână, timp de 2 săptămâni, doza sumară fiind de 30 Gy. Sursa radioactivă - Co⁶⁰, aparatul - TERAGAM. Metoda 35 exclude câmpul parasternal, fiind realizată pe 2 câmpuri de iradiere: câmpul figurat include aria ganglionilor supraclaviculari, subclaviculari și axilari, diametrul 10x20 cm, h=3,5 cm; glanda mamară propriu-zisă (diametre 7 x 13 cm, 7 x 15 cm, 8 x 16 cm individual, în funcție de mărimea sânelui). Tratamentul radioterapic se realizează în 10 ședințe.

Avantajele acestei metode sunt timpul de la tratamentul radioterapic până la intervenție relativ scurt, fără consecințe psihologice majore asupra pacienței, lipsa reacțiilor adverse pronunțate locale postradiologice, vindecare *per-primam* a plăgii chirurgicale. Este aplicabilă și în cazul tumorilor de volum mare, primar inoperabile și chiar ca tratament paliativ.

40 Metoda propusă a fost aplicată în secția de radioterapie a Institutului Oncologic din Moldova pe un lot de pacienți cu diagnosticul de cancer al glandei mamare, confirmat citologic, stadiile (IIB; III).

45 După realizarea radioterapiei, la examenul clinic obiectiv, s-au stabilit dimensiuni ale tumorii și ale ganglionilor limfatici considerabil reduse. Iar la examenul histopatologic definitiv postchirurgical din piesele prelevate din tumoare s-a constatat o pondere mare a formelor histologice cu grad înalt de patomorfază (III, IV), semn de regresie tumorală.

Deci, aplicând această metodă, se obține un efect curativ pronunțat.

50 *Exemplul 1*

Pacienta X., în vârstă de 56 ani, cu diagnosticul de cancer al glandei mamare stângă, stadiul clinic T₂N₁M₀, a fost supusă metodei de tratament complex neoadjuvant descrise în invenție.

55 Starea generală a pacienței este relativ satisfăcătoare. Acuze: cefălee, fatigabilitate generalizată, scădere ponderală în ultima jumătate a anului de aproximativ 7 kg, prezența unei formațiuni tumorale de 4 cm. La examenul obiectiv general - ganglioni palpabili în fosa axilară stângă. Investigații paraclinice - indicii hematologici în limitele normei.

Status localis: formațiune tumorală palpabilă la nivelul sânelui stâng, ce atinge dimensiuni de aproximativ 4x3x3 cm, localizată în cadrul superior-lateral. Ganglioni limfatici palpabili în fosa axilară stângă, de consistență dură, mobili, nedureroși.

MD 3248 F1 2007.02.28

4

Inițial, după investigarea indicilor hematologici (analiza generală a sângelui și biochimia), în prima zi de tratament s-a efectuat polichimioterapie după schema CAF (ciclofosfan 0,6 g i/v; adriablastină 40 mg i/v; 5-fluorouracil 0,75 g i/v). Din ziua a treia a tratamentului complex s-a început radioterapia, după izolarea pacienței s-au aplicat doze de 3 Gy pe câmpurile marcate preventiv, 1) aria ganglionilor supraclaviculari, subclaviculari și axilari și 2) glanda mamară propriu-zisă. În prima zi de tratament radioterapic, în urma examenului obiectiv general și local modificări clinice nu au fost depistate. Spre sfârșitul tratamentului, în zilele a 8-a, a 9-a, clinic s-a observat o dinamică pozitivă, și anume micșorarea dimensiunilor formațiunii tumorale. Obiectiv, la nivelul câmpului de iradiere, s-a observat o ușoară hiperemie a tegumentelor, iar pacienta prezenta următoarele acuze: cefalee periodică, senzații de greață însoțite de vome, care au fost cupate. În ziua a șaptea pacienta a fost investigată hematologic, evaluându-se indicii hematologici. Aceștia au permis efectuarea în ziua a opta a celei de a doua etape de chimioterapie după schema CAF (ciclofosfan 0,6 g i/v; adriablastină 40 mg i/v; 5-fluorouracil 0,75 g i/v). Radioterapia s-a efectuat cu doze a câte 3 Gy la ședință/câmp, de 5 ori pe săptămână, timp de 2 săptămâni, sumară constituind 30 Gy. După aceasta pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale tip Madden, perioada postoperatorie a decurs fără particularități, a fost externată în stare satisfăcătoare.

La examenul histopatologic: dimensiunile macroscopice ale tumorii - 3x3x4 cm, celule distrofice, zone cu focare de necroză, gradul de patomorfoză III, în ganglionii axilari histiocitoză.

Exemplul 2

Pacienta Z., în vârstă de 60 ani, cu diagnosticul de cancer al glandei mamare, pe stânga, stadiul clinic T₂N₁M₀, a fost supusă metodei de tratament complex descrise mai sus.

Starea generală a pacienței la internare - satisfăcătoare. *Anamnestic*, se socrate bolnavă de aproximativ 12 luni, cu o scădere ponderală de aproximativ 8 kg în ultimele 6 luni. La examenul obiectiv general: aparatul respirator – stare normostenică, sunet pulmonar la percuție, auscultativ murmur vezicular prezent în ambele câmpuri pulmonare; cordul - limitele absolute și relative ale matității cardiace în normă, auscultativ zgomotele cardiace ritmice cu suflu diastolic la auscultația valvei mitrale; aparatul digestiv - ficat, splină nepalpabilă, abdomenul moale, indolor la palpare. Investigație paraclinică - indicii hematologici în limitele normei.

Status localis: formațiune tumorală palpabilă la nivelul sânelui stâng, ce atinge dimensiuni de aproximativ 4x3 cm, localizată în cadranul inferior-lateral, nedureroasă. Ganglioni palpabili în fosa axilară stângă, neaderenți la pereții axilei, nedureroși, consistență semidură.

Pacienta a fost supusă metodei de tratament descrise în invenție.

La examenul histopatologic: carcinom lobular invaziv, gradul II de patomorfoză, metastaze în ganglionii limfatici; a fost supusă intervenției chirurgicale tip Madden, s-a externat în stare satisfăcătoare.

MD 3248 F1 2007.02.28

5

(57) Revendicare:

5 Metodă de tratament al cancerului glandei mamare, care constă în aceea că se administrează intravenos în complex ciclofosfan 0,6 g, adriablastină 40 mg și 5-fluorouracil 0,75 g în I și a VIII-a zi de tratament, iar din ziua a III-a se efectuează radioterapia pe două câmpuri, și anume un câmp include ganglionii limfatici supra-, subclaviculari și axilari, iar al doilea – glanda mamară propriu-zisă, cu o doză de 3 Gy la o ședință pe fiecare câmp, care se efectuează timp de 10 zile, cu o întrerupere de 2 zile după a 5-a ședință, doza sumară fiind de 30 Gy, după care se efectuează intervenția chirurgicală.

10

(56) Referințe bibliografice:

1. RU 2004129377 A 2006.03.27
2. RU 2002102617 A 2003.01.10

Director adjunct Departament:

GUȘAN Ala

Examinator:

GROSU Petru

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2006 0175		
(22) Data depozit: 2006.06.30		
(51) : Int.Cl: <i>A61K 31/255</i> (2006.01) <i>A61K 31/513</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>A61N 5/10</i> (2006.01) Alți indici de clasificare: Titlul : Metodă de tratament al cancerului glandei mamare (71) Solicitantul : JOVMIR Vasile, MD; STANISLAV Anastasia, MD; MORARU Lilia, MD Termeni caracteristici : cancer glandei mamare		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
(MD, EA, SU, inclusiv și colecția „nepublică”)		
MD 1994-2006		
EA 1995-2006		
SU 1970-1991		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	MD C2 106 31.12.1994	1
A	MD 446 G2 31.03.1996	1
A	MD 798 G2 31.08.1997	1
A	MD 1569 G2 31.12.2000	1
A	RU 2004129377 A 2006.03.27	1
A	RU 2002102617 A 2003.01.10	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2006-12-13
Examinatorul		GROSU Petru