



МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119625** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61B 17/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2017 04717	(72) Винахідник(и):	Тацієв Рахман Кулійович (UA)
(22) Дата подання заявки:	16.05.2017	(73) Власник(и):	Тацієв Рахман Кулійович,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.09.2017		вул. Б. Хмельницького, 42, кв. 30, м. Київ, 01030 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.09.2017, Бюл.№ 18		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування колоректального метастатичного раку печінки, при якому видаляють первинний осередок раку та проводять послідовно двократно кріодію на уражені метастазами ділянки печінки протягом 10-15 хвилин за температури $(-120^{\circ}\text{C}) \div (-185^{\circ}\text{C})$ із спонтанним відтаюванням. Виконують резекцію підданих кріодії уражених ділянок печінки. Додатково проводять кріоаутовакцинацію препаратом, виготовленим індивідуально для хворого з матеріалу тканини печінки після її резекції. Кріоаутовакцинацію проводять курсом: перша - через 10-12 днів після проведеної операції, друга та третя - з інтервалом 7-10 днів, наступні курси кріоаутовакцинації проводять після закінчення першого курсу через місяць. Залежно від показників онкомаркерів проводять консолідуючі курси вакцинації. В період між курсами кріоаутовакцинації виконують курси хіміотерапії.

UA 119625 U

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема онкології, та може бути використана при хірургічному та комплексному лікуванні колоректального метастатичного раку печінки (МРП).

Останні 10-15 років стійко зростає захворюваність на колоректальний рак як в Україні, так і в інших країнах.

Щорічно ВООЗ реєструє понад 900 тисяч нових випадків МРП та близько 500 тисяч смертей. Найчастіше органом - мішенню для метастатичного ураження при КРР є печінка (40-50 %), 25 % з яких синхронні.

Наявність метастазів у печінці значно ускладнює операційну ситуацію, вимагає розширення об'єму операцій з резекцією печінки або, наприклад, з видаленням синхронних метастазів [Артамонова Е.В. Метастатический колоректальный рак: как увеличить выживаемость пациентов. /Е.В. Артамонова//Онкология, Огляд. - 2010. - с. 12-13].

Визначення хірургічної тактики для проведення радикальних операцій на печінці залежить від кількості метастатичних вузлів та їх розмірів у печінці. Наявність численних білобарних метастатичних вузлів різко погіршує прогноз та є одною з основних причин відмови від активного хірургічного втручання на відміну від солітарних вузлів та одиничних (2-3 вузла) до 3-4 см у діаметрі. Але і невеликі метастази небезпечні у зв'язку із внутрішньопечінковим метастазуванням і рецидивами у післяопераційному періоді.

Технічне виконання операцій на печінці представляє собою великі труднощі, які пов'язані з небезпечними ускладненнями, такими як гостра печінкова недостатність, інтраопераційні кровотечі, жовчовитіканнями та гнійно-септичними ускладненнями.

Крім того, резекція печінки вимагає високої кваліфікації та досвіду хірурга, при цьому завжди залишається високий ризик серйозних технічних труднощів та ускладнень.

Вищенаведені статистичні данні та значні складності лікування МРП значно активізували пошук нових, основаних на сучасних досягненнях методик.

В цей час відомо спосіб хірургічного лікування хворих на МРП із синхронним ураженням печінки [Surgical management of patients with Synchronous Colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis/s.c. Mayo, C. Pulitano, H. Marques et al./J.Am. Coll. Surg.-2013.-v.216,#4-h.707-716].

Суть вказаного способу полягає у двохетапному оперативному втручанні, за яким спочатку видаляють первинну пухлину прямої кишки, а через деякий проміжок часу - метастази в печінці.

Позитивність в цьому рішенні є можливість "відбору" хворих під час проведення неoad'ювантної хіміотерапії та перед другим хірургічним етапом для завершення радикального лікування.

Але недоліком цього способу є висока вірогідність неможливості видалення метастазів у печінці через ускладнення та розвиток захворювання після першого етапу хірургічного лікування. Як наслідок цього недоліку є зниження якості життя пацієнтів.

Відома корисна модель (UA № 95841), в якій передбачено спосіб хірургічного лікування хворих на колоректальний МРП за один етап з резекцією не більше 4-х сегментів печінки, ураженої метастазами.

Перевагою цієї корисної моделі є те, що комбіновані (одноетапні) резекції дозволяють досягти кращих результатів загального 3-річного виживання порівняно із двохетапними резекціями. Крім того, проведення радикального лікування шляхом одноетапної операції дещо зменшують терміни стаціонарного лікування.

Але слід відмітити, що способи, розглянуті вище, не є достатньо ефективними при наявності численних різного розміру білобарних метастаз у печінці. Крім того, не є обнадійливими віддалені результати лікування таких хворих.

Загальним недоліком відомих рішень по лікуванню МРП є десемінація ракових клітин по організму під час операції.

Відоме авторське свідоцтво SU 1781871 A1, в якому з метою підвищення ефективності лікування інкурабельних хворих було запропоновано використовувати кріодію вибірково на крупні пухлинні вузли, розміром 2-4 см у діаметрі, за температури від -120° С до -185° С, яку підтримують протягом 5-10 хвилин зі спонтанним відтаюванням, причому цей прийом проводять одно- або двократно. Повторний курс кріодії, особливо у випадках великих метастаз значної глибини ураження печінки дещо підвищує ефективність лікування, але все ж не є вирішальним фактором.

Але вказаний спосіб не передбачає резекції ділянок печінки, які піддані кріодеструкції, що в кінцевому результаті несприятливо впливає на віддалені результати, що по всій ймовірності пов'язано з низькою імунореактивністю організму.

Переваги кріогенної деструкції метастазів в печінці, що представлені, наприклад, в роботі В.С. Запорожченко, В.И. Шишлова и др. "Криохирurgia в лечении метастатического колоректального рака", Украинский журнал хирургии, 3 (12), 2011.

Оптимальним режимом кріодії є режим, при якому відбувається гибель всіх клітинних елементів із збереженням функції судини. Найбільше пошкодження викликає швидке охолодження із швидкістю $(100 \pm 10)^\circ\text{C}/\text{хвил.}$ та повільне відтаювання зі швидкістю $(20 \pm 5)^\circ\text{C}/\text{хвил.}$ При цьому відбувається неодночасна гибель клітинних елементів артерії із збереженням її еластичного каркаса, що попереджує ризик кровотечі як під час кріодеструкції, так і після неї.

Кріохірургічний метод лікування має ряд переваг: він дозволяє руйнувати метастази як на поверхні, так і в глибині печінки; тканина печінки після деструкції загоюється швидше, не утворюючи глибокого рубця.

Осередок кріонекрозу має "біологічну інертність" і викликає максимальну перифокальну реакцію. Для підсилення ефективності лікування метастатичного раку передбачена можливість проведення повторного циклу кріодеструкції.

Ефективність проведеного лікування оцінювалась тривалістю і якістю життя хворого. Найбільше виживання при застосуванні кріодії, наприклад, при солі-тарних метастазах (57,0 %), в той час як при традиційному хірургічному висіченні цей показник сягав 44,6 %.

Термін життя у хворих після кріодеструкції складав 48 місяців при синхронних одиночних метастазах, та 27 місяців - при множинних метастазах.

Тим не менш, враховуючи специфіку і природу МРП і, в першу чергу, можливість його наступного розвитку, кріодеструкція також не може розглядатись як вичерпний та достатній варіант лікування вказаного захворювання.

Задачею цієї корисної моделі є вдосконалення способу лікування МРП шляхом комплексного використання прийомів впливу на пухлинний процес в печінці, направлених на всі патологічні ланцюги розвитку захворювання, в результаті чого досягається оптимізація якості життя хворих, мінімізація прогресування захворювання на фоні зниження травматичності та можливість збільшення радикальних оперативних втручань.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування колоректального метастатичного раку печінки, згідно з корисною моделлю, в процесі лікування видаляють первинний осередок раку, проводять двократно кріодію на уражені метастазами ділянки печінки на протязі 10-15 хвилин за температури $(-120^\circ\text{C}) \div (-185^\circ\text{C})$ із спонтанним відтаюванням, після чого виконують резекцію підданих кріодії уражених ділянок печінки, додатково проводять кріоаутовакцинацію препаратом, виготовленим індивідуально для хворого з матеріалу тканини печінки після її резекції, причому кріоаутовакцинацію проводять курсом: перша - через 10-14 днів після проведеної операції, друга та третя - з інтервалом 7-10 днів, наступні курси кріоаутовакцинації проводять після закінчення першого курсу через місяць, три місяці, шість місяців і дев'ять місяців, окрім того, в період між курсами кріовакцинації проводять курси хіміотерапії.

Для обґрунтування і підтвердження заявленого технічного рішення автором були проведені експериментально-клінічні дослідження, направлені на результат дії кріохірургічних оперативних втручань при злоякісних новоутвореннях печінки.

В експерименті була вивчена дія низьких температур $(-120^\circ\text{C}) \div (-185^\circ\text{C})$ на тканини печінки, визначено вплив часу експозиції на процес кріонекрозу. Особливу увагу було звернуто кріодії на судини печінки різного діаметру. Проведено патоморфологічне дослідження тканин печінки після кріодеструкції, після 42 днів кріодії на тканини ураженої печінки вона макроскопічно майже не відрізнялась від здорової тканини. Крім того, були одержані переконливі дані, які свідчили про те, що кріодеструкція є надійним засобом, зупиняючим кровотечу. На місці кріодії асептичний некроз тканини поступово розсмоктався і замінився ніжним рубцем.

Основні висновки проведеного дослідження полягають в тому, що локальне заморожування тканини печінки є високофізіологічним і викликає мінімальну перифокальну реакцію тканин. Гемостатичний ефект кріодії створює умови для виконання безкровної операції на печінці, підвищує її абластичність. Застосування кріодії на уражені пухлинним процесом тканини успішно вирішує питання боротьби з післяопераційними рецидивами і метастазуванням, профілактики та лікування пухлини.

Що стосується режимів кріодеструкції, а саме температури та часу, то вони визначені автором як оптимальні для максимального знищення ракових пухлин.

Слід зауважити, що навіть оставлена всередині органу пухлина з кріонекрозом виробляє протипухлинні антитіла, при цьому має місце підвищення імунореактивності організму, що приводить до розсмоктування метастатичних пухлинних уражень печінки.

Після кріодеструкції виконують резекцію печінки різного об'єму залежно від розповсюдження пухлинного процесу. В кожному окремому випадку об'єм операції визначається хірургом.

Однак слід пам'ятати, що при численних метастазах різного розміру і після кріодії та резекції існує вірогідність збереження особливо дрібних метастаз.

Для того, щоб виключити або знизити до мінімуму вірогідність вказаного процесу запропонована кріоаутовакцинація. Вакцина виготовляється індивідуально для кожного хворого із шматочка пухлинної тканини, підданий кріодії і відповідно спонтанному відтаюванню.

Пухлинна тканина, з якої виготовляють вакцину, має специфічні властивості, так як вона виникла з клітин злоякісної пухлини іншого органу, після чого з током крові розповсюдилась у печінку, де і підверглась подальшим змінам.

У процесі досліджень автором запропонованого технічного рішення був виявлений низькомолекулярний компонент, який накопичується у пухлинній тканині, підданий кріодії. Таким компонентом є низькомолекулярні поліпептиди з молекулярною масою 12-14 кДа (найбільш активний компонент має молекулярну масу 12 кДа). Накопичення таких білків спостерігалось у всіх хворих, але було відсутнім у хворих у доопераційному періоді.

Вказані білки придатні як імуногенні для імунізації хворих метастатичним раком печінки.

Для них характерна специфічність і здатність формувати імунітет, що має пам'ять, і підтримувати імунну відповідь після кріохірургічних операцій у післяопераційному періоді.

Що стосується видаленню основного осередку раку, то його можливо виконувати в часі до, після або одночасно з операцією на печінці. Це питання вирішується в кожному разі індивідуально та залежить від декількох факторів, в першу чергу, від стану хворого.

Кріоаутовакцинацію проводять курсом: перша - через 10-12 днів після проведеної операції, друга та третя - з інтервалом 7-10 днів, наступні курси кріоаутовакцинації проводять після закінчення першого курсу через місяць, після чого в залежності від значень онкопоказників проводять консолідуючі курси вакцинації (через 3 місяця, 6 місяців, 9 місяців та більше), окрім того, в період між курсами кріовакцинації проводять курси хіміотерапії.

Корисна модель пояснюється прикладом конкретного виконання.

Приклад 1

Хвора І.В.М., 1954 року народження, діагноз - рак сигмовидної кишки IV стадії T4N1M1 з численними метастазами у S_{4,5,6} з проростанням у жовчний міхур. Операція виконана у два етапи: перший етап 08.04.2005 - виконана паліативна резекція сигмовидної кишки, другий етап 20.04.2005 - комбінована правобічна ектомія печінки з кріодеструкцією пухлинної тканини і холецистектомією. При ревізії виявили велику пухлину правої частки печінки, що займає S_{4,5,6} і частково S₇ та проростає у жовчний міхур. Загальний розмір пухлини складає більше 10 см у діаметрі. Проведена кріодеструкція пухлинного процесу плоским деструктором, холодоагент - рідкий азот. Температура заморожування тканини (-160 °C)÷(-185 °C), кріодія проведена двічі по 15 хвилин, час спонтанного відтаювання складає 25-30 хвилин. Потім проведена комбінована резекція правої частки печінки з холецистектомією єдиним блоком. Макропрепарат після резекції відправлено на патоморфологічне дослідження. Над- та підпечінкові області дренажні. Висновок патоморфологічного дослідження - аденокарцинома G3.

Хвора виписана з лікарні 25.06.2005 р.

Із шматочка 1,5-2,0 см власної пухлинної тканини після кріодії була виготовлена кріоаутовакцина. Вакцинацію проводили курсами, вводили по 1 мл вакцини на передню поверхню передпліччя. Перше введення було виконано через 10 днів після резекції печінки, друга вакцинація - через 8 днів після першої, наступна третя вакцинація була проведена через 10 днів після другої (перший курс).

Через місяць після закінчення першого курсу вакцинації був проведений наступний другий та третій курси вакцинації. Потім через 6 місяців був виконаний консолідуючий курс, через 9 місяців - ще один консолідуючий курс.

Крім того, після другого курсу, тобто через місяць після першого, хворій додатково провели ад'ювантну полі КТ та дезінтоксикаційну терапію.

У післяопераційному періоді щорічно хвора обстежувалась, включаючи клініко-біологічні аналізи, пухлинні маркери, КТ, УЗД та інше. Останнє обстеження було проведене 04.04.2017 року. Результати аналізів - в нормі. Скарг нема. Об'єктивні дані огляду без патологічних змін. Хвора веде активний спосіб життя, працює, вага збільшилась на 10 кг.

Загальний термін після операції 12 років.

Взагалі способом, що заявляється, було проліковано 7 хворих з численними білобарними метастазами крупного розміру. Термін життя цих хворих складає від 3 до 6 років.

Таким чином, аналіз заявленого способу лікування колоректального МРП свідчить про те, що комбіновані операції, що включають в себе кріодеструкцію, резекцію та з кріоаутовакцинацію

5 значно підвищують ефективність лікування, покращує віддалені результати, подовжує активну тривалість життя до 12 років і більше. Крім того, вказані вище результати лікування були одержані на фоні зниження показників травматичності. Застосування в хірургічній практиці способу що заявляється, дозволило збільшити кількість радикальних операцій і як наслідок значно підвищити якість життя хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 1. Спосіб лікування колоректального метастатичного раку печінки, який **відрізняється** тим, що в процесі лікування видаляють первинний осередок раку, проводять послідовно двократно кріодію на уражені метастазами ділянки печінки протягом 10-15 хвилин за температури (-120 °C)÷(-185 °C) із спонтанним відтаюванням, після чого виконують резекцію підданих кріодії уражених ділянок печінки, додатково проводять кріоаутовакцинацію препаратом, виготовленим індивідуально для хворого з матеріалу тканини печінки після її резекції, причому
- 15 кріоаутовакцинацію проводять курсом: перша - через 10-12 днів після проведеної операції, друга та третя - з інтервалом 7-10 днів, наступні курси кріоаутовакцинації проводять після закінчення першого курсу через місяць, а залежно від показників онкомаркерів проводять консолідуючі курси вакцинації, окрім того в період між курсами кріовакцинації виконують курси хіміотерапії.
- 20 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що первинний осередок раку видаляють до або після проведення резекції печінки, або обидві операції об'єднують в один етап.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що консолідуючі курси проводять через три, шість, дев'ять та більше місяців.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601