



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **17565** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 18/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНІ МІСЦЕВІ РЕЦИДИВИ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

2

(21) 20041210565

(22) 21.12.2004

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Литвиненко Олександр Олександрович, Сорокін Богдан Вікторович, Лялькін Сергій Анатолійович, Гренюк Степан Васильович

(73) Інститут онкології Академії медичних наук України

(57) Спосіб лікування хворих на нерезектабельні місцеві рецидиви раку прямої кишки, що включає паліативне лікування, який **відрізняється** тим, що як цитостатичний вплив на пухлину використовують наднизьку температуру кріоаплікатора -185°C протягом 8-10 хвилин з одної, двох або трьох позицій (залежно від ситуації) з наступним активним відігріванням кріоаплікатора та спонтанним відтаванням заморожених тканин.

Корисна модель належить до медицини, а саме - до онкопроктології і може бути використаний для лікування хворих на місцеві рецидиви раку прямої кишки (МР РПК).

Лікування МР РПК носить паліативний характер і полягає в застосуванні променевої терапії (ПТ), як самостійного методу лікування, або хіміо-променевої терапії. Застосування дистанційної променевої терапії (ДПТ) полягає в опроміненні малого тазу дрібними фракціями у вигляді двох курсів лікування сумарною вогнищевою дозою 60Гр. Результати застосування цього методу покращують життя хворих на МР РПК, але це покращання в більшості випадків носить короточасний характер. Подальше лікування неможливе через ліміт дози опромінення. Медіана виживаності складає 12 місяців [1]. Застосування хіміопроменевої терапії (ХПТ), де ПТ застосовується в комплексі з системною хіміотерапією 5-фторурацилом несуттєво покращує результати лікування. Медіана виживаності складає 14-16 місяців [2].

Прототипом поданої заявки є спосіб лікування хворих на нерезектабельні МР РПК [Патент №51278А. Україна. 7МПК А61В17/00. // Інститут онкології АМН України. - Сорокін Б.В., Кікоть В.О., Чорний В.О., Югрінов О.Г., Родзієвський С.А., Гренюк С.В. (UA). - 3. №2002021179; Заявл. 13.02.02. Опубл. 15.11.2002. Бюл. №11. Спосіб лікування нерезектабельних рецидивів раку прямої кишки], який полягає у том, що хворому виконувалася катетеризація обох внутрішніх здухвинних артерій за методикою Сельдінгера, використовуючи трасфе-

моральний або трансаксілярний доступ, а потім проводилася внутрішньоартеріальна хіміотерапія (ВАХТ) за схемою FLAP на протязі 4-5 діб за допомогою дозатора лікарських речовин ДЛВ-1. Вводили лейковорин з розрахунку 30мг/м² 1-5 доба, 5-фторурацил - 750мг/м² 1-5 доба, доксорубіцин - 40мг/м² (3 доба), цисплатин - 100мг/м² (4 доба). Препарати вводили із швидкістю 25мл/хв на протязі 3-4 годин. Через 4-7 діб після закінчення ВАХТ проводили курс променевої терапії (ПТ) дрібними фракціями по 1,5-2Гр до сумарної вогнищевої дози 30Гр. Результат лікування оцінювали через 6-8 тижнів після другого курсу лікування за допомогою комплексного обстеження, яке включало в себе мануальне обстеження per rectum та per vaginam, КТ, фіброколоноскопію УЗД, в тому числі - трансректальне. Синхронно використовували індометацин з розрахунку 40мг/м² поверхні тіла хворого у вигляді ін'єкцій двічі на добу з інтервалом 12 годин. У перервах між курсами лікування хворі із збереженням анусом самостійно застосовували індометацин у вигляді свічок по 50мг двічі на добу. В разі прогресування хвороби хворим рекомендувалося симптоматичне лікування, а при позитивній відповіді з боку пухлини (регресія, стабілізація) проводили ще 1-4 курси ВАХТ. За такою методикою проведено лікування 30 хворих. Медіана виживаності - 24 місяці.

Позитивним в прототипі є те, що в 54% випадків досягається регресія пухлини і в 100% випадків - знеболюючий ефект різного ступеня. Зменшується кількість випадків кровотечі, констатації, дизурії.

(19) **UA** (11) **17565** (13) **U**

Недоліком даного способу є те, що після закінчення стабілізації, або регресії пухлини:

- стає неможливим проведення більше як 6 курсів хіміопроменевої терапії, через високий ризик виникнення кровотеч, аневризми судин та нагноєння гематоми в місці пункції;
- виникає хіміорезистентність до наступних курсів хіміотерапії;
- неможливе проведення більш як 2 курсів ПТ через ліміт дози.

В основу корисної моделі поставлено задачу – створити спосіб лікування хворих на нерезектабельні рецидиви раку прямої кишки шляхом застосування кріодеструкції пухлини, що дасть можливість покращати якість життя хворих за рахунок лікування таких проявів хвороби як розпад пухлини, кровотеча, больовий синдром.

Спосіб реалізується таким чином.

Хворому з МР РПК в області промежини або малого тазу, з наявністю зовнішнього пухлинного компоненту чи з інфільтрацією пухлиною стінок піхви, під внутрішньовенним або ендотрахеальним наркозом, в умовах перев'язочної або операційної проводиться кріодеструкція промежинного рецидиву, при цьому можливе хірургічне видалення його екзофітного компоненту.

Кріодеструкція проводиться за допомогою базової універсальної кріохірургічної установи "Кріо-Пультс". У випадку проекції частини рецидиву на задню чи задньо-бокову стінку піхви за допомогою ректального та вагінального дзеркал забезпечується доступ до поверхні рецидивної пухлини. До поверхні пухлини підводять кріоаплікатори перфоративного типу діаметром від 0,8см до 1,2см та довжиною до 7см, або плоскі кріоаплікатори. Вибір типу та розміру аплікатора залежить від анатомічного розташування рецидиву, його діаметра та конфігурації. Кріодеструкція проводиться за допомогою контакту кінцевої або бокової частини кріоаплікатора з поверхнею пухлини. Заморожування проводиться наступним чином: температура робочої поверхні кріоаплікатора знижується до заданої (мінус 180°C) впродовж 1-1,5 хвилин та контролюється на цифровому табло установки до 8-10хв. Якщо вся видима частина пухлини не заморожується з однієї позиції через величину чи складну конфігурацію пухлини, то заморожування проводяться з другої та третьої позиції при такій же температурі кріоаплікатора і в такі ж проміжки часу. Відігрівання кріоаплікатора проводиться автоматично впродовж 2,5-3 хвилин. Відтаювання зони кріодеструкції проходить самостійно. Для запобігання проморожування уретри та сечового міхура під пластину дзеркала на передню стінку піхви закладається серветка з марлі, змочена у вазеліновому маслі.

На протязі 6-7 діб хворі спостерігаються в стаціонарі, а потім виписуються на амбулаторне лікування. На протязі цього часу спостерігається підвищене виділення рідини сукровичного характеру з області заморожування. На 7 добу формується зона кріонекрозу.

На протязі 1 місяця відбувається пасивне відторгнення некротичних мас, без застосування стимуляторів відторгнення (ферментів, тощо).

Хворим рекомендується користуватися спринцівками з розчином фурациліну 1:5000, хлоргексидину 0,02%, відварів ромашки, кори дуба, тисячолітника.

У хворих, зокрема чоловіків, у яких має місце промежинний МР РПК, кріодеструкція пухлини виконується по таким же принципам, проте для неї окрім кріоаплікаторів перфоративного типу, використовуються переважно кріоаплікатори плоского типу з діаметром робочої поверхні від 2см до 5см.

Прикладом реалізації заявленого способу можуть вважатися витяги з двох історій хвороб.

I. Хвора М. 78 років (історія хвороби №2314).

Поступила у відділення абдомінальної онкології 28.04.2003 року із скаргами на болі в області промежини, з приводу чого втратила сон та отримує анальгетики в ін'єкційній формі Зр. на добу. З анамнезу відомо, що хворій 30.08.1995 року виконана операція – комбінована екстирпація прямої кишки з резекцією задньої стінки піхви з приводу раку нижньоампулярного відділу прямої кишки. ПГЗ №12546-9/95 - помірно диференційована аденокарцинома кишки, проростає всі шари стінки, метастазів в лімфатичні вузли немає. У квітні 1998 року з'явилися болі в області промежини. При комп'ютерній томографії виявлений рецидив раку прямої кишки у вигляді новоутворення на промежині розмірами 3,5х8см з інфільтрацією крижової фасції та бокової стінки піхви.

В січні 2000 року стан хворої погіршився - поновились сильні болі і в березні 2000 року була проведена дистанційна променева терапія на рецидив 30Гр. В червні 2000 року - другий курс дистанційної променевої терапії - 30Гр. В травні 2001 року болі поновилися, з приводу чого була проведена променева терапія - 20Гр. Сумарно хвора отримала 80Гр. У березні 2004 року стан хворої різко погіршився - з'явилися різкі болі, зник сон, хвора для знеболення отримувала ін'єкційні анальгетики 3 рази на добу. Хвора обстежена: при огляді в області промежини щільна тканина, болюча при пальпації. При пункції пухлини отримано результат – ПГЗ №2207 від 26.04.04 - елементи залозистого раку. 11.05.2004 року проведено кріодеструкцію рецидиву плоскими кріоаплікаторами з 3-х позицій по 8 хвилин при температурі мінус 180°C. Післяопераційний період тривав 8 днів. Хвора виписана під нагляд онколога поліклініки по місцю проживання 24.05.2004 року. На 07.12.2004 року хвора жива, анальгетиками не користується.

II. Хвора У. 64 роки, (історія хвороби №1285).

Поступила у відділення абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України 20.02.03р., із скаргами на болі в області промежини, виділення сукровичного характеру із піхви. З анамнезу відомо, що 15.07.1998 року хворій виконана операція трансректального видалення вільозної пухлини прямої кишки. ПГЗ №10921-4/98 від 23.07.98 року: тубулярно-папілярна аденома з вогнищами малігінізації, тобто, рак прямої кишки I стадії. З 08.09.98 року по 03.11.98 року хвора отримала 30Гр дистанційної променевої терапії на пряму кишку та внутрішньопорожнинну променеву терапію в дозі 20Гр.

16.03.1999 року з приводу рецидиву раку прямої кишки прооперована повторно - ендоскопічна електроексцизія пухлини. ПГЗ №3971-3/99 від 23.03.99 року: аденоматозний поліп кишки з вогнищами малігнізації. 22.10.1999 року виявлено повторний рецидив пухлини, з приводу якого виконана повторна ендоскопічна електроексцизія пухлини. ПГЗ №16326-7/99 від 03.11.99 року: аденоматозний поліп кишки з вогнищами вираженої дисплазії.

09.12.1999 року в зв'язку з подальшим прогресуванням хвороби була виконана екстирпація прямої кишки по Кеню. ПГЗ №18721-8/99 від 20.12.1999 року: муцинозний рак кишки з глибокою інфільтрацією м'язового шару. В судинах – пухлинні емболи, в лімфовузлах – метастази рака.

У лютому 2002 року стан хворої знов погіршився - з'явилися болі в області малого тазу. З 05.03.2002 року по 25.03.2002 року отримала курс внутрішньоартеріальної хіміотерапії за схемою FAP, та променевої терапії – 30Гр. В червні 2002 року - з 18.06. по 21.06.2002 отримала 2-й курс хіміопроменевої терапії, аналогічний першому. У вересні болі знов відновилися. З боку промежини з'явилася пухлина. По даним УЗД та КТ віддалених метастазів не було. 09.10.2002 року проведена операція - висічення рецидивної пухлини. ПГЗ №21729/02: в матеріалі рецидиву, пухлина має будову муцинозного раку. У січні 2002 року стан хворої знову погіршився - відновилися болі в промежині, кров'яністі виділення з боку піхви. Цитологічно (№2318/03) визначені клітини аденокарциноми.

03.03.2003 року проведена кріодеструкція пухлини через стінку піхви в режимі мінус 185°C з двох позицій на протязі 8 хвилин кожна. Післяопераційний період протікав без ускладнень. 11.03.2003 року хвора виписана в задовільному стані. При контрольному огляді хворої в листопаді 2004 року (через 1 рік 9 місяців) хвора скарг не пред'являє, а при контрольному УЗД виявлені ме-

тастази в печінку. Від запропонованого подальшого лікування хвора відмовилася.

За даною методикою проведене лікування 22 хворих з нерезектабельними МР РПК. Ускладнення спостерігали у 5 хворих у вигляді проявів циститу. У 1 хворого спостерігали кровотечу під час відторгнення некротичних мас (хворий користувався хімотрипсином під час санації зони кріодеструкції) Термін спостереження від 6 місяців до 1 року і 9 місяців. Медіана виживаності від моменту проведення лікування за допомогою кріодеструкції склала 12 місяців. У всіх хворих з больовим синдромом (14 випадків) вдалося досягти покращання якості життя, за рахунок знеболюючого ефекту; у 6 з них - короткотривалого (2-3 місяці), у інших - довготривалого, більше 6 місяців; в 10 випадках - припинення явищ кровотечі; в 4 випадках - припинення розпаду пухлин.

В описаних випадках на фоні прогресування хвороби, при вичерпаних можливостях променевої та хіміотерапії, за допомогою кріодеструкції пухлини вдалось забезпечити високу якість життя в одному випадку на 6 місяців, в іншому - на 1 рік і 9 місяців.

Джерела інформації:

1. Владимиров В.А. Хирургическое и комбинированное лечение местных рецидивов рака прямой кишки // Автореф дис ... канд.мед.наук. Киев: - 1983. - 25с.

2. Wong C.S., Cummings B.J., Brierley J.D., Carton C.N., McLean M., Catton P., Hao Y. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma - results and prognostic factors // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1998. - Vol.40. №2. - P.472-435.

3. Патент №51278А. Україна. 7МПК А61М5/00. // Інститут онкології АМН України. - Сорокін Б.В., Кікоть В.О., Чорний В.О., Юрїнов О.Г., Родзієвський С.А., Гренюк С.В. (UA). - З. №2002021179; Заявл. 13.02.02. Опубл. 15.11.2002. Бюл. №11. Спосіб лікування нерезектабельних рецидивів раку прямої кишки (прототип).