



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3976 (13) U

(51) 7 A61M5/00, A61N5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

1

2

(21) 2004042697

(22) 09.04.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Шалімов Сергій Олександрович, М'ясоєдов  
Дмитро Володимирович, Югрінов Олег Григорович,  
Євтушенко Олег Іванович, Кикоть Володимир  
Онуфрійович, Сорокін Богдан Вікторович(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.Л.ШУПИКА

(57) Спосіб лікування місцевопоширеного нерезектабельного раку прямої кишки шляхом використання променевої терапії, який відрізняється тим, що спочатку через інтраартеріальний катетер, підведений по методу Сельдінгера до артерії, яка кровопостачає пухлину, проводять інфузійну поліхіміотерапію, наприклад 5-фторурацилом з адриабластином та цисплатином протягом 3-х днів, а потім - променеву терапію разовою дозою 5 гр протягом 4 днів, причому хіміо-променево лікування виконується двома-трьома курсами.

Корисна модель належить до галузі клінічної медицини, а саме до її розділу клінічної онкології і може застосовуватись для лікування місцево розповсюдженого нерезектабельного раку прямої кишки.

Необхідність в розробці цього способу зумовлена високими показниками місцево поширених форм при первинній діагностиці раку прямої кишки і неможливістю видалення пухлини хірургічним шляхом у зв'язку з інфільтрацією сусідніх життєво важливих анатомічних структур. Вказана категорія хворих приречена на проведення симптоматичної терапії.

Серед відомих способів лікування хворих з місцево розповсюдженим раком прямої кишки основним вважають хірургічний, застосування якого у переважній більшості випадків не дає можливості радикально видалити пухлину у цією категорії хворих [1].

Відомий спосіб лікування хворих з місцево поширеним раковим процесом прямої кишки шляхом застосування системного введення 5-фторурацилу (5-ФУ), що передувє хірургічному втручанню. Цей спосіб дає можливість розширити границі резектабельності та покращити якість життя. Після його проведення, в окремих випадках, виконували радикальне хірургічне втручання [2].

Недоліком способу є те, що препарат спочатку попадає у венозну систему легень і, потім током крові незначна фракція введеної дози заноситься у пухлинний процес прямої кишки. Звідси очевидно, що при системній хіміотерапії доставка цито-

статиків до пухлинного процесу прямої кишки відбувається, головним чином, опосередковано. Крім того, хіміопрепарати, долаючи судинний бар'єр печінки і нирок та інших органів шлунково-кишкового тракту піддаються біотрансформації і за рахунок цього здійснюють на пухлинні клітини дію, головним чином, за рахунок продуктів метаболізму. Окрім зазначеного, більша частина введеного препарату поступає в інші, здорові органи, що є тропними до препарату, а також значна частина його зв'язується білками крові. Це веде до токсичного ураження, в першу чергу кісткового мозку, нирок, паренхіми печінки, а також до зниження терапевтичного ефекту. При такому способі введення сподіватись на значне зменшення об'єму пухлинного процесу не приходить. Тому і ймовірність виконання радикального видалення пухлини незначна. При системному введенні 5-фторурацилу виникають різні ускладнення, які потребують спеціального лікування або можуть зумовити припинення курсу хіміотерапії. У зв'язку з суттєвими недоліками цей спосіб не набув розповсюдження як етап, що передувє радикальному хірургічному лікуванню.

За прототип нами обрано спосіб опромінення місцево розповсюдженого нерезектабельного раку прямої кишки [3]. Цей спосіб передбачає опромінення прямої кишки з двох або п'яти полів дрібними фракціями по 2 грея на протязі 30 днів до сумарної дози 60 грей. В результаті проведеного опромінення з'являється можливість радикального хірургічного втручання.

(13) U

(11) 3976

(19) UA

Недоліком методу є велике променеве навантаження на здорові тканини в результаті 5-6 тижневого опромінення, яке зумовлює виражену постпроменеву реакцію, що потребує 1-1,5 місячний період для її лікування перед операцією. Після цього хірургічне втручання виконується в складних умовах через розвиток рубцевої тканини в зоні опромінення, високої кровоточивості тканин. В таких умовах зростає загроза розриву стінки кишки та виникнення профузних кровотеч із змінених судин.

В основу винаходу поставлено задачу розробити ефективний спосіб лікування з меншим променевим навантаженням та кращою місцевою терапевтичною дією.

Вирішення поставленої задачі досягається тим, що у відомому способі, який виконують шляхом використання променевої терапії, згідно з винаходом спочатку через інтраартеріальний катетер підведений по методу Сельдінгера до артерії, яка кровопостачає пухлину, проводять інфузійну поліхіміотерапію, наприклад 5-фторурацилом з адриабластином та цисплатином протягом 3-х днів, а потім променеву терапію разовою дозою 5 грей на протягом 4 днів, причому хіміо-променеве лікування виконується двома-трьома курсами.

Локальна доставка ліків покращує ефективність хіміотерапевтичного лікування, за рахунок підвищення місцевої концентрації препарату шляхом зв'язування цитостатиків з білковими структурами пухлини, депонуванням їх в паренхімі і відповідно підвищенням їх цитотоксичної активності, крім того такий спосіб введення обумовлює зменшення системного токсичного ефекту, веде до девіталізації пухлини, зменшує об'єм місцевого розповсюдженого ракового процесу. Опромінення крупними фракціями скорочує тривалість курсу променевої терапії, зменшує інтенсивність постпроменевої реакції у порівнянні з дрібним фракціонуванням дози, створює кращі умови для виконання наступного хірургічного втручання. Поєднання позитивних терапевтичних ефектів від хіміотерапії та опромінення дозволяє виконати операцію в об'ємі радикального втручання.

Спосіб виконують вирішується наступним чином: спеціальний катетер F-6, IR, 4 "Cordis" проводиться в загальну стегнову артерію з допомогою інтрод'юсера і просувається в контрлатеральну загальну клубову артерію. Потім обертаючи катетер навкруг осі і одночасного просування в краніальному напрямку його згинають над біфуркацією аорти на 180°. При подальшому просуванню у верх системи провідник-катетер дистальний відділ зонду покидає внутрішню клубову артерію і попадає в просвіт аорти. В результаті завершення вказаних маніпуляцій катетер набуває петлевидної форми з вільним дистальним відділом, довжина якого досягає 25-28 см. Сформований катетер здатний переміщатися в аорті за рахунок зусиль, що прикладаються вручну до проксимального кінця, який знаходиться ззовні.

На рівні L<sub>3</sub> по передньо-лівій стінці аорти починають пошук вустя нижньої брижової артерії. В момент проникнення кінчика катетера у вустя судини відмічається затримка його при подальшому

низведенні. Введення рентгенконтрастної речовини дозволяє безпомилково упізнати судину, яку шакають. Потім шляхом легкого обертання навкруг осі кінчик катетера розвертають на 90° з таким розрахунком, щоб просунути в глибину стовбура і низвести до вустя верхньої прямокишкової артерії. При цьому по шляху просування проходимо повз 2 до 4 симподібних артерій, які відходять по лівому контуру стовбура. Вустя верхньої прямокишкової артерії шукаємо на рівні тіла 5 поперекового хребця і просуваємо по стовбуру до місця розділення його на кінцеві гілки. При ангіографічному дослідженні добре розрізняють густу сітку із атипічних новоутворених судин, які сплетені якби в клубок. В паренхіматозну фазу дослідження спостерігається "забарвлення" паренхіми пухлини, раннє контрастування вен за рахунок розвитку артеріо-венозних шунтів. Завдяки цьому стають доступними для візуалізації сусідні з пухлиною анатомічні структури. У венозну фазу дослідження спостерігається затримка рентгенконтрастної речовини в зоні пухлинного ураження. Як правило, зображення витків і стовбура верхньої прямокишкової вени зберігається на телеекрані довше ніж звичайно.

Місцево-розповсюджені пухлини прямої кишки часто характеризуються ознаками інвазії в венозні судини, наявністю симптому "збоченого" направлення кровотоку, а саме в систему внутрішніх клубових вен.

Ідентифікація судинної сітки пухлини прямої кишки служить показником для проведення тривалої внутрішньої артеріальної хіміотерапії. Для цього використовують автоматичні дозатори лікарських речовин - ДЛВ-1. Інфузію проводять на протязі 2,5-3 годин, протягом 3 днів. На 1 сеанс внутрішньої артеріальної хіміотерапії використовують адриабластин - 60 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла, 90 мг/м<sup>2</sup> - цисплатина, 3000 мг/м<sup>2</sup> 5-фторурацила, 90 мг/м<sup>2</sup> - лйековорина.

Після завершення сеансів внутрішньоартеріальної хіміотерапії проводять контрольне ангіографічне дослідження. При цьому реєструють ознаки редукції кровотоку і пухлині або стагнацію, інтенсивне насичення пухлини контрастною речовиною, внаслідок підвищеної пористості неоваскулярної сітки (індукованої цитостатиками), контрастування коллатеральної судинної сітки. Катетер витягують і через 2-3 доби хворого направляють на променеву терапію.

Як правило, досягти ефекту девіталізації (де-васкуляризації) пухлини вдається за 2-3 курси внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Повторні катетеризації аферентних судин пухлини прямої кишки здійснюється описаним вище способом, але з меншою затратою екранного часу.

Направлений спосіб введення цитостатиків суттєво підвищує локальний терапевтичний ефект хіміотерапії, знижує системну токсичність і дозволяє досягти поставленої мети - проведенню хірургічної операції в об'ємі радикального втручання.

Променева терапія виконується на гамма-терапевтичній установці "РОКУС" в статичному режимі, з двох зустрічних полів разовими вогнещевими дозами по 5 грей на протязі 4-6 днів.

Прикладом конкретного виконання може бути наступний . Приклад 1. Амбулаторна карта №18549/01, хворого М. 1961 року народження . З 18.03.02 по 20.05.01 знаходився на лікуванні з приводу раку прямої кишки. 27.03 виконана лапаротомія, сигмостомія у зв'язку з місцевим розповсюдженням ракового процесу. Під час оперативного втручання встановлено, що пухлина вище і нижче перехідної складки, 8 x 12 см, інфільтрує очеревину, стінки сечового міхура, бокові стінки миски. Проксимальний відділ товстої кишки переповнений каловими масами. Операція закінчилась виведенням сигмостоми у зв'язку з кишковою непрохідністю. Через місяць після операції хворий отримав перший курс теле-гама терапії (20 грей), через місяць - повторний курс сумарною дозою 30 грей. З 14.04 по 17.04 курс внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії (5-фторурацил 4,0 г, лейковорин 240 мг, цисплатин 60 мг, фармарубіцин 50 мг) через катетер заведений у дистальний відділ верхньої прямокишкової артерії ( гіперваскулярний вузол до 8 см). Ступінь неоваскуляризації Vb. При видаленні катетера - різке зменшення інтенсивності васкуляризації пухлини до II-IIIБ. Прохідність правого сечовода ускладнена. Гідронефроз справа. Повторний курс внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з 03.06 по 17.06. При ангіографії - виражена редукція судинної сітки пухлини. Прохідність аферентних судин пухлини не порушена .Пухлинний вузол контрастується і складається із двох компонентів протяжністю 8х6 см. Неосудини не визначаються, паренхіматозного забарвлення пухлини немає. 12.06.03, при видаленні катетерів неоваскуляризація не визначається. З 05.08 по -5.09.09 знаходився на стаціонарному лікуванні, під час якого, 13.08 виконана реконструктивна черевно-анальна резекція прямої кишки з висічення сигмостоми. Макропрепарат: резектовано 21 см кишки з пухлиною і сигмостоною. На розрізі , в 6 см від дистального краю кишки пухлина 5х6 см, циркулярна, ен-

дофітного типу росту, без виразковості. Регіонарні лімфатичні вузли не визначаються. Патогістологічне заключення №18125-8 від 01.09.03. високодиференційована аденокарцинома, з глибокою інфільтрацією м'язового шару. 05.09.03. хворого в задовільному стані виписали зі стаціонару.

Клінічну апробацію даного способу лікування місцевого розповсюдженого раку прямої кишки проведено у відділенні абдомінальної онкології Інституту онкології та Київської міської онкологічної лікарні, у 6 хворих. У всіх випадках продемонстрована його значно краща переносимість, ніж при системному введенні цитостатиків та телегамма терапії з дрібним фракціонування дози. Токсичних реакцій , що потребували медикаментозної корекції - не спостерігали. Відмічена значно краща ефективність інтраартеріального введення цитостатиків, яка зумовила можливість виконання оперативного лікування .

Отримані результати свідчать про переваги запропонованого нами методу лікування місцевого розповсюдженого раку прямої кишки шляхом інтраартеріального введення цитостатиків перед традиційним методом , який передбачає передопераційну променеви терапію.

Таким чином , заявлений спосіб дає змогу досягти конвертації місцевого розповсюдженого нерезектабельного раку прямої кишки в резектабельну форму і виконати його радикальне видалення.

#### Джерела інформації:

1. Федоров В.П. Диагностика и лечение рака прямой кишки. - Москва: Медицина, 1989, 234 с.
2. Блохин Н.Н. Диагностика и лечения рака прямой и ободочной кишок. – Москва: - Медицина, 1981, 196 с.
3. Кныш В.И., Бондарь Г.В., Б.М. Барсуков. Комбинированное и комплексное лечения рака прямой кишки. - Москва: - Медицина, 1990, 158с.(Прототип).