



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61541 (13) A

(51) 7 A61M5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОЇ ЛЕЙОМІОСАРКОМИ

1

2

(21) 2003021669

(22) 25 02 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. №11, 2003р

(72) Шалімов Сергій Олександрович, Колесник
Олена Олександрівна, Чорний В'ячеслав Олек-
сандрович, Кикоть Володимир Онуфрійович,
Югрінов Олег Григорович(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування колоректальної лей-

оміосаркоми, що включає хірургічне видалення пухлини, внутрішньосудинну поліхіміотерапію та/або променеву терапію, який відрізняється тим, що до або після операції проводиться внутрішньоартеріальна хіміотерапія шляхом селективної катетеризації артерії, що живить пухлину, а доксорубіцин, карбоплатин вводиться на фоні модифікатора верапамілу в сумарних дозах 60 - 80мг, 3,0 - 4,0г та 140 - 160мг відповідно, 2 - 5 курсами з інтервалом 1 - 1,5 місяці

Заявка стосується медицини, а саме онкології і може використовуватися для лікування хворих на колоректальну лейоміосаркому

Групу злоякісних пухлин, що виникають в позаскелетних м'яких і сполучних тканинах називають «саркоми м'яких тканин». Подібні пухлини об'єднані в одну групу у зв'язку зі схожістю їх гістопатологічної характеристики і клінічних проявів, а також перебігу пухлинного процесу. Приблизно 12% сарком шлунково-кишкового тракту виникає в товстий і прямий кишці. Найбільш частим гістологічним типом є лейоміосаркоми, пухлини цієї структури виникають в клітинах гладкої мускулатури і становлять біля 1% всіх злоякісних пухлин даної локалізації [1, 2]

В основному на момент постановки клінічного діагнозу пухлина уже займає всю периферію кишки і суміжні з нею органи. Пухлина метастазує гематогенно переважно в печінку і очеревину, менш в легені, головний мозок, кістки, дуже рідко метастазує лімфогенно. У зв'язку з високою агресивністю сарком у 30 - 50% пацієнтів виникають місцеві рецидиви пухлини після хірургічного лікування [1, 3, 4]. Показники загальної 5-річної виживаності у хворих на колоректальну лейоміосаркому варіюють від 10 до 50%. Вони вищі при саркомах низької ступені злоякісності і нижчі при високій ступені злоякісності пухлини. Проведення ад'ювантної променевої терапії і хіміотерапії не дозволило продемонструвати певної переваги комбінованого методу лікування [5, 6].

На основі малої кількості випадків захворю-

вання колоректальної лейоміосаркоми дуже складно зробити конкретні практичні висновки про методи лікування цього захворювання

Відомі дані про використання системної хіміотерапії при лікуванні сарком м'яких тканин. Такі препарати, як адриаміцин, фарморубіцин, метотрексат, цисплатин, вінкрістин, циклофосфан та інші як монотерапія, так і в комбінації з іншими хіміопрепаратами приводять до об'єктивного покращення при лікуванні сарком м'яких тканин. Однак ефективність системної хіміотерапії при лікуванні колоректальної саркоми не доведена. Більшість авторів прийшла до висновку, що застосування різних хіміопрепаратів суттєво не покращили результатів лікування [6, 7].

При застосуванні неоад'ювантної та ад'ювантної системної хіміотерапії та променевої терапії зареєстровано суттєве пригнічення функції гомеостазу, вірогідне зниження імунологічних показників

В літературі є роботи, які доказують ефективність і перспективність використання внутрішньоартеріальної хіміотерапії (ВАПХТ) в лікуванні колоректального раку. Однак такі дослідження все ще небагаточисленні, тому приводиться невелика кількість спостережень. Регіонарна хіміотерапія в комбінованому лікуванні раку прямої кишки дає можливість створити високі концентрації хіміопрепаратів у регіоні пухлини при низькій системній токсичності [8, 9].

За прототип нами обрано спосіб комбінованого лікування хворих на колоректальну лейоміосар-

(13) A

(11) 61541

(19) UA

кому [Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала М., ОНЦ им. акад. Блохина, 1997г. - 303с.] Лікування полягає в тому, що при різних стадіях захворювання до або після хірургічного втручання проводять системну внутрішньовенну поліхіміотерапію та, при необхідності, променеву терапію.

Позитивним в прототипі є покращення результатів лікування хворих на колоректальну лейоміосаркому, а саме - підвищення показників виживаності.

Недоліком прототипу є використання системної хіміотерапії, яка викликає загальнотоксичні реакції у значної кількості хворих в порівнянні з регіонарною хіміотерапією. Крім того застосування такого способу лікування ректальної лейоміосаркоми недостатньо ефективне.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалити спосіб лікування колоректальної лейоміосаркоми шляхом застосування внутрішньоартеріальної хіміотерапії для підвищення регіонарної цитотоксичної дії хіміопрепарату на пухлинні клітини, що забезпечить збільшення терміну ремісії захворювання і тривалості життя, та покращення якості життя лікованих пацієнтів.

Поставлена задача вирішується наступним чином: до або після операції проводиться внутрішньоартеріальна медикаментозна терапія за Сельдингером, шляхом селективної катетеризації артерії, що живить пухлину, а доксорубіцин, карбоплатин вводиться на фоні модифікатора верапаміла в сумарних дозах 60 - 80мг, 3,0 - 4,0г та 140 - 160мг відповідно, 2 - 5 курсами з інтервалом 1 - 1,5 місяці.

Суть способу лікування хворих на колоректальну лейоміосаркому полягає в тому, що під ангіографічним контролем атромбогенний внутрішньоартеріальний катетер за методикою Сельдингера вводиться через стегову артерію в артерію, що живить пухлину (в залежності від локалізації пухлини) і залишає його там для наступної хіміотерапії. Хіміотерапія проводиться на протязі трьох - чотирьох діб препаратами доксорубіцин і карбоплатин в сумарних дозах 60 - 80мг і 3,0 - 4,0г, відповідно на фоні верапаміла (модифікатора доксорубіцина) сумарно 140 - 160мг.

Вибір верапаміла, як модифікатора ВАПХТ, був обумовлений його фармакологічними властивостями: дезагрегатним ефектом та здатністю розширювати артеріальні судини та підвищувати їх проникність.

При необхідності проводиться передопераційна променева терапія протягом чотирьох діб до сумарної дози 20 Грей. Променева терапія по розщепленій методиці проводилась у вигляді двох послідовних курсів з інтервалом один місяць до сумарної дози 60 Грей.

Клінічні дослідження способу, що заявляється, проводили у відділенні абдомінальної онкології Інституту онкології АМН України.

Вивчено і проаналізовано ефективність лікування хворих колоректальною лейоміосаркомою при I - II стадії захворювання до або після операції.

У зв'язку з відсутністю класифікації, стадіювання колоректальної лейоміосаркоми проводили таким чином: стадія I, локальне захворювання,

стадія II, регіонарне захворювання з ураженням пахвинних лімфовузлів або мезентеріальних здухвинних лімфовузлів, стадія III, дисемінація захворювання з наявністю віддалених метастазів. Якість життя лікованих пацієнтів визначали по Карновському [10].

Основними критеріями ефективності лікування були якість і тривалість життя лікованих пацієнтів.

Прикладами реалізації заявленого винаходу можуть вважатися витяги з двох історій хвороб.

Приклад 1. Хвора Дав-к Н. С., 1951р. н., лейоміосаркома прямої кишки II стадії. При обстеженні у хворої пухлина прямої кишки великих розмірів, яка виповнює всю порожнину малого тазу, нерухома. Після ретельного обстеження пухлина визнана неоперабельною, у зв'язку з чим оперативне втручання не виконувалось. 25.12.2001 року проведено катетеризацію здухвинної артерії та на протязі чотирьох днів проведено курс медикаментозної терапії: верапаміл 140мг, доксорубіцин 60мг та карбоплатин 150мг. 3.8.01 - 28.01.2002 - курс променевої терапії на пухлину СОД - 30Гр по розщепленій методиці. При наступному огляді 19.02.02 виявлено, що пухлина значно зменшилася, рухома. При обстеженні (КТ, рентген) - значний ефект від проведеного лікування. Операція 6.03.2001р. Резекція прямої кишки з демукозацією анального каналу за Петровим-Холдіним.

На грудень місяць 2002р. хвора знаходилась під наглядом без проявів прогресування хвороби.

Приклад 2. Хворий Л-ко Н. І., 1937р. н., лейоміосаркома лівого згину ободової кишки, III стадія. У зв'язку з місцево-поширеним процесом та наявністю метастазу пухлини у печінку - операція 13.12.1999р. - паліативна лівобічна геміколектомія з атиповою резекцією шлунку та хвоста підшлункової залози. Після операції, починаючи з 14 дня проведено катетеризацію печінкової артерії та на протязі чотирьох днів проведено курс медикаментозної терапії: верапаміл 160мг, доксорубіцин 50мг та карбоплатин 100мг. Проведено 5 курсів хіміотерапії з інтервалом 1 - 1,5 місяця.

При обстеженні (проводився контроль КТ) - регресія метастазів у печінці на 50%, тобто виникла часткова ремісія.

На протязі двох років стан хворого був задовільний. Через 15 місяців настало прогресування захворювання - метастаз в черевну стінку, який після опромінення СОД 30 Гр та курсу ХТ вилучено хірургічним шляхом 16.05.2001р., після чого проведено ще 3 курси ПХТ.

Враховуючи той факт, що у хворого з самого початку захворювання мало розповсюджений характер, були виявлені метастази у печінку, наші дані засвідчують про значне збільшення тривалості життя (більш ніж 12 місяців), що свідчить про ефективність використання внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

На вересень місяць 2002р. хворий знаходився під наглядом лікаря.

Отже, при внутрішньоартеріальному введенні препарату відбувається накопичення лікарської речовини в пухлинній клітині, елімінація препарату уповільнюється, що призводить до збільшення протипухлинного ефекту лікарської речовини. Це позитивно впливає на подовження безрецидив-

ного періоду і тривалість життя лікованих пацієнтів

Проведені дослідження свідчать про те, що застосування такого способу введення хіміопрепарату сприяє більш якісному стану життя лікованих пацієнтів ніж при системній хімотерапії

Таким чином, для підвищення ефективності ХТ при лікуванні хворих колоректальною лейоміосаркомою до та/або після операції доцільно застосовувати спосіб внутрішньоартеріального введення препаратів шляхом катетеризації артерії, яка живить пухлину Цей метод введення лікарських засобів розроблений автором і апробований в клініці, він не складний у використанні і не вимагає додаткових затрат

Результати ефективності виживання та якості життя лікованих пацієнтів за способом, що заявляється свідчать про перспективність і доцільність застосування цього способу при лікуванні хворих колоректальною лейоміосаркомою

Джерела інформації

1 Musculoskeletal Surgery for Cancer Principles and techniques/ P. H. Shugarbaker, M. M. Malaver New York, 1992 439pp

2 Билинський Б. Т., Стернюк Ю. М., Шпарик Я. В. Онкологія Львів, 1998р - 270с

3 P. Luna-Perez, D. F. Rodriguez, L. Lugan and al Colorectal sarcoma Analysis of failure patterns J Surg Oncol 1998, 69 36 - 40

4 Fong-Fu Chou, Hock-Liew Eng, Shyr-Ming Sheen-Chen Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract Analysis of prognostic factors - Surgery 1996p 171 - 177

5 Майстренко Н. А., Симонов Н. Н., Галкин В. Н., Егоров Э. В. Дифференциальная диагностика и хирургическое лечение при колоректальных не-эпителиальных опухолях Вестник хирургии 2001, №1, С. 37 - 42

6 Кныш В. И., Тимофеев Ю. М. Злокачественные опухоли анального канала М. ОНЦ им. акад. Блохина, 1997г - 303с (прототип)

7 Химиотерапия опухолевых заболеваний Под ред. Н. И. Переводчиковой, Москва, 2000, с. 392

8 N. E. Kemeny Hepatic arterial therapy for the treatment of metastatic colorectal cancer Seminar in Oncology 2000, Vol. 27, №5, P. 126 - 131

9 Сорокин Б., Кикоть В., Югринов О., Колесник Е., Кондрацкий Ю. Результаты лечения больных с местно-распространенным нерезектабельным раком прямой кишки В Онкология 2000, 23 - 26 мая 2000г, г. Киев, тезисы докл. II съезда онкологов стран СНГ, №768

10 Manual for clinical research in breast cancer 3rd Edition EORTC Breast Cancer Cooperative group 1st European Breast Cancer Conference, Florence, 29 September - October 1998 (Ed. J. A. van Dongen) EORTC, Brussels, 1998 131pp