



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77872 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61M 5/00
A61N 5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК СТРАВОХОДУ

1

(21) а200505106

(22) 30.05.2005

(24) 15.01.2007

(46) 15.01.2007, Бюл. № 1, 2007 р.

(72) Кіркільєвський Станіслав Ігоревич, Лукашенко Андрій Володимирович, Югрінов Олег Григорович, Тельний Вадим Віталійович

(73) Інститут онкології Академії медичних наук України

(56) RU 2186594, A61N5/10, 10.08.2002

Моисеенко В.М. - Возможности современного ле-
каарственного лечения больных раком пищева-
вода. Ж.: Практическая онкология. Т.4, №2 - 2003

Сулейманов Э.А. - Предоперационная химиолуче-
вая терапия. - сайт.: Вместе против рака. 2004,

2

<http://www.netoncology.ru/view.php?id=891>,
20.10.2006

B.Dunne, J.V.Reynolds, E.Mulligan. A pathological
study of tumour regression in oesophageal
adenocarcinoma treated with preoperative
chemoradiotherapy. J. Clin. Pathol. 2001; 54; 841-
845, from jcp.bmjjournals.com on 19.10.2006

(57) Спосіб лікування хворих на рак стравоходу,
що включає хіміопроменеву терапію, який **відрі-
зняється** тим, що хіміопрепарати вводять селектив-
но внутрішньоартеріально у щитошийні стовбури,
ліву нижню діафрагмальну артерію, ліву шлункову
артерію.

Винахід відноситься до медицини, а саме, до
клінічної онкології і може бути використаний при
лікуванні хворих на рак стравоходу.

Рак стравоходу - це достатньо агресивне за-
хворювання, яке займає одну з вищих сходинок
серед найчастіших причин смертності від онколо-
гічних захворювань [1, 2]. Радикальне хірургічне
лікування можливо виконати лише у 20% первин-
них хворих [3], тому у більшості пацієнтів викорис-
товують паліативні методики, найпоширенішими з
яких являються променева терапія [4], хіміотерапія
[5] та поєднання цих двох методик [6]. Паліативна
променева терапія дозволяє досягти однорічної
виживаності у лише у 7-10% хворих [7]. Хіміотера-
пія із використанням стандартної схеми (цисплатин
із 5 - фторурацилом) дозволяє отримати об'єктив-
ну відповідь у 30-35%, медіана виживаності скла-
дає 8-9,5 місяців [8]. Застосування нових препара-
тів (вінорельбін, гемзар, іринотекан, таксани)
дозволяє підвищити частоту об'єктивної відповіді
до 52% [9]. Використання поліхіміотерапії у посла-
блених хворих на рак стравоходу споряджено із
гематологічною токсичністю у - 88% [10] хворих та
летальністю під час лікування до 10% [12]. Викорис-
тання поєднаної хіміо-променевої терапії під-
вищує частоту об'єктивної відповіді до 90% [11]

відповідно значно зростає частота токсичних
ускладнень [2].

За прототип нашої заяви взято спосіб систем-
ної поліхіміотерапії із променевою терапією при
лікуванні хворих на рак стравоходу [Stahl M, Wilke
H, Waltz MK et al. Randomized phase III trial in locally
advanced squamous cell carcinoma of the esophagus:
chemoradiation with and without surgery. Proc
Am Soc Clin. Oncol. 2003; 22:250.], в якому з метою
досягнення максимального регресу і девіталізації
пухлини створюється висока концентрація цитос-
татиків в тканинах пухлини на протязі достатнього
проміжку часу завдяки підвищенню доз внутріш-
ньовенного введення хіміопрепаратів. Підвищений
місцевий ефект досягається шляхом одночасного
проведення дистанційної променевої терапії.

Позитивним в прототипі є висока об'єктивна
відповідь на проведене лікування (спостерігалась
в 72,5% хворих) та значне зменшення дисфагії,
яке відмічалось на 2-3 неділю від початку лікуван-
ня.

Недоліками прототипу вважаються:

- Летальність під час лікування сягає 10%.

- Високі дози цитостатиків при системній полі-
хіміотерапії токсично впливають на всі органи і
системи.

(13) C2

(11) 77872

(19) UA

- На фоні лейкопенії, викликаних цитостатиками, виникає загроза сепсису, що потребує масивної антибактеріальної терапії та використання колоніюстимулюючих факторів.

- Загроза кровотечі на фоні тромбоцитопенії.

В основу винаходу поставлено задачу створити спосіб лікування хворих на рак стравоходу шляхом регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії із введенням хіміопрепаратів у щитошийні стовбури, ліву нижню діафрагмальну артерію та ліву шлункову артерію, що дозволить досягти максимального регресу і девіталізації пухлини та значно зменшити дозу цитостатиків.

Поставлена задача виконується таким чином:

Розроблено два підходи катетеризації судин стравоходу, виходячи з схеми кровопостачання органу:

- перший підхід при рівні пухлинного ураження вище біфуркації трахеї;

- другий підхід при пухлинах стравоходу, розташованих нижче рівня біфуркації трахеї.

Для катетеризації аферентних судин пухлини застосовуються трансаксілярний та трансфеморальний доступи.

Методика катетеризації крупних судин проводиться за Сельдінгером із застосуванням матеріалу: агіографічні голки "Super-4 needle" 19G, 75 mm, "Bard"; металеві провідники 35", "Г", 150 cm "Bard", "Cordis", "Balton";

катетери "Cobra II" F5-6, 60-100cm, "Balton", "Cordis"; неіонний рентген контрастний матеріал «Ультравіст», "Shering".

Під місцевим знеболюванням (0,5% розчин новокаїну) виконується пункція стенової (трансфеморальний доступ) або пахової (трансаксілярний) артерії голкою Сельдінгера під кутом 45-70°. Поява пульсуючого струменя крові з голки після видалення мандрена свідчить про розташування кінця голки у судині. Через голку в судину заводиться провідник і голку видаляється.

Перший підхід. При розташуванні пухлини вище біфуркації аорти кінцевою ціллю є стравохідні гілки нижніх щитоподібних артерій і селективна катетеризація щитошийних артеріальних стовбурів.

При катетеризації даної судинної зони застосовується трансаксілярний доступ. Ангіографічний катетер із пахової артерії просовується у проксимальний відділ підключичної артерії. Кінець катетера повертається доверху, вводиться контраст. Враховуючи варіабельність розташування нижньої щитоподібної артерії, катетер встановлюється у щитошийний стовбур, гирло останнього скелетотопічно відповідає грудино-ключичному з'єднанню. Катетери в щитошийний стовбур заводяться максимально заглиблено.

Враховуючи те, що у 0,8% випадків нижня щитоподібна артерія може відходити від хребетної артерії, слід ретельно спостерігати за хворим. При введенні контрастної речовини у хребетну артерію можуть спостерігатися нистагм, нудота, шум в вухах, випадіння полів зору. В такому разі маніпуляцію з даною судиною слід негайно зупинити.

Катетеризація правого щитошийного артеріального стовбура проводиться за такою ж методикою. При першому підході необхідно виконувати

білатеральну катетеризацію. Як правило, при введенні контрастної речовини у щитошийний стовбур, хворий відчуває «ляскотіння» в горлі.

Другий підхід. При розташуванні пухлини нижче біфуркації аорти кінцевою ціллю є стравохідні гілки лівої нижньої діафрагмальної артерії, а при ураженні абдомінального відділу стравоходу - стравохідні гілки лівої шлункової артерії.

Селективна катетеризація лівої нижньої діафрагмальної артерії при трансаксілярному доступі виконується шляхом введення просування катетера у підключичну артерію та далі через дугу аорти антеградно кровотоку у грудну аорту, а при трансфеморальному доступі катетер проводиться в грудний відділ аорти через черевну аорту. Гирло лівої нижньої діафрагмальної артерії розташовано досить варіабельне, найчастіше, ближче до задньої стінки, безпосередньо під діафрагмою, на рівні XI - XII грудного хребця. Катетер заводиться на 1-2 см углибину, не доходячи до ділянки розгалуження артерії. При її контрастуванні з'являється сітка дрібних артерій дна шлунка та нижньої третини стравоходу.

Для проведення регіонарної хіміотерапії встановлений внутрішньоартеріальний катетер залишається в судині на протязі 4 днів. Проводиться щоденна інфузія цитостатиків за допомогою дозатора лікарських засобів інфузомата "Broun" за схемою МЕР в наступних сумарних дозах: мітоміцин С 10мг/м², етопозид 200мг/м², цисплатин 50мг/м². В перший день вводили мітоміцин С по 5мг/м² в кожний катетер. На другий день - в один катетер цисплатин 25мг/м², в другий - етопозид 50мг/м², в третій день - ті ж препарати, однак змінюється послідовність введення. В четвертий день вводиться етопозид по 50мг/м² в кожен катетер та проводиться видалення катетерів. Кожний цитостатик розчиняється в 400мл 0,9%-го фізіологічного розчину. При інфузії препарату платини проводиться пре- і постідратація за загальною прийнятими правилами, застосовується антиемічна терапія. Внутрішньоартеріальна інфузія кожного цитостатика проводиться на протязі п'яти годин у режимі постійної інфузії. Для профілактики тромбозу судин і катетера після інфузії внутрішньоартеріальний катетер промивається розчином гепарину в дозі 1000 ОД.

На протязі курсу внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії проводяться контрольні ангіографічні дослідження, в ході яких контролюється положення катетера, при необхідності проводиться корекція.

Після закінчення курсу внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії катетер вилучається і на місце пункції накладається пов'язка на 24 години.

Наступні 2-3 доби проводиться дезінтоксикаційна терапія, після якої розпочинається опромінення.

Група хворих, які отримували внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію шляхом катетеризації щитошийних стовбурів, отримує безпосередньо перед інфузією папаверин 2,0мл внутрішньоартеріально одноразово, трентал 5мл внутрішньовенно, нікотинову кислоту по 0,05г перорально 3 рази на день.

Променева терапія хворим на рак стравоходу розпочинається одночасно із курсом внутрішньо-артеріальної поліхіміотерапії. За спосіб опромінення була обрана теле- γ -терапія на кобальтовій (Co^{60}) установці «РОКУС» (радіологічне відділення інституту) у режимі секторного колювання або ротації. Перед початком радіотерапії здійснюється топометрична розмітка пухлини на основі розрахунків рентгенограм і електрорентгенограм (група передпроменевої підготовки 10 АМН України). У зону опромінення включається первинна пухлина, весь стравохід та клітковина середостіння. Також опромінення проводиться на зону черевного стовбуру, де знаходяться лімфатичні вузли вздовж лівої шлункової артерії та вздовж самого черевно-го стовбуру.

Прикладами конкретного виконання способу можуть бути витяги із двох історій хвороб.

I. Хворий С-к В. Ф. 46 років. Історія хвороби №3642.

Діагноз: Рак верхньої третини стравоходу. Стадія 3, T3N1M0. Дисфагія 4-го ступеня.

ПГЗ №1090/03 - помірно диференційований плоскоклітинний рак.

27.05.2003 - Під місцевим знеболенням р-ном новокаїну 5% - 10мл виконали пункцію аксиллярної артерії з права. Ангіографічний катетер провели в проксимальний відділ правої підключичної артерії. Кінець катетера повернули доверху, ввели 50мл «Ультравісту», встановили розташування правого щито-шийного стовбура, катетер завели в останній, катетер зафіксували до шкіри. Подібну маніпуляцію виконали з лівого боку, катетер встановили в лівий щито-шийний стовбур. Провели топометричну розмітку ділянки стравоходу та надключичних ділянок.

У наступні 4 дні провели внутрішньоартеріальне введення цитостатиків за допомогою дозатора на протязі шести годин. В перший день лікування хворому ввели 20мг мітоміцину С (по 10мг в кожний з катетерів) на 400мл фізіологічного розчину із швидкістю 70мл за годину. На другий день лікування введено через лівий катетер 50мг цисплатину на 400мл фізіологічного розчину із швидкістю 150мл за годину та в правий катетер 100мг етопозіда на 400мл розчину із швидкістю 150мл за годину. На третій день провели подібну схему але змінили судини. На четвертий день лікування хворому ввели 200мг етопозіда (по 100мг в кожний з катетерів) із швидкістю 70мл на годину. Кожен день катетер промивається гепарином - 1мл. На четвертий день катетери видалили. З 1-го по 14 день хворий отримував променеву терапію із разовою вогнищевою дозою 3Гр до досягнення сукупної вогнищевої дози 20Гр.

На 3-й день проведення внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії відмітили зменшення дисфагії, хворий зміг приймати рідину.

На момент закінчення лікування хворий мав можливість приймати рідку їжу - дисфагія 2.

Відмічали регресію пухлини на 45%, та регресію регіонарних метастазів в шийних лімфатичних вузлах.

28.06.2003 - провели другий курс лікування за тією ж схемою, після чого хворий міг приймати

частково тверду їжу - дисфагія 1. Було отримано додаткову регресію пухлини на 20%.

На контрольному огляді 24.11.2003 р. данні за стійку ремісію процесу.

II. Хворий Ф-к А.Л. 54 роки. Історія №403.

Діагноз: Рак нижньої третини стравоходу. Ст-3. T4N1M0. Дисфагія 3 ступеню. Стан після пробної лапаротомії, пухлина проростає у заочеревинний простір. Метастази в ділянці лівої шлункової артерії.

ПГЗ №: 29582\02 - аденокістозний рак

04.03.03 - Під місцевим знеболенням р-ном новокаїну 5% - 10мл виконали пункцію аксиллярної артерії з права, катетер просунули у підключичну артерію та далі через дугу антеградно кровотоку у грудну аорту, а потім у черевну аорту, введено «Ультравіст» 50мл, знайдено гирло лівої нижньої діафрагмальної артерії, на рівні XI грудного хребця. Катетер завели на 1см углибину, не доходячи до ділянки розгалуження артерії.

У наступні 4 дні провели внутрішньоартеріальне введення цитостатиків за допомогою дозатора на протязі шести годин. В перший день лікування хворому ввели 20мг мітоміцину С на 400мл фізіологічного розчину із швидкістю 70мл за годину. На другий день лікування ввели 50мг цисплатину на 400мл фізіологічного розчину із швидкістю 150мл за годину та етопозіда на 400мл розчину із швидкістю 150мл за годину. На третій день провели подібну схему. На четвертий день лікування хворому ввели 200мг етопозіда із швидкістю 70мл на годину. Кожен день катетер промивали гепарином - 1мл. На четвертий день катетери видалено. З 1-го по 14 день хворий отримував променеву терапію із разовою вогнищевою дозою 3 Грей до досягнення сукупної вогнищевої дози 20 Грей.

На 5-й день проведення внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії відмітили зменшення дисфагії, хворий зміг приймати рідку їжу, а на 15 день від початку лікування хворий зміг приймати рідку їжу - дисфагія 2.

Відмічали регресію пухлини на 40%.

10.04.2003 - провели другий курс лікування за тією ж схемою, при ангіографічному дослідженні виявили відновлення кровообігу у лівій шлунковій артерії, що свідчить про зменшення регіонарних метастазів в даній ділянці.

Було отримано додаткову регресію пухлини на 10%, хворий стабільно міг приймати рідку та частково тверду їжу - дисфагія 1.

На контрольному огляді 23.06.2003 р. данні за стійку ремісію процесу.

Запропонованим способом в відділенні Пухлин органів грудної порожнини Інституту онкології АМН України проліковано 32 хворих на рак стравоходу.

Перевагами запропонованого способу є:

- значне зменшення загальної дози цитостатиків;
- уникнення важких ускладнень;
- збільшення частоти об'єктивної відповіді;
- більша тривалість місцевого ефекту;
- можливість проведення лікування послабленим хворим.

Джерела інформації.

1. Ганул В. Л., Киркилевский С. И. Рак пищевода. - К.: Медицина Плюс, 2003.- 200 с.

2. Josp Tabemero. The role of novel targets in esophageal cancer. Presentation Summaries and Abstracts of World congress on Gastro intestinal cancer 16-19 June 2004. Barselona, Spain, p. 5

3. Rahden BH, Stein HJ Therapy of advanced esophageal malignancy. Curr Opin Gastroenterol. 2004 Jul;20(4):391-6.

4. C. F. Slabber, J. S. Nel, and L. Schoeman, et al. A randomized study of radiotherapy alone versus radiotherapy plus 5-fluorouracil and platinum in patients with inoperable, locally advanced squamous cancer of the esophagus Am J Clin Oncol 1998. 21: 462-465.

5. Ilson DH, Graham C. Steinbrenner I, Flood W. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan and cisplatin in advanced esophageal and GE junction cancer. Proceedings of the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004; Abstr 13.

6. Ishida K, Ando N, Yamamoto S, Ide H, Shinoda M. Phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group (JEOG)/Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG9516). Jpn J Clin Oncol. 2005 Feb;35(2): 108

7. Бойко А. А., Черниченко А. В., Дарьялова С. Л. и др. Брахитерапия в паллиативном лечении онкологических больных. Паллиат. мед. и реабилит. - 2003. - № 2. - С. 91-92.

8. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. Jpn J Clin Oncol 1992; 22:172-176

9. Van der Gaast A, Kolk TC, Splinter TA. Phase I study with weekly cisplatin and increasing doses of paclitaxel in patients with esophageal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 303a

10. R. Kroepe, H. M. Pinedol, G. Giacconel, A. Van Bochove 2 Phase II study of cisplatin preceding gemcitabine in patients with advanced oesophageal cancer Annals of Oncology 15:230-235, 2004

11. Ilson DH, Forastier A, Arquette M et al. A phase II trial of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. Cancer J 2000; 6: 316-323.

12. J. - L. Lee, S. I. Parc, S.-B. Kim et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for respectable esophageal squamous cell carcinoma. Annals of Oncology 2004; 15:947-954.

13. Stahl M, Wilke H, Waltz MK et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:250. (прототип).