



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **25660** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61M 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ**

1

2

(21) u200705445

(22) 18.05.2007

(24) 10.08.2007

(46) 10.08.2007, Бюл. №12, 2007р.

(72) Югінов Олег Григорович, Супруненко Олександр Анатолійович, Сорокін Богдан Вікторович

(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування місцеворозповсюдженого раку прямої кишки, що включає внутрішньосудин-

не введення інгібітора васкуляризації пухлини в комбінації із цитостатиками, який **відрізняється** тим, що препарати вводять перед хірургічним втручанням безпосередньо до аферентної судини пухлини, а як інгібітор васкуляризації пухлини застосовують препарат "Династат" в дозі 40мг на добу перед кожним сеансом внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії.

Заявка належить до галузі медицини, а саме до онкології і може бути використана у комбінованому лікуванні місцеворозповсюдженого раку прямої кишки.

При лікуванні місцеворозповсюдженої форми раку прямої кишки раніше застосовували хірургічне лікування. При цьому досягали п'ятирічної виживаності близько 50% хворих [1]. Хірургічне лікування доповнювалось в передопераційному періоді телегамматерапією, що дало змогу покращити п'ятирічну виживаність на $54,1 \pm 11,4\%$ [2].

За прототип до запропонованого способу лікування взято спосіб проведення інфузії «Авастину» в комбінації з цитостатиками [Susannah Moth. «Авастин» в комбінації з хіміотерапією при лікуванні колоректального раку та інших онкологічних захворювань //Сучасна онкологія. Фармацевтичний коледж Університету Тенісі, 2006. – С.1-13]. «Авастин» представляє собою рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла, які блокують дію фактора росту ендотелію судин (VEGF)-білка, який бере участь у процесі неоваскуляризації різних злоякісних пухлин. При лікуванні колоректального раку пацієнти отримували «Авастин» (бевацизумаб) 5мг/кг внутрішньовенно 1раз в 14 днів до прогресування захворювання в комбінації з хіміопрепаратами.

Позитивним у прототипі є те, що поява специфічного інгібітора ангіогенезу «Авастину» дає змогу покращити результати лікування і збільшити виживання до 20,3 місяців, а виживаність без прогресування до 10,7 місяців.

Негативним є те, що висока ціна цього препарату лишає можливості застосовувати його більшості хворим на місцеворозповсюджений рак прямої кишки.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб лікування місцеворозповсюдженого раку прямої кишки шляхом проведення внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з інгібітором ангіогенезу через верхню прямокишкову артерію безпосередньо до пухлини, що забезпечить девіталізацію пухлинних клітин і буде сприяти профілактиці гематогенного та лімфогенного метастазування.

Поставлена задача виконується таким чином.

Хворого вкладають на операційний стіл, проводять обробку пахової області. Після пункції правої стегнової артерії по провіднику проводять інтрод'юсер F5. Через нього проводять катетер SIM-1 F5, який на рівні біфуркації аорти заводять до контрлатеральної загальної здухвинної артерії. Провідник рухають в дистальному напрямку і залишають на рівні загальної стегнової артерії. Провідниковий катетер видаляють, а на його місце проводять катетер F5 «Cobra-3». Для формування петлі кінець провідника відводять до рівня біфуркації. Під час глибокого вдиху пацієнта провідник разом із катетером подають по аорті угору на довжину 10-15см. При цьому катетер над біфуркацією аорти вигинається на 180 градусів і формує довгу незамкнену петлю. Кінцевий відділ петлі повинен знаходитись вільно у просвіті аорти. Для того, щоб проникнути у стовбур нижньої брижової артерії потрібно виконати ряд спеціальних маневрів. Час-

(13) **U**
(11) **25660**
(19) **UA**

тіше за все достатньо було здійснити в гирлі судини ротацію дистального відділу катетера проти годинникової стрілки з одночасним зведенням його в глибину стовбура на 5-6см.

Обминувши гирла лівої ободової, сигмовидної артерій катетер установлюють у верхній прямокишкової артерії і посувають в глибину до поділу на основні порядкові гілки.

Для проведення тривалої внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку прямої кишки з інгібітором ангіогенезу «Династатом» катетер залишають в судині на 3 дні. «Династат» (парексисиб натрію) розроблений як парентеральний анальгетик з протизапальним ефектом. Він являє собою неактивним попередником вальдекоксибу - сильнодіючого специфічного інгібітора циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) другого покоління. Механізм його дії заключається в тому, що він інгібує синтез простагландинів за участю ЦОГ-2. Досліджено, що ЦОГ-2 бере участь в процесі овуляції, імплантації і те, що для нас найважливіше - в закритті артеріального протоку, так як має ангіогенний ефект. Доза «Династату» для внутрішньоартеріальної інфузії становить 40мг/добу. 40мг «Династату» розчиняють в 100мл фізіологічного розчину та інфузують в артеріальне русло протягом години перед хіміопрепаратами.

Сумарна доза хіміопрепаратів залежить від площі поверхні тіла хворого і варіює: доксорубіцину 60-90мг, 5FU 1,5-3г, цисплатину 90-100мг, лейковорину 150мг. Розчинений в 100мл фізіологічного розчину 40мг Династату інфузують перед сеансом хіміотерапії протягом години.

Хіміопрепарати інфузують в три прийоми з заданою швидкістю протягом 120-150 хвилин із використанням автоматичного дозатору лікарських речовин типу В. Braun. Після закінчення сеансу хіміотерапії катетер промивають розчином, що містить 2000од. гепарину. Перед кожним наступним введенням хіміопрепаратів з «Династатом» проводять контрольні ангіограми для оцінки положення катетера та стану привідних судин пухлини. Наявність похідного стовбура шуканої судини є основою для продовження інфузії цитостатиків. Виявлення ознак «хімічної» облітерації судини, наявність рефлюкса контрастної речовини в сусідні гілки є показником до припинення інфузії хіміопрепаратів.

Прикладами реалізації заявленого способу можна вважати витяги з двох історій хвороб.

I. Історія хвороби №428. Хворий Л., 56 років поступив у проктологічне відділення клініки Інституту онкології АМН України 16.01.06 року із скаргами на виділення крові з прямої кишки, болі в низу живота. Вважає себе хворим з листопада 2005 року. Після клініко-інструментального обстеження хворому виставлено діагноз: рак нижньоампулярного відділу прямої кишки. Стадія T3NxM0. ПГЗ за №2379-84 від 6.02.06 року - помірно диференційована аденокарцинома.

При фіброколоноскопії: на 6-7см від анусу визначається екзофітне утворення розміром 3см в діаметрі, слизова в цьому місці бугриста з невеликими виразками.

Раково-ембріональний антиген (PEA) №49 складає 21,16 (при нормі 5-8).

Враховуючи висновки методів обстеження, довготривалість захворювання хворому заплановано комбіноване лікування з селективною неоад'ювантною внутрішньоартеріальною хіміотерапією з використанням інгібітору ангіогенезу «Династату».

Для виконання цього методу використовується армірований катетер F5 типу «Cobra 3» довжиною 65см фірми Cordis, а підготовчому етапі - провідниковий катетер типу SIM-1 F5 Cordis. Хворого вкладають на операційний стіл, проводять обробку пахової області. Після пункції правої стегнової артерії по провіднику проводять інтрод'юсер F5. Через нього проводять катетер SIM-1 F5, який на рівні біфуркації аорти заводять до контрлатеральної загальної здухвинної артерії. Провідник рухають в дистальному напрямку і залишають на рівні загальної стегнової артерії. Провідниковий катетер видаляють, а на його місце проводять катетер F5 «Cobra-3». Для формування петлі кінець провідника відводять до рівня біфуркації. Під час глибокого вдиху пацієнта провідник разом з катетером подають по аорті угору на довжину 10-15см. При цьому катетер над біфуркацією аорти вигинають на 180 градусів і формують довгу незамкнену петлю. Кінцевий відділ петлі повинен знаходитись вільно у просвіті аорти. Для того, щоб проникнути у стовбур нижньої брижової артерії виконують ряд спеціальних маневрів. Частіше за все достатньо здійснити в гирлі шуканої судини ротацію дистального відділу катетера проти годинникової стрілки з одночасним зведенням його в глибину стовбура на 5-6см. Обминувши гирла лівої ободової, сигмовидної артерій катетер установлюють у верхній прямокишкової артерії і посувають в глибину до поділу на основні порядкові гілки. Для проведення тривалої внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку прямої кишки катетер залишають в судині на 3 дні. Сумарна доза хіміопрепаратів: адриабластин - 60мг, 5FU - 3000г, лейковорин - 90мг, цисплатину - 100мг. Хіміопрепарати інфузують в три прийоми з заданою швидкістю протягом 120-150 хвилин з використанням автоматичного дозатору лікарських речовин типу В. Braun. Доза «Династату» для внутрішньоартеріальної інфузії становить 40мг/сутки, який розчиняють в 100мл фізіологічного розчину та інфузують в артеріальне русло протягом години перед введенням хіміопрепаратів.

Після закінчення сеансу хіміотерапії катетер промивають розчином, що містить 2000 одиниць гепарину. Перед кожним наступним введенням хіміопрепаратів проводять контрольні ангіограми для оцінки положення катетера та стану привідних судин пухлини.

При ангіографічному обстеженні верхньої прямокишкової артерії виявили гіперваскулярну сітку в пухлині прямої кишки. Ступень неоваскуляризації в пухлині становить 5 балів (Фіг.1, 2). Після закінчення курсу в/а поліхіміотерапії з інгібітором ангіогенезу «Династатом» проводять повторне ангіографічне обстеження при якому виявили, що ступінь неоваскуляризації зменшився на 75-80% за рахунок редукції власних пухлинних судин і становить 2 бали. Відмічалась довготривала задержка венозного відтоку і підвищення периферич-

ного опору при введенні рентген контрастної речовини (Фіг.3, 4).

Процедуру хворий переніс добре. Загальних і місцевих ускладнень судинного втручання зафіксовано не було.

Хворому проведена операція екстирпація прямої кишки за Кеню-Майлса.

При лапаротомії визначається пухлина нижньоампулярного відділу прямої кишки до 4см, проростає всі шари, рухлива в стані некрозу з крововиливами після внутрішньоартеріальної хіміотерапії (Фіг.5).

На видаленому препараті видно, що пухлина до 3см в діаметрі в 5-6см від ануса на фоні ціанотичної з некрозом слизової оболонки кишки. Л/у до 1см в діаметрі.

Післяопераційний період пройшов без ускладнень. Хворий виписаний під диспансерний нагляд.

При поліклінічному спостереженні хворого оглянуто через місяць оперуючим хірургом, рецидиву не виявлено. Дані рекомендації.

II. Історія хвороби №1247. Хворий З., 63 роки. Поступив в проктологічне відділення клініки Інституту онкології АМН України зі скаргами на болі при дефекації, виділення крові і слизу з калом. Захворів більше двох місяців назад. Після клініко-інструментального обстеження:

Рег rectum: на 3-4см по боковій стінці пухлина 3см в діаметрі, рухома.

ПГЗ №3235 від 15.02.07 року - елементи аденокарциноми.

При фіброколоноскопії: з 2-3см від ануса по боковій стінці інфільтрація з язвами складає 7-8см.

Після проведення консилиуму встановлено діагноз рак нижньоампулярного відділу прямої кишки і вирішено провести хворому передопераційну внутрішньоартеріальну хіміотерапію з використанням інгібітору ангіогенезу «Династату».

Для виконання цього методу використовували армірований катетер F5 типу «Cobra 3» довжиною 65см фірми Cordis. На підготовчому етапі необхідний провідниковий катетер типу SIM-1 F5 Cordis. Хворого вкладають на операційний стіл, проводять обробку пахової області спиртовим розчином. Після пункції правої стегнової артерії по провіднику проводять інтрод'юсер F5. Через нього проводять катетер SIM-1 F5, який на рівні біфуркації аорти заводять до контрлатеральної загальної здухвинної артерії. Провідник рухають в дистальному напрямку і залишають на рівні загальної стегнової артерії. Провідниковий катетер видаляють, а на його місце проводять катетер F5 «Cobra-3». Для формування петлі кінець провідника відводять до рівня біфуркації. Під час глибокого вдиху пацієнта провідник разом з катетером подають по аорті угору на довжину 10-15см. При цьому катетер над біфуркацією аорти вигинають на 180 градусів і формують довгу незамкнену петлю. Кінцевий відділ петлі повинен знаходитись вільно у просвіті аорти. Для того, щоб проникнути у стовбур нижньої брижової артерії виконують ряд спеціальних маневрів. Частіше за все достатньо здійснити в гирлі шуканої судини ротацію дистального відділу катетера проти годинникової стрілки з одночасним зведенням його в глибину стовбура на 5-6см. Ка-

тетер селективно установлюють у верхню прямокишкову артерію. При ангіографії виявили, що в зоні пухлинного ураження в продовж 8-10см визначається неоваскулярна сітка, ступінь якої оцінюється в п'ять балів.

Для проведення тривалої внутрішньоартеріальної хіміотерапії раку прямої кишки катетер залишають в судині на 3 дні. Сумарна доза хіміопрепаратів: адриабластин - 60мг, 5FU - 3000г, лейковорин - 90мг, цисплатину - 100мг. Доза «Династату» для внутрішньоартеріальної інфузії становить 40мг/сутки, який розчиняють в 100мл фізіологічного розчину та інфузують в артеріальне русло протягом години перед хіміопрепаратами.

Хіміопрепарати інфузують в три прийоми з заданою швидкістю на протязі 120-150 хвилин з використанням автоматичного дозатору лікарських речовин типу В. Braun. Після закінчення сеансу хіміотерапії катетер промивають розчином, що містить 2000 одиниць гепарину.

При контрольному проведенні ангіографії виявили, що прохідність верхньої прямокишкової артерії не порушена. Відмічається посилення опору при контрастуванні, візуалізується верхня прямокишкова вена.

Після 2-го сеансу хіміотерапії зменшилися болі, покращився апетит. В день видалення катетера хворому проводять контрольну ангіографію і виявляють, що різко знизився ступінь неоваскуляризації в пухлині і оцінюється у 2 бали.

Після видалення внутрішньоартеріального катетера місцевих ускладнень не було.

Хворому проведено планове оперативне втручання по видаленню пухлини. Після лапаротомії виявили, що віддалених метастазів немає, пухлина прямої кишки нижче перехідної складки очеревини. Пряма кишка набрякла, синьо-багряного кольору.

На видаленому макропрепараті видно пухлину 3×4см, екзофітний компонент практично відсутній. Лімфатичні вузли не визначаються. Слизова прямої кишки синьо-багряного кольору з крововиливами на всьому протязі. Стінка кишки потовщена, набрякла.

ПГЗ після комбінованого лікування №4800-7/07 від 13.03.07р. - елементи аденокарциноми. В операційному матеріалі макро- та мікроскопічно пухлина не визначається. При мікроскопічному дослідженні обширні крововиливи в м'язовому та жировому шарі.

Післяопераційний період - без ускладнень. Хворий виписаний з відділення під диспансерний нагляд.

Через два місяці хворого було оглянуто оперуючим хірургом: пацієнт скарг немає, рецидиву захворювання не виявлено.

У відділі рентгенхірургії та регіонарної хіміотерапії Інституту онкології Академії медичних наук України було проведено 20 внутрішньоартеріальних поліхіміотерапій з використанням інгібітора ангіогенезу «Династату». Запропонований спосіб лікування дає змогу провести на передопераційному етапі внутрішньоартеріальну поліхіміотерапію з використанням інгібітора ангіогенезу «Династату» шляхом селективної катетеризації верхньої

прямокишкової артерії, який сприяє зменшенню пухлини за рахунок досягнення високих концентрацій хіміопрепаратів у регіоні ураження прямої кишки та прямої інгібіції неоваскуляризації пухлини.

Використання селективної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії з інгібітором ангіогенезу «Династатом» дозволяє знизити вірогідність дисемінації пухлинного процесу, покращити результати комбінованого лікування.

Пояснення до графічних матеріалів корисної моделі.

Фіг.1, 2. Пряма і права коса проекція. Катетер встановлено в дистальному відділі верхньої прямокишкової артерії. Контрастуються привідні судини і новоутворена судинна сітка пухлини.

Фіг.3, 4. Пряма і права коса проекція. Паренхіма пухлини не контрастується. Контрастуються редуковані гілки дистального відділу верхньопрям-

мокишкової артерії. Новоутворена судинна сітка практично не визначається.

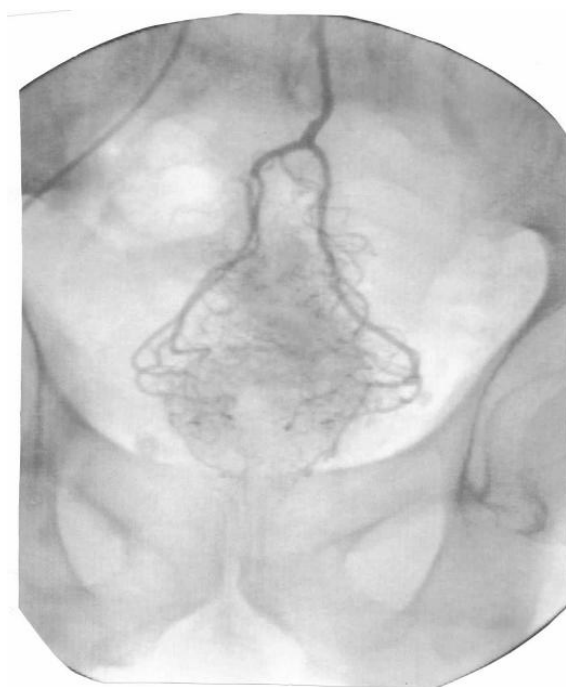
Фіг.5. Макропрепарат. Пухлина нижньоампулярного відділу прямої кишки до 4см, проростає всі шари, рухлива в стані некрозу з крововиливами після внутрішньоартеріальної хіміотерапії.

Джерела інформації

1. Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки /В.И. Кныш, Г.В. Бондарь, Б.М. Алиев и др. //М. «Медицина», 1990. - С.9-49, С.133-135.

2. Кикоть В.А. Пути повышения эффективности лечения рака прямой кишки //Автореферат докторской диссертации. К., 1990. - С.100-106, С.208.

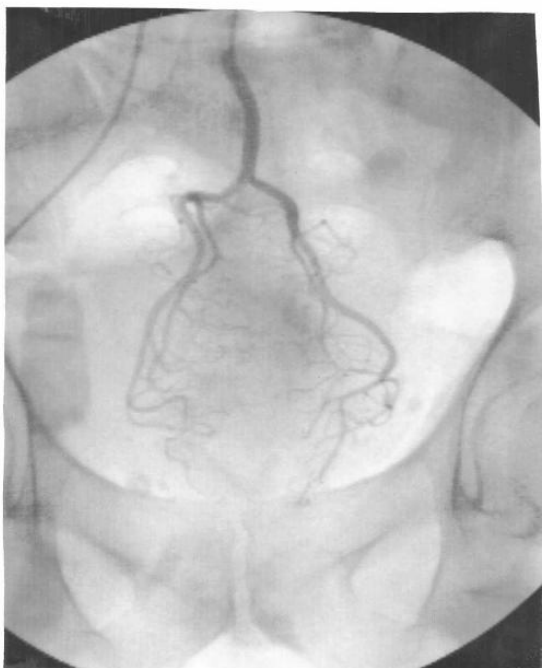
3. Susannah Moth. «Авастин» в комбінації з хіміотерапією при лікуванні колоректального раку та інших онкологічних захворювань //Сучасна онкологія. Фармацевтичний коледж Університету Тенісі, 2006. - С.1-13) (прототип).



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5