РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 706 341** (13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***A61K 31/337** (2019.08); **A61K 31/513** (2019.08); **A61K 31/7068** (2019.08); **A61K 2121/00** (2019.08); **A61N 5/10** (2019.08); **A61P 1/18** (2019.08); **A61P 35/00** (2019.08)*

(21)(22) Заявка: **2019124140, 24.07.2019**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2019

Дата регистрации:
18.11.2019

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **24.07.2019**

(45) Опубликовано: **18.11.2019** Бюл. № **32**

Адрес для переписки:
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70, ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России, Попова Алена Александровна

(72) Автор(ы):
Павловский Александр Васильевич (RU),
Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
Попов Сергей Александрович (RU),
Скляр Дмитрий Александрович (RU),
Полехин Алексей Сергеевич (RU),
Виноградова Юлия Николаевна (RU),
Власова Екатерина Владимировна (RU),
Корытова Луиза Ибрагимовна (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU),
Майстренко Дмитрий Николаевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАДИОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А.М. ГРАНОВА" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ / ФГБУ "РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова" Минздрава России (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2011153010 A1, 08.12.2011. RU 2624323 C2, 03.07.2017. RU 2156137 C1, 20.09.2000. WO 2013151774 A1, 10.10.2013. КОЗЛОВ А.В. и др. Артериальная химиоэмболизация у больных местно-распространённым раком поджелудочной железы. Вестник хирургии, 2018, т.177, no.1, с.31-36.**

(54) Способ лечения неоперабельной аденокарциномы головки поджелудочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и предназначено для лечения неоперабельной аденокарциномы головки поджелудочной железы (АПЖ). Осуществляют внутриартериальное инфузионное введение 50 мг/м^2 оксалиплатина в течение 20 минут через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию. Затем болюсно вводят суспензию 50 мг/м^2 абраксана не более чем в 5 мл липиодола. После этого катетер переустанавливают в чревный ствол и

RU 2706341 C1

RU 2706341 C1

внутриартериально инфузионно вводят 1000 мг/м^2 гемцитабина в течение одного часа. После окончания химиотерапии осуществляют сеансы конформной лучевой терапии путем мультифракционирования ежедневно фракциями по 2 Гр 2 раза в день с интервалом не менее 6 часов между ними до суммарной физической очаговой дозы 50 Гр, что эквивалентно 60 Гр обычного фракционирования. После этого проводят системную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно по 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней. Затем не ранее чем через 2 недели неоднократно в тех же режимах повторяют химиоинфузию оксалиплатином и химиоэмболизацию абраксаном в липиодоле с последующими инфузией гемцитабина в чревный ствол и пероральным приемом капецитабина в течение не более 14 дней не чаще 1 раза в месяц не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени, или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST. Использование изобретения обеспечивает достижение положительного лечебного эффекта при удовлетворительном состоянии больных, позволяющего продолжать такое лечение неоднократно. 1 пр.

RU 2706341 C1

RU 2706341 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 706 341** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/337 (2019.08); A61K 31/513 (2019.08); A61K 31/7068 (2019.08); A61K 2121/00 (2019.08); A61N 5/10 (2019.08); A61P 1/18 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Application: **2019124140, 24.07.2019**

(24) Effective date for property rights:
24.07.2019

Registration date:
18.11.2019

Priority:
(22) Date of filing: **24.07.2019**

(45) Date of publication: **18.11.2019** Bull. № **32**

Mail address:
197758, Sankt-Peterburg, p. Pesochnyj, ul. Leningradskaya, 70, FGBU "RNTSRKHT im. ak. A.M. Granova" Minzdrava Rossii, Popova Alena Aleksandrovna

(72) Inventor(s):
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Sklyar Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Polekhin Aleksej Sergeevich (RU),
Vinogradova Yuliya Nikolaevna (RU),
Vlasova Ekaterina Vladimirovna (RU),
Korytova Luiza Ibragimovna (RU),
Granov Dmitrij Anatolevich (RU),
Majstrenko Dmitrij Nikolaevich (RU)

(73) Proprietor(s):
FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE "ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR RADIOLOGII I KHIRURGICHESKIKH TEKHNOLOGIJ IMENI AKADEMIKA A.M. GRANOVA" MINISTERSTVA ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ FEDERATSII / FGBU "RNTSRKHT im. ak. A.M. Granova" Minzdrava Rossii (RU)

RU 2706341 C1

(54) METHOD OF TREATING INOPERABLE PANCREATIC HEAD ADENOCARCINOMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and aims at treating inoperable pancreatic head adenocarcinoma (AP). An intra-arterial infusion introduction is 50 mg/m^2 Oxaliplatin for 20 minutes through a catheter inserted into a gastroduodenal artery. Then bolus is added with suspension 50 mg/m^2 Abraxane in at least 5 ml of Lipiodol. Catheter is then reinserted into the celiac and intra-arterially infusion 1,000 mg/m^2 Gemcitabin for one hour. After the chemotherapy is completed, sessions of conformal radiation therapy are performed by multifractionation daily with fractions of 2 Gy 2 times a day at intervals of at least 6 hours between them to a total physical focal dose of 50 Gy, which is equivalent to 60 Gy of normal fractionation. That is followed by systematic chemotherapy by oral administration of Capecitabin daily at 2,500 mg/m^2 per day in 2 divided doses in the morning and in the evening for no more than 14 days. Not earlier than 2 weeks later, chemoinfusion with Oxaliplatin and chemoembolization with Abraxane in Lipiodol are repeatedly repeated in the same regimens with subsequent infusion of Gemcitabin into the celiac and oral administration of Capecitabin for no more than 14 days not more than once a month for not more than 4 months or until occurrence of adverse events II-III degree, or progression of tumor process according to RECIST criteria.

EFFECT: use of the invention provides achieving

a positive therapeutic effect with a satisfactory state of patients, allowing to continue such treatment more than once.

1 cl, 1 ex

RU 2706341 C1

RU 2706341 C1

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии, и может найти применение при лечении неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы (АПЖ).

Аденокарцинома является одной из разновидностей рака поджелудочной железы (РПЖ) и самым агрессивным злокачественным новообразованием с негативным статистическим прогнозом для обоих полов во всем мире.

По статистике Всемирной Организации Здравоохранения в 2018 году по всему миру было зарегистрировано более 430.000 случаев заболеваемости РПЖ. Он занимает 12 место в структуре смертности от онкологических заболеваний у мужчин и 11 место у женщин. По прогнозам Американского Онкологического Общества, смертность от РПЖ по всему миру составляет 4.4%, а к 2020 году он прогнозируется на 2 место по смертности от онкологических заболеваний [American Cancer Society. Facts&Figures 2018].

В Российской Федерации в 2017 году было зарегистрировано 16188 новых случаев заболеваемости РПЖ, из которых лишь 17,7% имели операбельную стадию заболевания (I-II ст.). В структуре онкологической заболеваемости РФ РПЖ составляет 3,1%. Он отличается самым высоким процентом смертности среди всех злокачественных опухолей и является четвертой из наиболее распространенных причин смерти от злокачественных опухолей среди взрослого населения.

По данным глобальных статистических исследований РПЖ чаще наблюдается у лиц старше 40 лет, пик заболеваемости приходит на период от 45-80 лет. Поздняя диагностика РПЖ обусловлена отсутствием специфической симптоматики на ранних стадиях и протекает под маской других заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Злокачественные опухоли гастропанкреатодуоденальной области, к которым относят РПЖ, характеризуются ранним лимфогенным метастазированием и поражением регионарных лимфатических узлов, что является неблагоприятным фактором. На момент постановки диагноза более 70% пациентов имеют неоперабельную или местнораспространенную стадию заболевания.

На сегодняшний день наиболее значимых результатов в лечении РПЖ удается добиться лишь при проведении радикальных оперативных вмешательств. Однако, хирургическое лечение возможно лишь у 20% пациентов с опухолью ПЖ, из которых лишь немногие получают в последующем адекватную адъювантную химиотерапию (АХТ) [Cancer 1996; 78 (3): 664-673].

Неудовлетворительные результаты хирургических операций наглядно показали недостаточность только лишь оперативного лечения больных с РПЖ. Комплексное лечение данной категории больных с использованием артериальной химиотерапии (АХТ) имеет лучшие результаты по сравнению с исключительно хирургическим лечением. Сочетание АХТ и оперативного вмешательства позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов в среднем на 20 месяцев. Однако применение химиотерапии зачастую сопровождается явлениями системной токсичности: тошнотой, рвотой, снижением массы тела, диареей, нейтропенией и, как правило, откладывается в связи с тяжестью состояния пациентов в послеоперационном периоде и низкой приверженностью больных данному виду лечения [Oncology 2001; 60(1): 8-18].

Химиотерапия проводится в зависимости от соматического состояния и чувствительности опухоли к химиопрепаратам. По ожидаемому эффекту их делят на линии:

- режим химиотерапии (лечение до прогрессирования/неприемлемой токсичности) FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м^2 в/в 120 мин., иринотекан 180 мг/м^2 в/в 90 мин.,

кальция фолинат 400 мг/м2 в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м^2 в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м^2 в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 нед.), но схема весьма токсичная и ее сложно выполнять у соматически тяжелых пациентов.

- монотерапия Гемцитабином, который имеет очень хорошее свойство: в монорежиме он улучшает качество жизни и уменьшает проявление болей и побочных эффектов, но незначительно влияет на само образование.

- гемцитабин с Абраксаном, внутривенное введение - переносится лучше и меньше побочных реакций.

- гемцитабин с платиной (препаратами, содержащими платину) - схема по переносимости на том же уровне, что и гемцитабин + абраксан.

- комбинация гемцитабина и эрлотиниба не рекомендуется для применения при РПЖ, т.к. добавление эрлотиниба к гемцитабину, по данным рандомизированного исследования, продемонстрировала минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

В течение многих лет основным стандартом лечения (терапией первой линии) неоперабельных злокачественных новообразований ПЖ оставалось лечение гемцитабином, который по эффективности превосходит 5-фторурацил (5-FU) в отношении срединной общей выживаемости (5,7 месяца в случае гемцитабина по сравнению с 4,2 месяца в случае 5-FU), средней продолжительности прогрессирования заболевания (2,1 месяца в случае гемцитабина по сравнению с 0,9 месяца в случае 5-FU), а также в отношении клинически благоприятных реакций. Однако несмотря на то, что лечение гемцитабином стало стандартной паллиативной терапией неоперабельных злокачественных новообразований ПЖ, с того момента, как этот метод был одобрен в 1996 году, прогресс в лечении остается весьма незначительным. Для всех случаев злокачественных опухолей ПЖ, вместе взятых, процент пациентов с относительной 5-летней выживаемостью в случае РПЖ между 1996 и 2004 годами составил 5%, т.е. существенно ниже, чем процент выживаемости в случае остальных злокачественных опухолей (American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research, 2009).

Наиболее приемлемым способом лечения в настоящее время является внутриартериальная химиоэмболизация и химиоинфузия, разработанная и применяемая в ФГБУ РНЦ РХТ им. Акад. Гранова А.М., которая уже давно зарекомендовала себя как эффективный метод лечения РПЖ. Селективное внутриартериальное применение препаратов является одним из путей повышения эффективности противоопухолевого лечения. Большинство современных химиопрепаратов не предназначены для внутриартериального (в/а) применения. На сегодняшний день единственным цитостатиком, разрешенным для в/а применения, остается 5-фторурацил.

Анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный рентгеноэдоваскулярным исследованиям в терапии опухолей с целью диагностики и лечения, показал огромный интерес к разработанному фирмой Guerbet (Франция) липотропномурентгеноконтрастному препарату Lipiodol UltraFluid (Липиодол).

Интерес исследователей обусловлен способностью препарата проникать и надолго задерживаться в опухолевой ткани при его введении в сосуды опухолей, проявляя диагностическую эффективность и в ряде случаев, противоопухолевое действие.

Основным преимуществом этого метода является улучшение качества жизни пациентов, а также увеличение эффективности доставки химиопрепаратов к сосудам, питающим опухоль. Качество жизни повышается путем доставки химиопрепарата к опухоли непосредственно через питающий ее сосуд, что снижает токсический эффект на другие ткани и организм в целом. Эффект воздействия достигается благодаря

«первому прохождению» препарата и значительного увеличения концентрации его вокруг новообразования (Патент РФ №2156137).

Способ включает регионарную химиотерапию, при которой около 50% химиопрепарата остается в опухолевом узле, создавая в нем пиковую концентрацию. Учитывая небольшой диаметр панкреатических артерий, сам катетер за счет своего размера вызывает замедление кровотока, что дополнительно способствует удлинению времени контакта химиопрепарата с опухолью. Особенность метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли путем селективной эмболизации ее артерий. Выполняемая эмболизация является обратимой. Введенный эмболизат распределяется по микроциркуляторному руслу с последующей диффузией в ткани. Такой механизм обеспечивает продленное воздействие высокой дозы химиопрепарата непосредственно в ткани опухоли, обеспечивая, тем самым, повышение противоопухолевого эффекта.

Безопасность метода была доказана в экспериментальных исследованиях, что затем подтвердилось при клиническом применении метода. Особенности распределения химиоэмболизата позволяют оказывать избирательное пролонгированное действие не только на первичный очаг, но и на регионарные лимфо- и гематогенные микрометастазы опухоли ПЖ.

В последние годы стали активно применяться таргетные препараты при различных опухолевых заболеваниях. Ингибиторы EGFR и VEGF показали высокую эффективность при метастатическом колоректальном раке и при метастатическом раке почки, при этом высокие ожидания от применения таргетных препаратов в лечении рака поджелудочной железы не оправдались. Так, единственным таргетным препаратом, показавшим достаточно высокую эффективность у пациентов с метастатическим и местнораспространенным раком поджелудочной железы, остается Эрлотиниб. По результатам исследования достигнуто статистически значимое повышение медианы выживаемости, которая составила 6.24 месяцев и 5.91 месяцев в группах Эрлотиниб + Гемцитабин и Гемцитабин соответственно, при этом частота объективных ответов статистически не отличалась, в то время как частота нежелательных явлений была значительно выше в группе пациентов, проходивших лечение комбинированной схемой.

В отдельных исследованиях (1996-1998) при АПЖ использовались препараты группы таксанов. И все же стандартные формы препаратов этой группы не получили большого распространения в лечении АПЖ в связи с высокими показателями токсичности.

Стремление к достижению большей эффективности лечения АПЖ при минимальной инвазивности воздействия привело к появлению методов внутриартериального введения химиопрепаратов с окклюзией сосудов опухоли с применением эффективных безопасных рентгеноконтрастных препаратов.

Это послужило основой для разработки более прогрессивных малотоксичных методов лечения аденокарциномы в связи с появлением новых высокоэффективных химиопрепаратов.

В последние годы широкое применение для лечения новообразований получил Паклитаксел. Препарат практически нерастворим в воде, поэтому для клинического применения была разработана специальная лекарственная форма - таксол, представленный концентратом паклитаксела, растворенного в смеси полиоксиэтилированного касторового масла (кремофорEL с этанолом). Выбор растворителя в определенной степени был вынужденным, поскольку вызывает острые реакции гиперчувствительности и усиливает токсическое действие паклитаксела. Для преодоления токсических реакций была разработана система профилактических

мероприятий. При проведении внутривенных инфузий таксола требовалось применение специальных систем из полипропилена или полиолефина, т.к. кремофор способен вымывать в кровь пластификатор из пластифицированного поливинилхлорида, из которого изготавливаются стандартные инфузионные системы. В экспериментальных исследованиях показано, что этот пластификатор весьма токсичен, обладает канцерогенными свойствами, кардиопульмональной токсичностью, гепато и нефротоксичностью. Все вышеперечисленные свойства таксола не позволяют применять его в качестве препарата для регионарного (внутриартериального) введения.

Для преодоления этих негативных моментов в 2014 году разработана новая форма паклитаксела, стабилизированного альбумином, получившая название Абраксан.

Абраксан представляет собой обычный, немодифицированный паклитаксел в виде наночастиц, получаемых при специальной обработке смеси паклитаксела с человеческим альбумином. При разведении препарата с водой получается суспензия, пригодная для внутривенного введения. Хорошая растворимость абраксана в воде позволяет снизить продолжительность инфузии до 30 минут вместо 3 часов при лечении таксолом. Механизм действия абраксана аналогичен действию в форме таксола.

Отличительные свойства нового препарата, особенно его способность быстро проникать через стенки капилляров и адсорбироваться в тканях, а он тропен к тканям поджелудочной железы и печени, делают абраксан перспективным для селективного внутриартериального применения.

Наряду с абраксаном для лечения новообразований используется Гемцитабин. Длительное время монотерапия гемцитабином являлась стандартом лечения больных раком поджелудочной железы. С развитием онкологии стали активно применяться многокомпонентные схемы химиотерапии, в которых успешно используется и гемцитабин. При лечении неоперабельного рака поджелудочной железы наилучший эффект в виде увеличения 5-ти летней выживаемости был достигнут при применении схем FOLFIRINOX и гемцитабин + абраксан.

Способ лечения неоперабельной аденокарциномы посредством гемцитабина и абраксана, на наш взгляд, является наиболее близким к предлагаемому и взят нами в качестве прототипа. (Заявка на патент от 20.05.2011 №2012156275/15, США ДИСЭЙ Нейл П., СООН-ШИОНГ Патрик).

В патенте описано лечение самых разных нозологий, в том числе пациентов, страдающих раком ПЖ, сочетанием гемцитабина с абраксаном путем внутриартериального введения, однако без подробного описания процедуры. Для лечения различных нозологий доза абраксана составляет от 100 до 400 мг/м^2. Отмечается также, что такое введение может осуществляться различными путями, например, внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно, внутрипульмонарно, перорально, ингаляционно, интравезикулярно, внутримышечно, внутритрахеально, подкожно и даже внутриглазным, внутритрахеальным, чресслизистым и трансдермальным путем.

Следует отметить, что авторами не даны конкретные примеры применения такой композиции, лечения каждой из приведенных нозологий с ее применением, не приводится оптимальная тактика ведения конкретных больных, что требовало бы конкретного анализа и систематизации получаемых данных.

Настоящее изобретение, на наш взгляд, является весомым вкладом в лечение новообразований ПЖ, в том числе аденокарциномы ее, которая, как нами сказано выше, является самым агрессивным злокачественным новообразованием с негативным статистическим прогнозом.

Технический результат настоящего изобретения состоит в оптимизации процесса

лечения неоперабельной аденокарциномы головки ПЖ за счет использования в схеме лечения наряду с абраксаном и гемцитабином оксалиплатина и капецитабина и конформной лучевой терапии, а также пути и последовательности их выполнения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения неоперабельной аденокарциномы головки поджелудочной железы, включающем внутриартериальную химиотерапию посредством абраксана и гемцитабина, согласно изобретению, в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, инфузионно в количестве 50 мг/м^2 в течение 20 минут, затем болюсно суспензию абраксана в количестве 50 мг/м^2 не более чем в 5 мл липиодола, осуществляя селективную эмболизацию опухоли, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол, через который вводят инфузионно гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2, растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа, затем не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии осуществляют сеансы конформной лучевой терапии путем мультифракционирования фракциями ежедневно по 2 Гр 2 раза в день с интервалом не менее 6 часов между ними до суммарной физической очаговой дозы 50 Гр, что эквивалентно 60 Гр обычного фракционирования, после чего выполняют химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно по 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, затем не ранее чем через 2 недели неоднократно в тех же режимах повторяют химиоинфузию оксалиплатином и химиоэмболизацию абраксаном в липиодоле с последующей инфузией гемцитабина в чревный ствол и перорального приема капецитабина не чаще 1 раза в месяц не более 4х месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени, или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.

Использование нами оксалиплатина известно при лечении рака ПЖ, в том числе и в комбинации с гемцитабином. Изучалось их синергическое действие в культуре опухолевых клеток, а у пациентов с АПЖ, получавших комбинацию этих препаратов, в сравнении с монотерапией гемцитабином удавалось получать большего ответа. В то же время несмотря на более высокие показатели эффективности лечения в литературе отмечена более высокая токсичность такой комбинации в сравнении с монотерапией гемцитабином, в частности, сообщается о преобладании таких нежелательных явлений, как рвота, тромбоцитопения, нейропатия. И тем не менее такая комбинация была рекомендована для химиотерапевтического лечения аденокарциномы (Моисеенко В.Е. Обоснование применения периоперационной регионарной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин в комбинированном лечении протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы автореф. дисс. канд. мед. наук ФГБУ «ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова», С.-Пб, 2018)

Использование оксалиплатина с гемцитабином известно также в комбинации с оперативным вмешательством в качестве неоадъювантной регионарной химиотерапии, при этом гемцитабин вводят в суспензии липиодола в гастродуоденальную артерию, дополняя инфузией оксалиплатина с последующей адъювантной химиотерапией путем в/а инфузии гемцитабина и оксалиплатина в чревный ствол (Анналы хирургической гепатологии, 2017, №2, с. 54-59).

Мы попробовали ввести оксалиплатин в схему нашего химиотерапевтического лечения неоперабельной аденокарциномы головки ПЖ в качестве одного из этапов предлагаемого нами способа.

Поскольку ранее при лечении новообразований ПЖ нами использовалось селективное

внутриартериальное применение химиопрепаратов с последующим замедлением кровотока, являющееся одним из путей повышения эффективности противоопухолевого лечения за счет задержки химиопрепарата в опухолевой ткани и пролонгирования тем самым противоопухолевого действия, мы дополнили инфузионное введение оксалиплатина селективной эмболизацией опухоли суспензией абраксана в липиодоле, что позволило усилить противоопухолевый эффект, а последующее инфузионное введение гемцитабина через тот же катетер, переустановленный в чревный ствол, как нами показано в процессе лечения неоперабельных больных, способствует еще большему противоопухолевому действию. И, наконец, осуществление после окончания химиотерапии конформной лучевой терапии путем мультифракционирования до суммарной физической очаговой дозы 50 Гр, что эквивалентно 60 Гр обычного фракционирования, оказывает еще большее губительное действие на опухолевые клетки. Следует заметить, что роль лучевой терапии при раке ПЖ стабильно занимает место паллиативного метода, основная направленность которого - это снижение болевых симптомов болезни. Мы же предприняли попытку использовать ее как метод комбинированного лечения одновременно с предлагаемой схемой химиотерапии. Отмечаем при этом, что используемые нами современные методики трехмерного конформного планирования проекций облучения позволяют очень точно воздействовать на опухоль, оставляя здоровую ткань практически незатронутой, что резко снижает побочные действия облучения. При этом проводимые нами курсы лучевой терапии, предусматривающие дополнительное дробление на 2 фракции дневной дозы (мультифракционирование), позволяют достигать воздействия на клетки опухолей, находящихся в разных фазах клеточного цикла, тем самым более эффективно достигать желаемого эффекта. Таким образом, используемая нами комбинация двух способов (мультифракционирования ЛТ и внутриартериальной химиотерапии) заметно улучшает положительные результаты, делая в то же время процесс лечения щадящим.

А последующее выполнение химиотерапии посредством перорального введения капецитабина ежемесячно не более 14 дней, не чаще 1 раза в месяц и не более 4х месяцев или до возможного появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST, закрепляет полученный положительный эффект.

Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ лечения неоперабельной аденокарциномы головки ПЖ позволил нам значимо улучшить качество жизни больных неоперабельной АПЖ, что проявляется, в первую очередь, снижением интенсивности болевого синдрома, признаков опухолевой интоксикации, улучшает общий статус больных, что облегчает социальную адаптацию данной группы больных. И, как отмечено нами в процессе лечения, больные находились в течение всего курса лечения и после него в удовлетворительном состоянии.

Сущность способа поясняется примерами.

ПРИМЕР 1.

Больная К., 68 лет, поступила в отделение хирургии №2 РНЦРХТ 20.11.2018 г. с диагнозом: Аденокарцинома головки поджелудочной железы с T4N1M0. III клиническая стадия.

Из анамнеза: С 09.2018 г больную начали беспокоить боли в верхних отделах живота колюще-давящего характера с иррадиацией в спину, не связанные с приемом пищи, купирующиеся приемом спазмолитиков. 21.10.2018 в связи с усилением болей госпитализировалась в МСЧ СПб №122. Больной была проведена симптоматическая терапия, обследование. По данным компьютерной томографии (КТ) от 26.10.2018 -

новообразование поджелудочной железы размерами 3,11×3,53 см., признаки регионарной лимфаденопатии. Отдаленные метастазы не выявлены. В последующем выполнено эндо-ультразвуковое исследование (УЗИ) и контрольная аспирационная биопсия, гистологическое заключение - аденокарцинома головки ПЖ. По данным позитронно-эмиссионной томографии с КТ (ПЭТ\КТ) от 15.11.2018 - картина метаболически активного образования головки поджелудочной железы SUV=7,1, размерами 39×32×29 мм. Патологического накопления радиофармпрепарата в печени не выявлено. Онкомаркеры от 15.11.18: СА19-9 - 28 МЕ\мл, РЭА <1нг\мл (не повышены). Больная была направлена для продолжения лечения в ФГБУ РНЦРХТ.

При поступлении в ФГБУ РНЦРХТ 26.11.2018 г. жалобы на выраженные боли в эпигастральной области с иррадиацией спину, требующие регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Объективно: состояние удовлетворительное, рост 162 см, вес-64 кг, площадь поверхности тела (ППТ) = 1.68 $м^2$. Кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца в пределах нормы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд/мин, тоны сердца ясные, ритмичные. Грудная клетка правильной формы, симметрично участвует в дыхании, дыхание жесткое, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, печень у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Почки не пальпируются. Мочеиспускание без особенностей. Стул кашицеобразный 1-2 раза в день.

Пациентка госпитализирована для проведения внутриартериальной химиоэмболизации опухоли головки поджелудочной железы.

Результаты обследования до начала проведения процедуры:

Онкомаркеры от 15.11.18: СА19-9 - 28 МЕ\мл, РЭА <1нг\мл (не повышены).

Клинический анализ крови от 23.11.2018: Гемоглобин 148 г/л, Эритроциты $4,87×10^{12}$/л, Тромбоциты $127×10^{9}$/л, Лейкоциты $3,42×10^{9}$/л, Нейтрофилы 65,2%, Лимфоциты 26,3%, Моноциты 7,3%, Эозинофилы 0,9%, Базофилы 0,3%.

Биохимический анализ крови от 23.11.2018: глюкоза 5,47 ммоль/л, общий белок 68 г/л, общий билирубин 12,8 мкмоль/л, АЛТ 46 Ед/л, АСТ 34 Ед/л, амилаза 62 Ед/л.

26.11.2018 - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография.

В условиях ангиооперационной под местным обезболиванием 20 мл 1%-ного раствора новокаина была выполнена пункция правой бедренной артерии по Сельдингеру. Катетер Hook 5 F поочередно установлен в верхней брыжеечной артерии, чревном стволе и общей печеночной артерии.

На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатодуоденальной зоны типичная.

Определялась неровность контура ствола верхней брыжеечной артерии на протяжении 3 см. В проекции головки поджелудочной железы визуализировалось патологическое гиповаскулярное образование, содержащее опухолевые сосуды, диаметром 4 см. В паренхиме печени очаговые изменения, неоваскуляризация отчетливо не определялась. Имело место сдавление ствола верхней брыжеечной вены с развитием забрюшинных и кишечных коллатералей. Селезеночная вена проходима. Ствол воротной вены диаметром 16 мм.

Заключение: Аденокарцинома головки поджелудочной железы.

После диагностической ангиографии от 26.11.2018 приступили к проведению процедуры внутриартериальной (в/а) химиоинфузии и химиоэмболизации печени.

Первым этапом была выполнена в/а инфузия водного раствора 84 мг (50 мг/$м^2$) оксалиплатина в гастродуоденальную артерию. Для приготовления раствора

использовали раствор глюкозы 5% - 50 мл, который был смешан с оксалиплатином непосредственно перед введением. Инфузия раствора оксалиплатина в гастродуоденальную артерию осуществлялась в течение 20 минут.

Сразу после окончания процедуры внутриартериальной инфузии препаратом оксалиплатин была выполнена внутриартериальная химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы суспензией, состоящей из раствора 84 мг (50 мг/м^2) абраксана и 4 мл масляного рентгеноконтрастного препарата липиодол. Приготовление суспензии осуществляли непосредственно перед процедурой эмболизации. 84 мг абраксана растворили в 10 мл физиологического раствора с последующим добавлением 4 мл липиодола. В момент проведения процедуры эмболизации у больной отмечались умеренные боли в эпигастральной области, тошнота, чувство «тепла» в брюшной полости. Процедуру перенесла без особенностей. Сразу после завершения эмболизации опухоли головки поджелудочной катетер переустановили в чревный ствол для последующего проведения внутриартериальной химиоинфузии гемцитабина.

Через 30 минут после введения химиоэмболизата 26.11.2018, приступили к проведению внутриартериальной химиоинфузии 1680 мг (1000 мг/м^2) водного раствора препарата гемцитабин в чревный ствол. Раствор приготовили непосредственно перед введением путем растворения гемцитабина в 100 мл физиологического раствора. Введение осуществлялось со скоростью 100 мл/час. После завершения внутриартериальной химиоинфузии артериальный катетер был удален, накладывалась давящая повязка на область пункции бедренной артерии. Больная была иммобилизована на 8 часов с момента удаления артериального катетера.

Процедуру она перенесла удовлетворительно, непосредственных нежелательных явлений химиотерапии не было отмечено.

В период с 28.11.2018 по 13.12.2018 проведен курс неоадъювантной конформной лучевой терапии в режиме мультифракционирования ежедневно фракциями по 2 Гр 2 раза в день с интервалом не менее 6 часов между ними до суммарной физической очаговой дозы 50 Гр, что эквивалентно 60 Гр обычного фракционирования. Лучевая терапия проводилась на фоне поддерживающей консервативной терапии: инфузионной, антиэметической, антисекреторной, симптоматической. Лечение перенесла без особенностей.

Клинический анализ крови от 14.12.2018: Гемоглобин 142 г/л, Эритроциты 4,63×10^{12}/л, Тромбоциты 122×10^9/л, Лейкоциты 4,45×10^9/л, Нейтрофилы 84,1%, Лимфоциты 12,1%, Моноциты 3,8%, Эозинофилы 0%, Базофилы 0%.

Биохимический анализ крови от 14.12.2018: глюкоза 4,82 ммоль/л, общий белок 64 г/л, общий билирубин 16,7 мкмоль/л, АЛТ 40Ед/л, АСТ 37Ед/л, амилаза 70Ед/л.

15.12.2018 больная выписана из клиники в удовлетворительном состоянии с рекомендацией перорального приема капецитабина с 15.12.2018 по 4200 мг (2500 мг/м^2) в сутки в 2 приема (утром - 2200 мг и вечером - 2000 мг) 14 дней с контрольной явкой после окончания приема капецитабина для дальнейшего лечения.

11.01.2019 г. больная была повторно госпитализирована в клинику ФГБУ РНЦРХТ для проведения повторной внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации опухоли поджелудочной железы. При поступлении жалобы на периодические боли в эпигастральной области, в динамике отметила уменьшение количества применяемых ею ранее нестероидных противовоспалительных препаратов в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома.

14.01.2019 - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография.

Целиакография. Заключение: Местнораспространенный рак головки поджелудочной железы. Стабилизация.

14.01.2019 - выполнены внутриартериальная химиоинфузия и внутриартериальная химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы по вышеописанной методике.

Лечение перенесла без особенностей. Выписана 17.01.2019 в удовлетворительном состоянии для приема капецитабина по 31.01.2019 с контрольной явкой после окончания приема капецитабина для дальнейшего обследования и лечения.

14.02.2019 г. повторная госпитализация в ФГБУ РНЦРХ для проведения третьего цикла внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации опухоли головки поджелудочной железы.

Онкомаркер СА 19-9 от 16.01.2019 - 100 Ед\мл, РЭА <1нг\мл. 15.02.2019 - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография. На контрольных ангиограммах, по сравнению с данными предыдущего исследования от 14.01.19 г, сосудистая анатомия гепатопанкреодуоденальной зоны прежняя, ранее отходящая добавочная правая печеночная артерия от верхней брыжеечной артерии, не определялась. Сохранена опухолевая узурация общей печеночной и гастродуоденальной артерий и неровность медиального контура верхней трети верхней брыжеечной артерии (впечатление об улучшении кровотока по ним). В проекции головки поджелудочной железы сохранялись признаки гиповаскулярного патологического образования до 50 мм в максимальном поперечнике. В проекции печени отчетливые патологические образования и участки неоваскуляризации не визуализировались. Ствол воротной вены и селезеночная вены проходимы на всем протяжении. Кровоток гепатопетальный. Ранее окклюзированная вена за счет патологического процесса верхняя брыжеечная частично восстановилась.

Заключение: Местнораспространенный рак головки поджелудочной железы. Стабилизация.

15.02.2019 - выполнены внутриартериальная химиоинфузия и внутриартериальная химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы по вышеописанной методике.

Процедуры больная перенесла без особенностей. Выписана 19.02.2019 в удовлетворительном состоянии для приема капецитабина по 05.03.2019 с контрольной явкой после окончания приема капецитабина для дальнейшего лечения.

08.03.2019 г. повторная госпитализация в ФГБУ РНЦРХ для проведения четвертого цикла внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации опухоли головки поджелудочной железы аналогично вышеописанному.

Онкомаркер СА 19-9 от 08.03.2019 - 92 Ед\мл, РЭА <1нг\мл. 11.03.2019 - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография. На контрольных ангиограммах, по сравнению с данными предыдущего исследования от 15.02.19 г, сосудистая анатомия гепатопанкреодуоденальной зоны прежняя, ранее отходящая добавочная правая печеночная артерия от верхней брыжеечной артерии не определялась. Сохранена опухолевая узурация общей печеночной и гастродуоденальной артерии и неровность медиального контура верхней трети верхней брыжеечной артерии (впечатление об улучшении кровотока по ним). В проекции головки поджелудочной железы сохранялись признаки гиповаскулярного патологического образования до 50 мм в максимальном поперечнике. В проекции печени отчетливые патологические образования и участки неоваскуляризации не визуализировались. Ствол воротной вены и селезеночная вена проходимы на всем протяжении. Кровоток гепатопетальный. Ранее

окклюзированная за счет патологического процесса верхняя брыжеечная частично восстановилась.

Заключение: Местнораспространенный рак головки поджелудочной железы. Стабилизация.

11.03.2019 - выполнены внутриартериальная химиоинфузия и внутриартериальная химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы по вышеописанной методике.

Лечение больная перенесла без особенностей. Выписана 14.03.2019 в удовлетворительном состоянии для приема капецитабина по 28.03.2019 с контрольной явкой после окончания приема капецитабина для дообследования.

При прохождении контрольного обследования, по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости от 10.04.2019 г, в печени без изменений. В головке железы образование 41х32х42 мм (ранее по данным ПЭТ-КТ от 15.11.2018 39×32×29). Перифокальный лимфангоит.В малом тазу- без особенностей. Онкомаркеры СА 19-9, РЭА от 10.04.2019 - не повышены.

11.04.2019 г. повторная госпитализация в ФГБУ РНЦРХ для проведения пятого цикла внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации опухоли головки поджелудочной железы.

11.04.2019 - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография. На контрольных ангиограммах, по сравнению с данными предыдущего исследования от 11.03.19 г, сосудистая анатомия гепатопанкреодуоденальной зоны прежняя, ранее отходящая добавочная правая печеночная артерия от верхней брыжеечной артерии не определялась. Сохранена опухолевая узурация общей печеночной и гастродуоденальной артерий и неровность медиального контура верхней трети верхней брыжеечной артерии (свидетельство об улучшении кровотока по ним). В проекции головки поджелудочной железы сохранялись признаки гиповаскулярного патологического образования до 50 мм в максимальном поперечнике. В проекции печени отчетливые патологические образования и участки неоваскуляризации не визуализировались. Ствол воротной вены и селезеночная вена проходимы на всем протяжении. Кровоток гепатопетальный. Ранее окклюзированная за счет патологического процесса верхняя брыжеечная частично восстановилась.

Заключение: Местнораспространенная аденокарцинома головки поджелудочной железы. Состояние после ЛТ и РХТ. Стабилизация.

11.04.2019 - выполнены внутриартериальная химиоинфузия и внутриартериальная химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы по вышеописанной методике.

11.04.2019 - нежелательное явление - послеэмболизационный синдром. Проведено симптоматическое лечение. Данных за острый панкреатит не получено.

Выписана 16.04.2019 в удовлетворительном состоянии для приема капецитабина по 30.04.2019 с последующим наблюдением у районного онколога по месту жительства.

При прохождении контрольного обследования, по данным ПЭТ-КТ всего тела с 18Р-ФДГ от 30.05.2019 г, в головке поджелудочной железы образование размерами до 32×30×31 мм (SUV=6.2) (ранее 39×32×29 мм (SUV=7.1). Регионарная лимфаденопатия. Онкомаркеры СА 19-9, РЭА от 30.05.2019 - не повышены.

Заключение: больная с местнораспространенным неоперабельным злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы размерами до 50 мм. В данной ситуации стандартным вариантом лечения является многокомпонентная химиотерапия, которая по данным литературы, является агрессивным методом лечения, в особенности

в сочетании с лучевой терапией. Данный вид лечения зачастую крайне неудовлетворительно переносится пациентами, что требует снижать дозировки химиопрепаратов и сокращать сеансы лучевой терапии. В таком случае происходит снижение эффективности лечения. Выполненное нами внутриартериальное введение химиопрепаратов в сочетании с конформной лучевой терапией путем мультифракционирования обладало значительно более низкой токсичностью и не сопровождалось нежелательными явлениями, что позволило нам провести эффективное лечение без перерыва. У больной после проведения такого комбинированного лечения зарегистрирована стабилизация заболевания по критериям RECIST. Общий статус больной оценен как ECOG 0-1.

К настоящему времени больной проведено 5 курсов заявляемого нами способа лечения. Находясь в удовлетворительном состоянии, больная продолжает наблюдаться у онколога по месту жительства. Больная в настоящее время находится в стадии ремиссии 9 месяцев.

К июлю 2019 г предлагаемым способом проведено лечение 6 больных с достижением у них стабилизации основного заболевания, что выгодно отличает заявляемый нами способ от известных. Срок наблюдения за больными составляет от 5 до 10 месяцев.

Способ разработан в отделении оперативной хирургии №2 РНЦРХТ имени академика Гранова А.М. и прошел клиническую апробацию у 6 больных с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ лечения неоперабельной аденокарциномы головки поджелудочной железы, включающий внутриартериальную химиотерапию посредством абраксана и гемцитабина, отличающийся тем, что в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, инфузионно в количестве 50 мг/м^2 в течение 20 минут, затем болюсно суспензию абраксана в количестве 50 мг/м^2 не более чем в 5 мл липиодола, осуществляя селективную эмболизацию опухоли, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол, через который вводят инфузионно гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2, растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа, затем не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии осуществляют сеансы конформной лучевой терапии путем мультифракционирования фракциями ежедневно по 2 Гр 2 раза в день с интервалом 6 часов между ними до суммарной физической очаговой дозы 50 Гр, что эквивалентно 60 Гр обычного фракционирования, после чего выполняют химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно по 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, затем не ранее чем через 2 недели неоднократно в тех же режимах повторяют химиоинфузию оксалиплатином и химиоэмболизацию абраксаном в липиодоле с последующими инфузией гемцитабина в чревный ствол и пероральным приемом капецитабина в течение не более 14 дней не чаще 1 раза в месяц не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени, или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.