



(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/00 (2019.08); *A61K 31/337* (2019.08); *A61K 31/555* (2019.08); *A61K 31/7068* (2019.08); *A61K 35/00* (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019124142, 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):

Попов Сергей Александрович (RU),
Скляр Дмитрий Александрович (RU),
Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
Павловский Александр Васильевич (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (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: RU 2576609 C2, 10.03.2016. WO
2006089290 A1, 24.08.2006. МОИСЕЕНКО В.Е.
Обоснование применения периоперационной
регионарной химиотерапии препаратами
гемцитабин и оксалиплатин в
комбинированном лечении протоковой
аденокарциномы головки поджелудочной
железы. Дисс. к.м.н. Санкт-Петербург, 2018.
98 с. Таразов П.Г. и др. Артериальная
химиоинфузия у (см. прод.)

(54) Способ лечения операбельной аденокарциномы головки поджелудочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а в частности к способу лечения операбельной аденокарциномы головки поджелудочной железы. Способ лечения операбельной аденокарциномы

поджелудочной железы, включающий внутриартериальное введение химиопрепаратов абраксана и гемцитабина, причем в качестве химиопрепаратов дополнительно используют

оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, инфузионно, затем болюсно абраксан, осуществляя селективную эмболизацию опухоли, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и гемцитабин вводят инфузионно, не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии осуществляют сеансы конформной лучевой терапии, не ранее чем через сутки после окончания лучевой терапии выполняют хирургическое удаление опухоли, после которого не ранее чем через 2 недели в чревный ствол вводят инфузионно гемцитабин, затем не позднее 4 недель выполняют системную адъювантную

химиотерапию посредством перорального введения капецитабина и одновременного внутривенного введения гемцитабина, осуществляя такое введение этих препаратов не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST, взятые в определенном соотношении и при определенных условиях. Вышеописанный способ обеспечивает улучшение результатов лечения больных операбельной аденокарциномой головки поджелудочной железы в виде увеличения безрецидивного периода и общей выживаемости больных. 1 пр.

(56) (продолжение):

больных с местно-распространённым и метастатическим раком поджелудочной железы // Вестник хирургии. - 2016. - N 5. - С.36-40.

RU 2706347 C1

RU 2706347 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/00 (2019.08); *A61K 31/337* (2019.08); *A61K 31/555* (2019.08); *A61K 31/7068* (2019.08); *A61K 35/00* (2019.08)

(21)(22) Application: **2019124142, 24.07.2019**(24) Effective date for property rights:
24.07.2019Registration 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):

**Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Sklyar Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (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
TEKHOLOGIJ IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA" MINISTERSTVA
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ
FEDERATSII / FGBU "RNTSRKHT im. ak.
A.M. Granova" Minzdrava Rossii (RU)**

(54) **METHOD OF TREATING OPERABLE PANCREATIC HEAD ADENOCARCINOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to a method of treating operable pancreatic head adenocarcinoma. Method of treating operable pancreatic adenocarcinoma, including intra-arterial administration of chemotherapeutic agents Abraxane and gemcitabine, wherein the chemopreparations are additionally oxaliplatin, which is introduced through a catheter inserted into a gastroduodenal artery, infusion, then bolus Abraxane, performing selective tumor embolization, after which the catheter is reinserted into the celiac and the gemcitabine is infused, not earlier than one day after the chemotherapy, sessions of the conformal radiation therapy are performed; surgical removal of the tumor is performed not earlier than the

day after the end of the radiation therapy, after which no earlier than 2 weeks later infusion of gemcitabine is introduced into a cogwheel, then no later than 4 weeks, systemic adjuvant chemotherapy is performed by oral administration of capecitabine and simultaneous intravenous administration of gemcitabine, implementing such administration of these preparations for not more than 4 months or until occurrence of undesired phenomena of II-III degree or progression of tumor process according to RECIST criteria, taken in certain proportions and under certain conditions.

EFFECT: method described above provides improved clinical results in patients with operable pancreatic head adenocarcinoma in the form of an increase in the recurrence-free period and overall

survival of the patients.

1 cl, 1 ex

R U 2 7 0 6 3 4 7 C 1

R U 2 7 0 6 3 4 7 C 1

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии, и может найти применение при лечении 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 АПЖ чаще наблюдается у лиц старше 40 лет, пик заболеваемости приходится 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 АПЖ, характеризуются ранним лимфогенным метастазированием и поражение регионарных лимфатических узлов является неблагоприятным фактором. На момент постановки диагноза более 70% пациентов имеют неоперабельную или местно-распространенную стадию заболевания.

На сегодняшний день наиболее значимых результатов в лечении АПЖ 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 АПЖ. 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 внутривенно (в/в) 120 мин., иринотекан 180 мг/м^2 в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м^2 в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м^2 в/в болюс,

5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 недели). Однако такая схема лечения весьма токсична, и ее сложно выполнять у соматически тяжелых пациентов.

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

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

10 - 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 АПЖ, т.к. добавление эрлотиниба к гемцитабину, по данным рандомизированного исследования, продемонстрировала минимальное преимущество в продолжительности жизни при существенном увеличении токсичности.

15 В течение многих лет основным стандартным химиотерапевтическим лечением как операбельных, так и 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 химиотерапией злокачественных новообразований ПЖ, с того момента, как этот метод был одобрен в 1996 году, прогресс в лечении является 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)).

30 Наиболее приемлемым способом лечения в настоящее время является внутриартериальная (в/а) 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 в/а применения. На сегодняшний день единственным цитостатиком, разрешенным для в/а применения, остается 5-фторурацил.

40 Анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный рентгеноэдоваскулярным исследованиям в терапии опухолей с целью диагностики и лечения, показал огромный интерес к разработанному фирмой Guerbet (Франция) липотропному рентгеноконтрастному 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.

45 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 оказать 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 местно-распространенным 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 аденокарциноме поджелудочной железы (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 это 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 рака поджелудочной железы наилучший эффект в виде увеличения 5-ти летней выживаемости, был достигнут при применении схем FOLFIRINOX и гемцитабин + абраксан.

Способ лечения операбельной 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/м². Отмечается также, что такое введение может осуществляться различными путями, например, внутривенно, внутриартериально, внутривнутрибрюшинно, 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 операбельной 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.

5 Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения операбельной АПЖ, включающем внутриартериальную химиотерапию посредством абраксана и гемцитабина, согласно изобретению, в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в
10 гастродуоденальную артерию, инфузионно в количестве 50 мг/м^2 в течение 20 минут, затем осуществляют селективную эмболизацию опухоли суспензией абраксана в количестве 50 мг/м^2 не более чем в 5 мл липиодола, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и гемцитабин вводят инфузионно в количестве 1000 мг/м^2 в течение одного часа, не ранее чем через сутки после окончания
15 химиотерапии осуществляют сеансы 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, не ранее чем через сутки после окончания лучевой терапии выполняют хирургическое удаление опухоли, после которого
20 не ранее чем через 2 недели в чревный ствол вводят инфузионно гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 , растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа, затем не позднее 4х недель выполняют адьювантную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не
25 более 14 дней и одновременного внутривенного введения гемцитабина в дозе 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 сутки, осуществляя такое введение этих препаратов не более 4 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
30 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 и более высокая токсичность такой комбинации в сравнении с монотерапией
35 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 ПЖ (Моисеенко В.Е. Обоснование применения периоперационной регионарной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин в комбинированном лечении протоковой
40 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 неоадьювантной регионарной химиотерапии, при этом гемцитабин вводят в суспензии липиодола в гастродуоденальную артерию,
45 дополняя инфузией оксалиплатина с последующей адьювантной 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 операбельной 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 операбельных 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 практически полное губительное действие на опухолевые клетки. Следует заметить, что роль лучевой терапии при РПЖ 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 лучевой терапии и внутриартериальной химиотерапии) заметно улучшает положительные результаты лечения.

Хирургическое удаление опухоли не ранее чем через сутки после окончания лучевой терапии обеспечивает оптимальные условия для проведения хирургической операции, а именно отсутствие ярко выраженных постлучевых осложнений в виде значимого спаечного процесса и фиброзных изменений тканей в области оперативного вмешательства. При этом проявляются положительные эффекты лучевой терапии в виде снижения метаболической активности опухоли, уменьшение опухолевой массы, что повышает абластику проводимого хирургического лечения.

А последующее выполнение адьювантной химиотерапии посредством перорального введения капецитабина в количестве 2500 мг/м^2 ежедневно не более 14 дней и внутривенного введения гемцитабина в количестве 1000 мг/м^2 в 1, 8 и 15 сутки, осуществляя такое введение этих препаратов не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST, закрепляет полученный положительный эффект.

Сущность способа поясняется примерами.

ПРИМЕР 1. Больной М., года. Поступил в клинику ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ 01.11.2018 г. с диагнозом: Аденокарцинома головки поджелудочной железы Т3N0M0 II ст.

Осложнения: Механическая желтуха от 08.2018. Чрескожное чреспеченочное наружновнутреннее холангиодренирование от 08.2018.

Из анамнеза: Считает себя больным с августа 2018, когда отметил боли в эпигастрии.

В связи с нарастанием признаков механической желтухи выполнено чрескожное чреспеченочное наружновнутреннее холангиодренирование от 08.2018. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) от 15.10.2018 - объемное солидное образование в головке поджелудочной железы, размерами 48*40*41 мм.

5 Онкомаркер СА19-9 от 19.10.18 - 1637 Ед/мл. По данным гистологического исследования от 22.10.2018 - аденокарцинома.

Направлен на консультацию в РНЦ РХТ для дообследования и лечения.

10 При поступлении в РНЦ РХТ 01.11.2018 г. жалобы на умеренные боли в правом подреберье. Объективно: состояние удовлетворительное, рост 182 см, вес-74 кг, площадь поверхности тела (ППТ) = 1.95 м². Кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца в пределах нормы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 76 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. Физиологические отправления без изменений.

15 Пациент госпитализирован для проведения внутриартериальной химиоэмболизации опухоли поджелудочной железы.

Результаты обследования до начала проведения процедуры: Онкомаркер СА19-9 о - 1637 Ед/мл.

20 Клинический анализ крови от 02.11.2018: Гемоглобин 139 г/л, Эритроциты 4,75×10¹²/л, Тромбоциты 322×10⁹/л, Лейкоциты 6,54×10⁹/л, Нейтрофилы 63,2%, Лимфоциты 18%, Моноциты 6,7%, Эозинофилы 11,4%, Базофилы 0,7%.

25 Биохимический анализ крови от 02.11.2018: глюкоза 4,5 ммоль/л, общий белок 72 г/л, общий билирубин 24,9 мкмоль/л, АЛТ 86 Ед/л, АСТ 35 Ед/л, амилаза 17 Ед/л.

06.11.2018 г. - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография.

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

На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны типичная. Визуализировались узурация и локальный стеноз гастродуоденальной артерии. В проекции головки поджелудочной железы определялось патологическое образование диаметром до 3 см, содержащее опухолевые сосуды. Визуализировано сужение стволов 35 верхней брыжеечной и селезеночной вен до 1/3 просвета. Воротная вена проходима на всем протяжении.

Заключение: злокачественное новообразование поджелудочной железы.

40 После диагностической ангиографии от 06.11.2018 г приступили к проведению процедуры внутриартериальной химиоинфузии, внутриартериальной химиоэмболизации опухоли головки поджелудочной железы.

Первым этапом была выполнена внутриартериальная инфузия водного раствора 97,5 мг (50 мг/м²) оксалиплатина в гастродуоденальную артерию. Для приготовления раствора использовали раствор глюкозы 5% - 50 мл, который смешивали с лиофилизатом оксалиплатина непосредственно перед введением. Инфузия раствора оксалиплатина 45 в гастродуоденальную артерию осуществляли в течение 20 минут.

Сразу после окончания внутриартериальной инфузии оксалиплатина была выполнена внутриартериальная химиоэмболизация опухоли суспензией, состоящей из раствора 97,5 мг (50 мг/м²) абраксана и 5 мл маслорастворимого рентгеноконтрастного

липидола.

Приготовление суспензии осуществляли непосредственно перед процедурой эмболизации. Лиофилизат абраксана растворяли в 10 мл физиологического раствора и эмульгировали его в липидоле.

5 При проведении процедуры эмболизации у больного отмечались тяжесть, умеренные боли в эпигастрии, чувство «тепла» в брюшной полости, тошнота, однократная рвота. Процедуру перенес без особенностей. Сразу после завершения эмболизации опухоли ПЖ катетер переустановили в чревный ствол для последующего проведения

10 06.11.2018 г через 30 минут после введения химиоэмболизата приступили к проведению внутриартериальной химиоинфузии водным раствором 1950 мг (1000 мг/м^2) гемцитабина. Раствор его готовили непосредственно перед введением, растворяя гемцитабин в 100 мл физиологического раствора. После завершения внутриартериальной химиоинфузии артериальный катетер был удален, на область пункции бедренной артерии
15 накладывалась давящая повязка. Пациент был иммобилизован на 8 часов с момента удаления артериального катетера. Лечение перенес без особенностей.

Клинический анализ крови от 12.11.2018: Гемоглобин 140 г/л, Эритроциты $4,66 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 259×10^9 /л, Лейкоциты $7,96 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 53,3%, Лимфоциты 32,5%,
20 Моноциты 12,4%, Эозинофилы 2,4%, Базофилы 0,4%.

Биохимический анализ крови от 12.11.2018: глюкоза 6,03 ммоль/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 23,8 мкмоль/л, АЛТ 97 Ед/л, АСТ 28 Ед/л, амилаза 12 Ед/л.

В период с 12.11.2018 по 30.11.2018 проведен курс неoadьювантной конформной лучевой терапии в режиме мультифракционирования ежедневно фракциями по 2 Гр 2
25 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 перенес без особенностей.

30 03.12.2018 г. Операция. Лапаротомия. Разделение сращений. Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Лимфодиссекция. Резекция воротной вены. Холецистэктомия. Дренирование брюшной полости. Установка назоеюнального зонда.

Гистологическое исследование от 10.12.2018 г:

35 1) Стенка вены с разрастаниями в адвентиции и средней оболочке протоковой аденокарциномы;

2) Хирургический край резекции без опухолевых элементов;

3) Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы без инвазии в стенку 12-ти перстной кишки, с периневральной инвазией и вращением в жировую клетчатку, с признаками лечебного патоморфоза I ст.

40 Проводилась консервативная терапия, инфузионная, симптоматическая, антисекреторная антибактериальная, гепатотропная, заместительная терапия.

Послеоперационный период без особенностей.

17.12.2018 - выполнена ангиография с катетеризацией чревного ствола для проведения
45 внутриартериальной химиоинфузии. Гемцитабин в количестве 1950 мг, растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа вводили внутриартериально через катетер, установленный в чревный ствол. Лечение больной перенес без особенностей. Нежелательных явлений химиотерапии выявлено не было. 21.12.2018 пациент выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного лечения.

С 14.01.2019 в амбулаторном режиме пациенту проведен курс адьювантной химиотерапии путем перорального введения 4875 мг (2500 мг/м²) капецитабина в сутки в 2 приема (утром - 2800 мг и вечером - 2075 мг) в течение 14 дней по 28.01.2019 г.

5 Одновременно больному трехкратно вводили внутривенно по 1950 мг (1000 мг/м²) гемицитабина 14.01.2019, 21.01.2019 и 28.01.2019 г (1, 8 и 15 дни).

С 12.02.2019 по 25.02.2019 - проведен аналогичный курс адьювантной химиотерапии в амбулаторном режиме. Состояние больного удовлетворительное.

10 С 12.03.2019 по 25.03.2019 - проведен еще аналогичный курс адьювантной химиотерапии в амбулаторном режиме. Состояние больного оставалось удовлетворительным.

С 09.04.2019 по 22.04.2019 - проведен аналогичный курс адьювантной химиотерапии в амбулаторном режиме. Состояние больного удовлетворительное.

15 Лечение переносил без особенностей. Отмечались лишь негематологические нежелательные явления проводимой химиотерапии степени, не требующие стационарного лечения.

20 25.04.2019 - по результатам контрольного обследования: Онкомаркер СА19-9 - 87 Ед/мл. По данным компьютерной томографии грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, данных за рецидив заболевания не получено. Рекомендовано плановое динамическое наблюдение у онколога по месту жительства.

Заключение: больной с операбельной аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Больной до настоящего времени находится в стадии ремиссии.

25 Стандартом лечения данной группы больных является проведение только оперативного лечения, не предполагающее проведение периоперационной химиотерапии. Несмотря на хорошие непосредственные показатели хирургического лечения, отдаленные результаты остаются крайне неутешительными, что проявляется ранним рецидивированием заболевания.

30 В большинстве случаев проведение полноценной системной полихимиотерапии ограничено низким общим статусом больных и высокими рисками последующего оперативного лечения. С другой стороны, проведение системной химиотерапии в редуцированном режиме представляется малоэффективным.

35 Проведенная нами регионарная периоперационная полихимиотерапия в сочетании с внутриаартериальной химиоэмболизацией и предоперационной лучевой терапией позволила нам добиться удовлетворительной переносимости лечения при отсутствии признаков рецидива заболевания по данным компьютерной томографии, стойкого снижения онкомаркера СА19-9 и удовлетворительного качества жизни больного, находящегося к настоящему времени в ремиссии в течение 9 месяцев.

40 К июлю 2019 г предлагаемым способом проведено лечение 7 больных с достижением у них стабилизации основного заболевания в течение от 6 до 11 месяцев, что выгодно отличает заявляемый нами способ от известных.

45 Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ лечения операбельной аденокарциномы головки ПЖ позволил нам добиться улучшения результатов лечения больных операбельной АПЖ в виде увеличения безрецидивного периода и общей выживаемости больных.

Способ разработан в отделении оперативной хирургии №2 РНЦРХТ имени академика Гранова А.М. и прошел клиническую апробацию у 7 больных с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ лечения операбельной аденокарциномы поджелудочной железы, включающий
внутриартериальное введение химиопрепаратов абраксана и гемцитабина,
5 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 50 мг/м^2
абраксана в суспензии его не более чем в 5 мл липиодола, осуществляя селективную
эмболизацию опухоли, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и
10 гемцитабин вводят инфузионно в количестве 1000 мг/м^2 в течение одного часа, не ранее
чем через сутки после окончания химиотерапии осуществляют сеансы 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, не ранее
15 чем через сутки после окончания лучевой терапии выполняют хирургическое удаление
опухоли, после которого не ранее чем через 2 недели в чревный ствол вводят инфузионно
гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 , растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение
не менее 1 часа, затем не позднее 4 недель выполняют системную адъювантную
20 химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м^2
в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней и одновременного внутривенного
введения гемцитабина в количестве 1000 мг/м^2 в 1,8 и 15 сутки, осуществляя такое
введение этих препаратов не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений
25 II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.

30

35

40

45