



(51) МПК

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/337 (2019.08); A61K 31/7068 (2019.08); A61K 31/282 (2019.08); A61K 31/505 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019124145, 24.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2019

Дата регистрации:
21.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.07.2019

(45) Опубликовано: 21.11.2019 Бюл. № 33

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):

Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
Попов Сергей Александрович (RU),
Павловский Александр Васильевич (RU),
Карданова Изета Георгиевна (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Козлов Алексей Владимирович (RU),
Моисеенко Андрей Викторович (RU),
Таразов Павел Гадельгараевич (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 2156137 C1, 20.09.2000. US
9399072 B2, 26.07.2016. И.С. БАЗИН. Основные
принципы ведения больных раком
поджелудочной железы // ЭФФЕКТИВНАЯ
ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Онкология,
гематология и радиология. N 4 (57) с.10-22.

(54) Способ лечения неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы с метастазами в печень

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и онкологии, в частности к способу лечения неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы с метастазами в печень. Способ заключается во внутриаартериальном инфузионном введении 50 мг/м² оксалиплатина

через катетер в общую печеночную артерию в течение 20 минут, затем болюсно суспензии 50 мг/м² абраксана не более чем в 5 мл липиодола, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и внутриаартериально инфузионно вводят 1000 мг/м² гемцитабина в течение одного часа с

последующей системной химиотерапией посредством перорального введения капецитабина ежедневно по 2500 мг/м² в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, и такое лечение осуществляют не чаще 1 раза в месяц до появления нежелательных явлений II-III

степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST. Изобретение обеспечивает достижение положительного лечебного эффекта при удовлетворительном состоянии больных, позволяющего продолжать такое лечение неоднократно. 1 пр.

R U 2 7 0 6 7 8 6 C 1

R U 2 7 0 6 7 8 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/337 (2019.08); A61K 31/7068 (2019.08); A61K 31/282 (2019.08); A61K 31/505 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Application: 2019124145, 24.07.2019

(24) Effective date for property rights:
24.07.2019

Registration date:
21.11.2019

Priority:

(22) Date of filing: 24.07.2019

(45) Date of publication: 21.11.2019 Bull. № 33

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):

Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Kardanova Izeta Georgievna (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (RU),
Kozlov Aleksej Vladimirovich (RU),
Moiseenko Andrej Viktorovich (RU),
Tarazov Pavel Gadelgaraevich (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 INOPERABLE PANCREATIC ADENOCARCINOMA WITH LIVER METASTASES

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine and oncology, particularly to a method of treating inoperable pancreatic adenocarcinoma with liver metastases. Method involves intra-arterial infusion introduction of 50 mg/m² oxaliplatin through a catheter into a common hepatic artery for 20 minutes, then bolus suspension 50 mg/m² abraxane in at least 5 ml of lipidol, after which the catheter is reinserted into the celiac and intra-arterially infusion 1,000 mg/m² gemcitabine for one

hour with subsequent systemic chemotherapy by oral administration of capecitabine daily at 2,500 mg/m² per day in 2 divided doses in the morning and in the evening for no more than 14 days, and such treatment is carried out not more often than 1 time a month before occurrence of undesirable phenomena of II-III degree or progression of tumor process by criteria RECIST.

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

1 cl, 1 ex

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 [AmericanCancerSociety.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 поражение регионарных лимфатических узлов является неблагоприятным фактором. На момент постановки диагноза более 70% пациентов имеют неоперабельную или местно-распространенную стадию заболевания.

Настоящее изобретение касается решения чрезвычайно важной проблемы - лечения АПЖ, которая, как известно, нередко характеризуется наличием у больных метастазов в печень, местной распространенностью, а также противопоказанием для выполнения оперативного вмешательства по соматическому состоянию пациентов, что делает АПЖ у таких больных неоперабельной.

Тем не менее известно, что на сегодняшний день наиболее значимых результатов в лечении АПЖ удастся 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].

Неблагоприятный прогноз заболевания связан с агрессивной и не до конца изученной биологией опухоли. На момент первичной диагностики до 85% больных имеют метастазы в печень или признаки местного распространения опухоли, не позволяющие проводить оперативные методы лечения. Противоопухолевое лечение у данной категории пациентов заключается только в применении лекарственной терапии. В соответствии с международными и российскими рекомендациями по лечению злокачественных опухолей, наиболее эффективными признаны полихимиотерапия по схемам FOLFIRINOX и Gem-Nab-Pac. При этом медиана общей выживаемости остается в пределах 6-7 месяцев. Однако для предлагаемых схем системной химиотерапии свойственны высокие показатели токсичности. Их практическое применение у ослабленных пациентов со значительным дефицитом массы тела, сахарным диабетом,

синдромом мальабсорбции и нередко имеющими в анамнезе признаки механической желтухи с различными способами ее разрешения (наружновнутренние холангиодренажи, наложение билиодигестивных анастомозов) и сопутствующий холангит сопряжено с большим числом нежелательных явлений и высоким процентом серьезных побочных эффектов.

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. Высокие ожидания от применения таргетных препаратов в лечении рака поджелудочной железы не оправдались. Так, единственным таргетным препаратом, показавшим минимальную 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 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.

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 рентгеноэндоваскулярным 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.

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 (в/а) 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 при РПЖ с метастазами в печень.

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 был достигнут при применении схем FOLFIRINOX и гемцитабин + абраксан.

Такой способ, 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).

Авторы отмечают, что у пациентов, страдающих раком ПЖ, возможно применение гемцитабина в сочетании с абраксаном, в том числе внутриартериально, однако без подробного описания процедуры. Доза абраксана в зависимости от нозологии составляет от 100 до 400 мг/м². Отмечается также, что такое введение может осуществляться в зависимости от нозологии различными путями, например, внутривенно, внутриартериально, внутривентриально, внутриплевральное, перорально, ингаляционно, интравезикулярно, внутримышечно, внутритрахеально, подкожно и даже внутриглазным, внутритрахеальным, чресслизистым и трансдермальным путем.

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

Технический результат настоящего изобретения состоит в оптимизации процесса лечения АПЖ с метастазами в печень за счет использования в схеме лечения наряду с абраксаном и гемцитабином оксалиплатина и капецитабина, а также пути и последовательности их введения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения неоперабельной АПЖ с метастазами в печень, включающем внутриартериальное введение химиопрепаратов абраксана и гемцитабина, согласно изобретению, в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят в общую печеночную артерию инфузионно в количестве 50 мг/м² в течение 20 минут, затем

суспензией абраксана в количестве 50 мг/м^2 не более чем в 5 мл липиодола осуществляют селективную эмболизацию артерии печени, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 вводят внутриартериально инфузионно в течение одного часа, 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, и такую химиотерапию осуществляют не чаще 1 раза в месяц до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.

Ранее нами был разработан способ лечения злокачественных опухолей ПЖ (патент РФ №2156137), послуживший основой для дальнейшего усовершенствования способов лечения опухолей ПЖ, в том числе аденокарциномы ее.

Способ включает регионарную химиотерапию, при этом химиопрепарат вводят в рентгеноконтрастном масле в количестве $1/5-1/3$ его разовой дозы в артерии, снабжающие кровью зону опухоли, предварительно редуцируя кровоток в них дистальнее места ее введения, причем такую химиотерапию осуществляют неоднократно с интервалом не менее 1 месяца. В патенте в качестве химиопрепарата используют доксорубин 10 мг/м^2 или гемзар 200 мг/м^2 , а в качестве рентгеноконтрастного масла используют липиодол в количестве 3-10 мл на введение.

Способ позволяет снизить общетоксическое действие химиопрепаратов, в том числе высокотоксичного доксорубина, за счет депонирования их непосредственно в ПЖ и снижение их дозы. В патенте отмечено, что результат использования такого малоинвазивного метода лечения у неоперабельных больных по продолжительности жизни сопоставим с радикально оперированными больными. Этот способ послужил основой для разработки нами других малотоксичных способов лечения злокачественных опухолей ПЖ, в том числе к разработке способа лечения неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы с метастазами в печень, предлагаемого нами в качестве настоящего изобретения.

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

Использование оксалиплатина известно также при лечении рака ПЖ без оперативного вмешательства, 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 и 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 АПЖ (Моисеенко В.Е. Обоснование применения периоперационной регионарной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин в комбинированном лечении протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы автореферат дисс. канд. мед. наук ФГБУ «ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова», С.-Пб, 2018).

Мы попробовали ввести оксалиплатин в схему нашего химиотерапевтического

лечения неоперабельной аденокарциномы с метастазами в печень в качестве одного из этапов предлагаемого нами способа, осуществляя введение его в общую печеночную артерию для воздействия на метастазы печени, дополнительно осуществляя при этом селективную эмболизацию артерии печени суспензией абраксана в липидоде для
 5 большего усиления воздействия химиопрепаратов на метастазы, а последующая переустановка катетера в чревный ствол и инфузионное введение гемцитабина через тот же катетер, как нами показано в процессе лечения неоперабельных больных, способствует еще большему противоопухолевому действию, усиливая химиотерапевтическое действие как на метастазы в печени, так и на опухоль ПЖ. А
 10 дальнейшее выполнение химиотерапии путем перорального введения капецитабина в количестве 2500 мг/м^2 2 раза в сутки утром и вечером не более 14 дней ежемесячно не чаще 1 раза в месяц до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST закрепляет достигнутый
 15 положительный эффект, обеспечивая еще большее усиление химиотерапевтического воздействия на опухоль ПЖ и метастазы в печени.

Следует отметить, что все дозы химиопрепаратов, последовательность и временные режимы их введения определены нами опытным путем в процессе лечения больных.

Сущность способа поясняется примером.

ПРИМЕР 1. Больной Е., 63 лет. Поступил в клинику ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ
 20 22.04.2019 г. с диагнозом: Аденокарцинома тела поджелудочной железы cT₃N₁M₁ (hepar) IV ст.

Из анамнеза: считает себя больным с ноября 2018 г., когда впервые появились боли в эпигастриальной области, в связи с чем обратился за медицинской помощью по месту
 25 жительства. По данным УЗИ органов брюшной полости от 13.11.2018 г.: диффузные изменения печени. Лечение не получал. В конце января 2019 г., в связи с усилением болей, повторно обратился за медицинской помощью. По данным УЗИ органов брюшной полости от 16.01.2019 г.: без патологических изменений органов брюшной полости. Выраженных изменений по данным клинического, биохимического анализов
 30 крови выявлено не было. Продолжил самостоятельное лечение.

В марте 2019 г. по данным очередного УЗИ органов брюшной полости от 27.03.2019 г.: образование поджелудочной железы. Рекомендовано выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости. По данным МСКТ
 35 органов брюшной полости от 02.04.2019 г.: образование тела поджелудочной железы размерами 58*38 мм, с неровными, нечеткими контурами. В печени определялись единичные гипэхогенные образования, вторичного характера (мтс), наибольший в 7 сегменте, размерами до 28*26 мм. Увеличенные парапанкреатические лимфоузлы до 8*4 мм. Госпитализирован в Мурманский областной онкологический центр с целью верификации диагноза. 17.04.2019 г. выполнена трепан-биопсия образования
 40 поджелудочной железы. По данным гистологического исследования, комплексы клеток аденокарциномы. Направлен на консультацию в СПб в РНЦ РХТ.

При поступлении в клинику РНЦ РХТ 22.04.2019 г. жалобы на выраженные боли в эпигастриальной области с иррадиацией в поясничную область. Объективно: состояние
 45 удовлетворительное, рост 176 см, вес-70 кг, площадь поверхности тела (ППТ)=1.86 м². Кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца в пределах нормы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68/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.

Пациент госпитализирован для проведения внутриартериальной химиоэмболизации печени.

Результаты обследования до начала проведения процедуры: Онкомаркеры от 17.04.19: СА19-9 - 3331,55 МЕ\мл, РЭА <1,12 нг\мл.

Клинический анализ крови от 22.04.2019: Гемоглобин 141 г/л, Эритроциты $5,03 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 247×10^9 /л, Лейкоциты $10,54 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 63,2%, Лимфоциты 18%, Моноциты 6,7%, Эозинофилы 11,4%, Базофилы 0,7%.

Биохимический анализ крови от 22.04.2019: глюкоза 5,67 ммоль/л, общий белок 79 г/л, общий билирубин 8,9 мкмоль/л, АЛТ 47 Ед/л, АСТ 28 Ед/л, амилаза 17 Ед/л.

22.04.2019 г. выполнена диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография.

В условиях ангиооперационной под местным обезболиванием 20 мл 1%-ного раствора новокаина выполнена пункция правой бедренной артерии по Сельдингеру. Для проведения диагностической ангиографии катетер Hook 5 F поочередно установлен в верхней брыжеечной артерии, чревном стволе и общей печеночной артерии. На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатодуоденальной зоны типичная.

Артерии проходимы, выраженная узурация селезеночной артерии с сужением просвета до 30%, от устья протяженностью 3 см. Узурация общей печеночной артерии от устья на протяжении 2 см. В проекции обеих долей печени визуализируются множественные образования смешанной васкуляризации от 1 до 4 см в диаметре, наибольшие в проекции 7 сегмента. Гиповаскулярное образование тела ПЖ до 6 см в диаметре. Воротная и верхнебрыжеечная вены муфтообразно сужены (сдавлены опухолью) извне, селезеночная вена не визуализируется (инвазия), отток по коллатералям. Кровоток гепатопетальный.

Заключение: местнораспространенная опухоль тела поджелудочной железы (артериальная и венозная инвазия), метастатическое поражение печени.

Непосредственно после выполнения диагностической ангиографии от 22.04.2019 приступили к проведению процедуры внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации печени.

Первым этапом была выполнена внутриартериальная инфузия в общую печеночную артерию водного раствора препарата оксалиплатин в количестве 94 мг (50 мг/м^2). Для приготовления раствора использовали раствор глюкозы 5% - 50 мл, который смешивали с лиофилизатом оксалиплатина непосредственно перед введением. Инфузия раствора оксалиплатина в общую печеночную артерию осуществлялась в течение 20 минут.

Сразу после окончания этой процедуры была выполнена внутриартериальная химиоэмболизация печени суспензией, состоящей из 94 мг (50 мг/м^2) абраксана и 5 мл липиодола. Приготовление суспензии осуществляли непосредственно перед процедурой эмболизации. Лиофилизат абраксана растворили в 10 мл физиологического раствора и после полного растворения его к нему добавили липиодол, и полученную суспензию эмульгировали путем многократного перемешивания, после чего ее ввели в печеночную артерию. При проведении эмболизации у больного отмечались тяжесть, умеренные боли в правом подреберье, чувство «тепла» в брюшной полости. И все же эту процедуру больной перенес без особенностей. Через 30 минут после введения химиоэмболизата приступили к проведению внутриартериальной химиоинфузии водного раствора 1880 мг (1000 мг/м^2) гемцитабина. Раствор его был приготовлен непосредственно перед введением путем растворения лиофилизата гемцитабина в 50 мл физиологического раствора. Введение его осуществляли со скоростью 50 мл/час. После завершения

внутриартериальной химиоинфузии артериальный катетер был удален, на область пункции бедренной артерии наложена давящая повязка. С момента удаления артериального катетера больной был иммобилизован на 8 часов.

С 23.04.2019 г больной начал пероральный прием капецитабина по 4650 мг (2500 мг/м²) в сутки в 2 приема (утром - 2450 мг и вечером - 2200 мг).

Клинический анализ крови от 24.04.2019: Гемоглобин 130 г/л, Эритроциты $4,72 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 208×10^9 /л, Лейкоциты $12,6 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 73,6%, Лимфоциты 10,8%, Моноциты 4,6%, Эозинофилы 10,5%, Базофилы 0,5%.

Биохимический анализ крови от 24.04.2019: глюкоза 6,03 ммоль/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 16,1 мкмоль/л, АЛТ 62 Ед/л, АСТ 56 Ед/л, амилаза 14 Ед/л.

26.04.2019 г больной был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии для приема капецитабина в амбулаторном режиме ежедневно в течение 14 дней (по 06.05.2019 г) с контрольной явкой больного после окончания приема капецитабина для сдачи анализов.

06.05.2019 г Пациент осмотрен на амбулаторном приеме. Жалобы на умеренные боли в эпигастрии. Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены, вес-72 кг, ППТ=1.88 м². Границы сердца в пределах нормы, ЧСС - 68 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.

22.05.2019 больной повторно госпитализирован в клинику для продолжения лечения. 23.05.2019 выполнен второй курс внутриартериальной химиоинфузии и внутриартериальной химиоэмболизации печени аналогично первому этапу (оксалиплатин, суспензия абраксана в липиодоле, гемцитабин). После завершения процедуры состояние пациента удовлетворительное. Лечение перенес без особенностей. С 24.05.2019 по 07.06.2019 вновь пероральный прием препарата капецитабин ежедневно по 2500 мг в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней.

Клинический анализ крови от 27.05.2019: Гемоглобин 125 г/л, Эритроциты $4,57 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 216×10^9 /л, Лейкоциты $8,1 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 75,7%, Лимфоциты 15,5%, Моноциты 2,2%, Эозинофилы 6,1%, Базофилы 0,5%.

Биохимический анализ крови от 27.05.2019: глюкоза 5,69 ммоль/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 9 мкмоль/л, АЛТ 84 Ед/л, АСТ 60 Ед/л, амилаза 15 Ед/л.

27.05.2019 пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжать прием капецитабина и выполнить компьютерную томографию брюшной полости с внутривенным контрастированием для оценки течения основного заболевания с последующей явкой на амбулаторный прием.

20.06.2019 г. выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Заключение: признаки стабилизации заболевания по сравнению с данным компьютерной томографии от 02.04.2019.

Пациенту рекомендовано продолжение в клинических условиях проведение аналогичных процедур внутриартериальной химиоинфузии, внутриартериальной химиоэмболизации печени и последующий амбулаторный прием капецитабина в тех же количествах.

Заключение: больной с неоперабельной аденокарциномой поджелудочной железы с билобарным метастатическим поражением печени. Стандартом лечения данной

группы больных является проведение паллиативной системной химиотерапии и симптоматическое лечение. В большинстве случаев проведение полноценной системной полихимиотерапии ограничено низким общим статусом больных и высоким профилями токсичности проводимого лечения. С другой стороны, проведение системной химиотерапии в редуцированном режиме, как это выполнено нами, представляется малоэффективной.

Выполненная нами щадящая регионарная полихимиотерапия в сочетании с внутриаартериальной химиоэмболизацией позволила добиться хороших показателей переносимости с сохранением стабилизации заболевания, по данным компьютерной томографии, в соответствии с критериями RECIST, стабилизации онкомаркера СА19-9. Клинически отмечен положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома. Состояние больного во время всего курса лечения оставалось и по-прежнему сохраняется удовлетворительным.

К настоящему времени больному проведено 2 курса заявляемого нами способа лечения. Находясь в удовлетворительном состоянии, больной продолжает наблюдаться с возможностью и необходимостью, на наш взгляд и опыт, продолжения лечения в том же режиме.

К июлю 2019 г предлагаемым способом проведено лечение 5 больных с достижением у них стабилизации основного заболевания, что выгодно отличает заявляемый нами способ от известных.

В связи с тем, что предлагаемый способ нов, к сожалению, мы не имеем пока отдаленных результатов лечения, но удовлетворительное состояние всех пролеченных нами больных и щадящих режимов выполнения этапов лечения позволяет нам надеяться на сохранение достигнутых результатов и в дальнейшем.

Способ разработан в отделении оперативной хирургии №2 РНЦРХТ имени академика Гранова А.М. и прошел клиническую апробацию у 5 больных с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ лечения неоперабельной аденокарциномы поджелудочной железы с метастазами в печень, включающий внутриаартериальное введение химиопрепаратов абраксана и гемцитабина, отличающийся тем, что в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят в общую печеночную артерию инфузионно в количестве 50 мг/м^2 в течение 20 минут, затем болюсно суспензией абраксана в количестве 50 мг/м^2 не более чем в 5 мл липидола осуществляют селективную эмболизацию печеночной артерии, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 вводят внутриаартериально инфузионно в течение одного часа, 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 и такую химиотерапию осуществляют не чаще 1 раза в месяц до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.