



(51) МПК
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/513 (2019.08); A61K 31/506 (2019.08); A61K 31/555 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019124143, 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):

Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
 Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
 Попов Сергей Александрович (RU),
 Павловский Александр Васильевич (RU),
 Полехин Алексей Сергеевич (RU),
 Моисеенко Андрей Викторович (RU),
 Козлов Алексей Владимирович (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 2304989 С2, 27.08.2007. WO
 2011065541 А1, 03.06.2011. БАЗИН И.С.
 Основные принципы ведения больных раком
 поджелудочной железы. Эффективная
 фармакотерапия. Онкология, гематология и
 радиология N 4 (57), 2014, с. 10-23, eLIBRARY
 ID: 22945117. ГРАНОВ Д. А. и др.,
 Комбинированное лечение больных
 нейроэндокринными карциномами
 поджелудочной железы, (см. прод.)

(54) Способ лечения операбельной аденокарциномы головки поджелудочной железы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и
 предназначено для лечения операбельной
 аденокарциномы поджелудочной железы (АПЖ).
 Способ заключается во внутриартериальном
 инфузионном введении 50 мг/м² оксалиплатина

через катетер в гастродуоденальную 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 внутриартериально инфузионно вводят

1000 мг/м² гемцитабина в течение одного часа, затем выполняют хирургическое удаление опухоли, после которого не ранее чем через 2 недели в чревный ствол вводят инфузионно гемцитабин в количестве 1000 мг/м² 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, не чаще 1 раза в месяц до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST. Способ обеспечивает повышение переносимости терапии. 1 пр.

(56) (продолжение):

Анналы хирургической гепатологии, 2016, N1, с. 32-37. CHEN J. et al., Meta-analysis of current chemotherapy regimens in advanced pancreatic cancer to prolong survival and reduce treatment-associated toxicities. Mol Med Rep. 2019 Jan; 19(1), с.477-489, PMID: 30431091.

R U 2 7 0 6 3 3 9 C 1

R U 2 7 0 6 3 3 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/513 (2019.08); A61K 31/506 (2019.08); A61K 31/555 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)(21)(22) Application: **2019124143, 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):

**Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Polekhin Aleksej Sergeevich (RU),
Moiseenko Andrej Viktorovich (RU),
Kozlov Aleksej Vladimirovich (RU),
Tarazov Pavel Gadelgaraevich (RU),
Granov Dmitrij Anatolevich (RU),
Majstrenko Dmitrij Nikolaevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR
RADIOLOGIJ I KHIRURGICHESKIKH
TEKHNologIJ 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 and aims at treating operable pancreatic adenocarcinoma (AP). Method involves intra-arterial infusion introduction of 50 mg/m² oxaliplatin through catheter into gastroduodenal artery for 20 minutes, then bolus suspension 50 mg/m² Abraxane in no more than 5 ml of Lipiodol, after which the catheter is reinserted into the celiac and intra-arterially infusion 1,000 mg/m² gemcitabine for one hour, followed by surgical removal of tumor, after which no earlier than 2 weeks later,

infusion gemcitabine is introduced into a celiac stem in amount of 1,000 mg/m² followed by 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, not more often 1 time a month before occurrence of undesirable phenomena of II-III degree or progression of tumor process by criteria RECIST.

EFFECT: method provides higher therapeutic tolerance.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии, и может найти применение при лечении операбельной 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 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 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/непереносимой токсичности) FOLFIRINOX (оксалиплатин 85 мг/м² внутривенно (в/в) 120 мин., иринотекан 180 мг/м²

в/в 90 мин., кальция фолинат 400 мг/м² в/в 120 мин., 5-фторурацил 400 мг/м² в/в болюс, 5-фторурацил 2400 мг/м² в/в инфузия в течение 46 часов, каждые 2 недели), но схема весьма токсичная и ее сложно начать 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 РПЖ, 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 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.

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 (кремофорЕL 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.

Помимо химиотерапии, как известно, дополнительный противоопухолевый эффект достигается добавлением в схему лечения лучевой терапии. Она оказывает дополнительное губительное действие на опухолевые клетки. Следует заметить, что роль лучевой терапии при АПЖ стабильно занимает место паллиативного метода, основная направленность которого - это снижение болевых симптомов болезни. Используемые современные методики трехмерного конформного планирования проекций облучения позволяют очень точно воздействовать на опухоль, оставляя здоровую ткань практически незатронутой, что резко снижает побочные действия облучения. Проводимые 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.

К сожалению, существует группа больных, которым противопоказана лучевая терапия в связи с их низким общим статусом, обусловленным течением основного заболевания и высоким риском возникновения осложнений.

Настоящее изобретение касается лечения такой группы больных.

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, внутрибрюшинно, внутриплевральным, перорально, ингаляционно, интравезикулярно, внутримышечно, внутритрахеально, подкожно и даже внутривидеокамерным, 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 АПЖ за счет использования в схеме лечения наряду с абраксаном и гемцитабином оксалиплатина и капецитабина, а также пути последовательности их выполнения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения операбельной АПЖ, включающий внутриартериальную химиотерапию посредством абраксана и гемцитабина, согласно изобретению что в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, инфузионно в количестве 50 мг/м² в течение 20 минут, затем болюсно 50 мг/м² абраксана в суспензии его не более чем в 5 мл липиодола, осуществляя селективную эмболизацию опухоли, после чего катетер переустанавливают в чревный ствол и гемцитабин вводят инфузионно в количестве 1000 мг/м² в течение одного часа, затем не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии выполняют хирургическое удаление опухоли, после которого не ранее чем через 2 недели в чревный ствол вводят инфузионно гемцитабин в количестве 1000 мг/м², растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа, затем не позднее 4 недель выполняют системную адьювантную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м² в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней и внутривенного введения гемцитабина в дозе 1000 мг/м² 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 АПЖ, 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 аденокарциномы ПЖ (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 неоадьювантной регионарной химиотерапии, при этом гемцитабин вводят в суспензии липиодола в гастродуоденальную артерию, дополняя инфузией оксалиплатина с последующей адьювантной химиотерапией путем внутриартериальной (в/а) инфузии гемцитабина и оксалиплатина в чревной ствол (Анналы хирургической гепатологии, 2017, №2, с. 54-59).

Мы также попробовали ввести оксалиплатин в схему нашего химиотерапевтического лечения неоперабельной аденокарциномы 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 чревной ствол, как нами показано в процессе лечения неоперабельных больных, способствует еще большему противоопухолевому действию.

Хирургическое удаление опухоли не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии обеспечивает оптимальные условия для проведения хирургической операции, а именно предупреждение спаечного процесса и фиброзных изменений тканей в области оперативного вмешательства.

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

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

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

Пациент П. 57 лет. 13.05.2019 г. Поступил в клинику ФГБУ РНЦ РХТ МЗ РФ им. академика А.М. Гранова с диагнозом: Аденокарцинома головки поджелудочной железы T2-3N0M0, ПА стадия.

Из анамнеза известно:

С марта 2019 г. появились жалобы на боли в правом подреберье, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, иктеричность кожных покровов, отметил резкую потерю массы тела. Обратился за помощью в поликлинику по месту жительства. По данным инструментальных обследований ультразвуковое исследование (УЗИ) ОБП от 04.2019

г. выявлены признаки желчекаменной болезни (ЖКБ), холангита. Госпитализирован в хирургический стационар в экстренном порядке. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием выявлены признаки билиарной гипертензии, сужение холедоха на уровне головки поджелудочной железы (ПЖ), холедохэктазия, образование головки ПЖ-участок гипоперфузии в задних отделах ПЖ, размерами 9*9.5*10 мм.

Гистологическое заключение от 04.2019 г.: умеренно-дифференцированная аденокарцинома.

Осложнения: Механическая желтуха от 04.2019 года. Операция от 17.04.19 г - Холецистэктомия. Дренирование холедоха по Пиковскому. 18.04.19 - миграция дренажа по Пиковскому в брюшную полость. Операция от 18.04.19 - Дренирование холедоха по Керу. Холангиогенные абсцессы печени. Билиарный сепсис от 04.2019. Хронический рецидивирующий холангит, вне обострения;

Сопутствующее.: Гипертоническая болезнь 3 ст, Артериальная гипертензия 2 ст.; Ишемическая болезнь сердца. Атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз (коронарная ангиопластика, стентирование 01.19); Сердечная недостаточность 2 функциональный класс. Язвенная болезнь. Язва двенадцатиперстной кишки.

10.04.2019 г. Выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ): ЖКБ, холедохолитиаз. 17.04.2019 г. проведено оперативное лечение в объеме: лапароскопической холецистэктомии, дренирование холедоха по Пиковскому, биопсия из области стриктуры холедоха. Гистологическое заключение 03.04.2019 г. - клетки аденокарциномы.

18.04.2019 г. - миграция дренажа по Пиковскому в брюшную полость. Проведено повторное оперативное вмешательство в объеме: лапароскопическая диагностика, санация брюшной полости, дренирование холедоха по Керу.

Онкомаркеры от 17.04.2019 г. СА 19-9 - 2.8 МЕ/мл, РЭА - 2.5 нг/мл. Направлен на консультацию в РНЦ РХТ им ак. А.М. Гранова для дообследования и возможного лечения.

При поступлении 13.05.2019 г. больной предъявляет жалобы на боли в правом подреберье. Вес 75 кг, рост 164 см, индекс массы тела (ИМТ) - 27,89. площадь поверхности тела (ППТ) - 1,82 м².

Состояние удовлетворительное, в сознании, контактен, адекватен, в месте и времени ориентирован, активен. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Подкожная жировая клетчатка выражена умеренно. Частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту, пульс ритмичный, удовлетворительных характеристик. Артериальное давление 112/69 мм рт.ст. Дыхание жесткое, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот не вздут, мягкий, симметричный, в дыхании участвует всеми отделами, перистальтика выслушивается отчетливо, при пальпации умеренно болезненный в правом подреберье. Симптомов раздражения брюшины нет. Физиологические отправления без изменений.

Больной госпитализирован для проведения комбинированного лечения в объеме неоадьювантной химиотерапии и внутриартериальной химиоэмболизации головки ПЖ с последующим оперативным вмешательством.

Результаты обследования до начала проведения процедуры: Клинический анализ крови от 14.05.2019: Гемоглобин 141 г/л, Эритроциты $4,71 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 168×10^9 /л, Лейкоциты $5,86 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 45,5%, Лимфоциты 42,2%, Моноциты 7%, Эозинофилы 2,9%, Базофилы 0,5%.

Биохимический анализ крови от 14.05.2019: глюкоза 4,73 ммоль/л, общий белок 67 г/л, общий билирубин 16,6 мкмоль/л, АЛТ 62 Ед/л, АСТ 36 Ед/л, амилаза 83 Ед/л.

17.05.2019 - Ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография.

Химиоэмболизация опухоли головки поджелудочной железы с оставлением катетера в общей печеночной.

В условиях ангиооперационной, под местным обезболиванием 20 мл 1%-ного раствора лидокаина выполнена пункция левой бедренной артерии по Сельдингеру. Катетер Hook 5F последовательно установлен в верхней брыжеечной артерии, чревном стволе, общей печеночной артерии. На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны типичная, сужений и узураций артерий нет. Определялся выраженный стеноз чревного ствола. В проекции головки поджелудочной железы патологическое образование смешанной васкуляризации, кровоснабжающееся из ветвей гастродуоденальной артерии и диаметром до 20 мм. В проекции печени отчетливые патологические образования и участки неоваскуляризации не визуализировались. Ствол воротной вены и селезеночная вены проходимы на всем протяжении. Кровоток гепатопетальный. Отмечалась деформация контура ствола верхней брыжеечной вены, без признаков ее деформации.

Заключение: ангиографическая картина соответствовала злокачественному новообразованию головки ПЖ, без признаков сосудистой инвазии. После диагностической ангиографии от 17.05.2019 г. приступили к проведению процедуры внутриартериальной химиоинфузии, внутриартериальной химиоэмболизации головки ПЖ. Первым этапом выполнили внутриартериальную химиоинфузию водного раствора 91 мг (50 мг/м²) оксалиплатина в гастродуоденальную артерию с пережатием кровотока по желудочно-сальниковой артерии. Для приготовления раствора использовали раствор глюкозы 5% - 50 мл, который смешали с лиофилизатом оксалиплатина непосредственно перед введением. Инфузию раствора оксалиплатина в гастродуоденальную артерию осуществляли в течение 20 минут. Сразу после окончания внутриартериальной инфузии оксалиплатином выполнена внутриартериальная химиоэмболизация опухоли суспензией, состоящей из раствора 91 мг (50 мг/м²) абраксана и 3,0 мл липиодола. Приготовление суспензии осуществляли непосредственно перед процедурой эмболизации. Лиофилизат абраксана растворили в 10 мл физиологического раствора и эмульгировали его в липиодоле. При проведении процедуры эмболизации у больного отмечались тяжесть, умеренные боли в эпигастрии, чувство «тепла» в брюшной полости, тошнота. Процедуру перенес без особенностей. Сразу после завершения эмболизации опухоли ПЖ катетер переустановили в чревный ствол для последующего проведения внутриартериальной химиоинфузии 1820 мг (1000 мг/м²) гемцитабина, который растворением его в 100 мл физиологического раствора готовили непосредственно перед введением. После завершения внутриартериальной химиоинфузии артериальный катетер был удален.

На область пункции бедренной артерии накладывалась давящая повязка.

Пациент был иммобилизован на 8 часов с момента удаления артериального катетера.

Химиотерапия проводилась на фоне поддерживающей консервативной терапии: инфузионной, антиэметической, антисекреторной, симптоматической, гепатотропной, спазмолитической. Лечение перенес без особенностей.

Результаты обследования после проведения процедуры: Клинический анализ крови от 18.05.2019 г.: Гемоглобин 147 г/л, Эритроциты $4,71 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 187×10^9 /л, Лейкоциты $12,95 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 85%, Лимфоциты 8,7%, Моноциты 6,3%, Эозинофилы 2,9%, Базофилы 0%.

Биохимический анализ крови от 18.05.2019 г.: глюкоза 8,92 ммоль/л, общий белок 67 г/л, общий билирубин 26,3 мкмоль/л, АЛТ 71 Ед/л, АСТ 53 Ед/л, амилаза 472 Ед/л.

20.05.2019 г. оперативное лечение в объеме: лапаротомия, разделение сращений, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, лимфодиссекция, дренирование
5 брюшной полости, установка назоеюнального зонда для питания.

Гистологическое исследование от 24.05.2019 - Умеренно-низкодифференцированная протоковая аденокарцинома ПЖ с выраженным десмопластическим компонентом, периневральной инвазией и инвазией в жировую клетчатку. Гнойно-абсцедирующий панкреатит. Стенка тонкой кишки, лимфатические узлы без опухолевых элементов.

10 Послеоперационный период протекал без особенностей.

03.06.2019 - выполнена ангиография с катетеризацией чревного ствола для проведения внутриартериальной химиоинфузии. Гемцитабин в количестве 1820 мг, растворенный в 100 мл хлорида натрия, в течение не менее 1 часа вводили внутриартериально через катетер, установленный в чревной ствол. Лечение больной перенес без особенностей.

15 Нежелательных явлений химиотерапии выявлено не было. 07.06.2019 больной выписан в удовлетворительном состоянии для амбулаторного лечения.

Результаты обследования: Клинический анализ крови от 01.07.2019 г.: Гемоглобин 109 г/л, Эритроциты $3,62 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 299×10^9 /л, Лейкоциты $5,49 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 72,9%, Лимфоциты 14,8%, Моноциты 9,5%, Эозинофилы 2,6%, Базофилы
20 0,2%.

Биохимический анализ крови от 01.07.2019 г.: глюкоза 5,91 ммоль/л, общий белок 51 г/л, общий билирубин 9,6 мкмоль/л, АЛТ 84 Ед/л, АСТ 82 Ед/л, амилаза 3 Ед/л.

С 01.07.2019 пациенту начато проведение системной адьювантной химиотерапии
25 путем перорального введения 4550 мг (2500 мг/м^2) капецитабина в сутки в 2 приема (утром - 2500 мг/м^2 и вечером - 2050 мг/м^2).

Одновременно больному трехкратно вводили внутривенно по 1820 мг (1000 мг/м^2) гемицитабина 01.07.2019, 08.07.2019, 15.07.2019. Лечение переносил без особенностей.

16.07.2019 - по результатам контрольного обследования: Онкомаркер: СА 19-9 < 2
30 МЕ/мл, РЭА - 1.2 нг/мл.

По результатам контрольного обследования больного данных за рецидив заболевания не получено. Рекомендовано продолжение системной адьювантной химиотерапии в том же режиме с прохождением ежемесячного контрольного обследования.

35 Заключение: больной с операбельной аденокарциномой головки ПЖ. Стабилизация заболевания.

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, как
40 правило, ранним рецидивированием заболевания. Для снижения риска раннего рецидива заболевания, связанного с микрометастазированием, диссеминацией опухолевых клеток в момент хирургического вмешательства, дополняется проведением периоперационной химиотерапии. Тем не менее, в большинстве случаев проведение полноценной системной
45 полихимиотерапии ограничено низким общим статусом больных и связано с высокими рисками последующего оперативного лечения.

Проведение нами регионарной неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии в сочетании с неоадьювантной внутриартериальной химиоэмболизацией в щадящих режимах позволило добиться хороших показателей переносимости заявляемого

комбинированного лечения при сохранении значимого противоопухолевого эффекта, проявляющегося отсутствием признаков рецидива заболевания у больного и удовлетворительным качеством жизни.

5 К июлю 2019 г предлагаемым способом проведено лечение 3 больных с достижением у них стабилизации основного заболевания.

Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ лечения операбельной аденокарциномы головки ПЖ нов, в связи с чем мы не имеем отдаленных результатов наблюдения, но полученные нами положительные результаты такого лечения при удовлетворительном состоянии больных позволяют
10 надеяться на сохранения достигнутого результата в дальнейшем.

Способ разработан в отделении оперативной хирургии №2 РНЦРХТ имени академика Гранова А.М. и прошел клиническую апробацию у 3 больных с положительным результатом.

15 (57) Формула изобретения

Способ лечения операбельной аденокарциномы поджелудочной железы, включающий внутриартериальное введение химиопрепаратов абраксана и гемцитабина, отличающийся тем, что в качестве химиопрепаратов дополнительно используют оксалиплатин, который вводят через катетер, установленный в гастродуоденальную
20 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 гемцитабин вводят инфузионно в количестве 1000 мг/м^2 в течение одного часа, затем
25 не ранее чем через сутки после окончания химиотерапии 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
30 химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней и 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.

35

40

45