



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/7052 (2019.08); A61K 31/00 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019124141, 24.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2019

Дата регистрации:
18.11.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.07.2019

(45) Опубликовано: 18.11.2019 Бюл. № 32

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Павловский Александр Васильевич (RU),
Попов Сергей Александрович (RU),
Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
Тимергалин Илья Владимирович (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Козлов Алексей Владимирович (RU),
Моисеенко Андрей Викторович (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: US 9399072 B2, 26.07.2016. RU
2465843 C1, 10.11.2012. RU 2194541 C1,
20.12.2002. RU 2156137 C1, 20.09.2000. И.С.
БАЗИН. Основные принципы ведения
больных раком поджелудочной железы // **ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ.**
Онкология, гематология и радиология. N 4
(57), 2014, с.10-22.

(54) Способ лечения операбельной аденокарциномы желудка

(57) Реферат:

Изобретение относится к области лечения рака желудка. Способ лечения операбельной аденокарциномы желудка включает неoadъювантную химиотерапию с использованием абраксана, 5-фторурацила и оксалиплатина. При этом неoadъювантную химиотерапию осуществляют однократно, в

черевной ствол устанавливают катетер, через который абраксан, оксалиплатин и 5-фторурацил вводят инфузионно, при этом абраксан в количестве 50 мг/м² в течение часа, оксалиплатин в количестве 50 мг/м² в течение 20 минут и 1000 мг/м² 5-фторурацила в течение одного часа, не

ранее чем через двое суток после окончания химиотерапии осуществляют хирургическое удаление опухоли, затем не позднее 4 недель выполняют адъювантную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м² в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней не чаще одного раза в месяц, осуществляя такое введение

не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST. Изобретение обеспечивает выполнение лечения в щадящем режиме, что делает возможным применение его у ослабленных больных, с пребыванием их в стационарных условиях в течение 15-20 дней. 1 пр.

R U 2 7 0 6 3 4 6 C 1

R U 2 7 0 6 3 4 6 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/7052 (2019.08); A61K 31/00 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)(21)(22) Application: **2019124141, 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):

Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Timergalin Ilya Vladimirovich (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (RU),
Kozlov Aleksej Vladimirovich (RU),
Moiseenko Andrej Viktorovich (RU),
Granov Dmitrij Anatolevich (RU),
Majstrenko Dmitrij Nikolaevich (RU)

(73) Proprietor(s):

FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR
RADIOLOGIJ I KHIRURGICHESKIKH
TEKHNologIJ IMENI AKADEMIIKA A.M.
GRANOVA" MINISTERSTVA
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ
FEDERATSII / FGBU "RNTSRKHT im. ak.
A.M. Granova" Minzdrava Rossii (RU)

(54) **METHOD OF TREATING OPERABLE GASTRIC ADENOCARCINOMA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to treating gastric cancer. A method of treating operable gastric adenocarcinoma involves neoadjuvant chemotherapy involving Abraxane, 5-fluorouracil and oxaliplatin. Neoadjuvant chemotherapy is performed once, a catheter is inserted into the celiac, through which Abraxane, oxaliplatin and 5-fluorouracil are introduced infusion, wherein the Abraxane in amount of 50 mg/m² for an hour, oxaliplatin in amount of 50 mg/m² for 20 minutes and 1,000 mg/m² 5-fluorouracil for one hour, no earlier than two days after the chemotherapy is

completed, surgical removal of the tumor, then no later than 4 weeks, adjuvant chemotherapy is administered by oral administration of capecitabine daily 2,500 mg/m² per day in 2 divided doses in the morning and in the evening, no more than 14 days, no more than once a month, implementing such introduction 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.

EFFECT: invention provides treatment in a sparing mode, which makes it possible to use it in weakened patients, staying in hospital for 15–20 days.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к онкологии, и может найти применение при лечении рака желудка.

Аденокарцинома является одной из разновидностей рака желудка (РЖ) и крайне агрессивным злокачественным новообразованием с негативным статистическим прогнозом для обоих полов во всем мире.

Аденокарцинома желудка (АЖ) входит в число наиболее распространенных онкологических заболеваний. По данным отечественных и зарубежных канцер-регистров, АЖ является четвертой наиболее распространенной формой злокачественных новообразований и второй причиной смерти от рака в мире. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев и более 700 тысяч смертей от этого заболевания.

Самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в России, Японии, Корее, Китае, Восточной Европе, Восточной Азии и некоторых частях Латинской Америки, низкие - в Австралии, Новой Зеландии и США (ежегодно в США регистрируется 24 тысячи новых больных).

Во всем мире АЖ чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Так, в 2017 году в структуре онкологических заболеваний в России АЖ составляла 7,6% среди мужчин и 4,7% - у женщин. Несмотря на то, что за последние годы отмечается некоторое снижение числа больных с впервые выявленным РЖ, в 2007 было зарегистрировано 41941 новых случаев АЖ, а к 2017 году этот показатель составил уже 37291. Смертность от АЖ в 2007 году составила 37456 случаев, а в 2017 - 28512. Как свидетельствует статистика, совершенствование методов лечения за последние десятилетия не привело к увеличению выживаемости пациентов. Несмотря на успехи медицины в отношении других онкологических заболеваний, в отношении АЖ практически не было достигнуто значимого повышения показателя продолжительности жизни больных.

Данные российской и мировой статистики свидетельствуют о том, что АЖ остается нерешенной проблемой современной онкологии и требует поиска новых методов лечения.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями по лечению операбельной АЖ как в России, так и за рубежом, основным методом остается хирургическое лечение в адекватном объеме. Оптимальным можно считать операцию, выполненную в объеме гастрэктомии, резе субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2. При выполнении оперативного лечения в таком объеме отмечается наименьшее число местных и локорегиональных рецидивов.

В ряде случаев, а именно при наличии признаков поражения регионарных лимфатических узлов при выявлении низко- и недифференцированных аденокарцином, рекомендовано проведение периоперационной химиотерапии.

Химиотерапия проводится в зависимости от соматического состояния пациента и чувствительности опухоли к химиопрепаратам. Стандартом является проведение системной химиотерапии в неоадьювантном и адьювантном режимах, при этом предпочтения отдаются схемам, включающим в себя сочетание препаратов платины (оксалиплатин, цисплатин) и фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин): CF, ECF, ECX, EOX, FLOT.

Все рекомендованные режимы химиотерапии являются многокомпонентными, что обуславливает их токсичность и ограничивает применение у ослабленных групп больных.

Для повышения эффективности и уменьшения токсичности ряд авторов с 60-х годов стали использовать в лечении рака желудка внутриартериальную химиотерапию.

Впервые она была применена в 1957 г. [Arch. Surg. - 1957 - Vol. 74 - P. 516-524] при неоперабельной опухоли путем введения химиопрепаратов в аорту в месте отхождения
 5 чревной стволы. И все же авторы не нашли каких-либо преимуществ такого лечения. В других исследованиях после пункции бедренной артерии подвели катетер к устью
 10 чревной артерии и через него вводили химиопрепарат (митомидин-С). По сравнению с внутривенным введением химиопрепаратов это давало некоторое улучшение результатов лечения. В дальнейшем при радикальном комбинированном лечении рака желудка стали использовать предоперационную внутриартериальную химиотерапию [Med. J. Aust. - Vol. 140 - p. 143-147. 1984 and Vol. 155 - p. 803-807. 1991]. Результаты
 15 такого лечения оказались ошеломляющими - четырехлетняя выживаемость составила 80%.

Наиболее приемлемым способом лечения в настоящее время является внутриартериальная химиоинфузия, разработанная и применяемая в ФГБУ РНЦ РХТ им. Акад. Гранова А.М., которая уже давно зарекомендовала себя как эффективный
 15 метод лечения многих онкологических заболеваний, в том числе и АЖ. Селективное внутриартериальное применение химиопрепаратов является одним из путей повышения эффективности противоопухолевого лечения. Однако, большинство современных химиопрепаратов не предназначены для внутриартериального (в/а) введения. На сегодняшний день единственным цитостатиком, разрешенным для в/а введения, остается
 20 5-фторурацил.

Анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященный рентгеноэдоваскулярным исследованиям в терапии опухолей, показал огромный интерес к разработке и применении методов регионарной химиотерапии.

Интерес исследователей обусловлен способностью химиопрепарата проникать и
 25 надолго задерживаться в опухолевой ткани при его введении в сосуды, питающие опухоли, значительно снижая общее токсическое действие на организм в целом и таким образом повышая качество жизни пациентов.

Известен способ лечения местнораспространенного рака желудка с высокой метаболической и пролиферативной активностью (Патент РФ №RU 2552289),
 30 включающий выполнение неоадьювантной регионарной химиотерапии с использованием иринотекана в липидоле с последующим оперативным вмешательством. При этом неоадьювантную регионарную химиотерапию осуществляют путем выполнения не более двух процедур внутриартериальной химиоэмболизации: первую осуществляют путем введения 1/2 от разовой системной дозы химиопрепарата в 4-6 мл масляного
 35 рентгенконтрастного препарата, не ранее чем через 2-3 недели проводят контрольное определение уровней онкомаркеров, индекса пролиферации Ki-67 и SUVmax по ПЭТУКТ и при снижении хотя бы одного из этих факторов по сравнению с их исходными значениями вторую процедуру внутриартериальной химиоэмболизации осуществляют путем введения не более 1/3 от разовой системной дозы химиопрепарата не более чем
 40 в 5 мл масляного рентгенконтрастного препарата.

Известен способ лечения злокачественных опухолей желудка и 12-перстной кишки (Патент РФ №RU 2436605) путем внутриартериального введения митомидина-С, таксотера, 5-фторурацила, гемзара, элоксатина в суспензии их с липидолом.

Способ заключается в выполнении диагностической ангиографии, выявлении артерий,
 45 питающих зоны опухолей желудка и/или 12-перстной кишки, и химиопрепараты митомидин-С, таксотер, 5-фторурацил, гемзар, элоксатин вводят в эти артерии в 0,5-1,0 мл липиодола, и такое лечение осуществляют не реже 1 раза в месяц.

Следует отметить, что такая химиотерапия обладает достаточно высоким токсическим

действием на организм пациента из-за большего количества используемых противоопухолевых препаратов, а также из-за повторных циклов введения, поэтому данная схема неприменима у ослабленной группы больных.

И все же эти два способа выгодно отличаются от известных за счет использования
5 внутриартериального введения химиопрепаратов, что обеспечивает снижение общего токсического действия на организм пациента.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения операбельной аденокарциномы желудка с использованием системной химиотерапии препаратами оксалиплатин, 5-фторурацил и Nab-паклитаксел, описанный в работе Eur J Cancer. 2019
10 Jan; 107:46-52, который взят нами в качестве прототипа.

В данном исследовании описано применение у 49 больных 6 циклов системной неoadьювантной химиотерапии препаратами оксалиплатин 85 мг/м^2 , 5-фторурацил 2400 мг/м^2 , лейковорин 400 мг/м^2 и Nab-паклитаксел (абраксан) 150 мг/м^2 в качестве
15 стандартного лечения операбельной аденокарциномы желудка.

Как отмечено авторами этой работы, несмотря на достигнутый хороший эффект такого лечения, серьезным недостатком его явилось проявление токсических явлений, таких как: нефебрильная нейтропения (20,4%), тошнота (8,2%), диарея (8,2%) и нейропатия (6,1%) в связи с огромным за 6 циклов неoadьювантной химиотерапии, на
20 наш взгляд, количеством вводимых больному химиопрепаратов (510 мг/м^2 оксалиплатина, 14400 мг/м^2 5-фторурацила, 2400 мг/м^2 лейковорина и 900 мг/м^2 абраксана за курс лечения), что существенно ограничивает широкое применение такого метода, в первую очередь, у ослабленных больных.

Кроме того, выполнение 6 циклов неoadьювантной химиотерапии, требующее
25 длительного пребывания больных в клинических условиях, значительно удлиняет сроки лечения.

Технический результат настоящего изобретения состоит в сокращении сроков пребывания больных в стационаре, уменьшении количества вводимых им химиопрепаратов и снижении общего токсического действия на организм за счет
30 осуществления регионарной химиотерапии и оптимизации процесса лечения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения операбельной АЖ, включающем неoadьювантную химиотерапию с использованием абраксана, 5-фторурацила и оксалиплатина, согласно изобретению, неoadьювантную химиотерапию осуществляют однократно, при этом в чревной ствол устанавливают катетер, через
35 который абраксан, оксалиплатин и 5-фторурацил вводят инфузионно, при этом абраксан в количестве 50 мг/м^2 вводят в течение часа, оксалиплатин в количестве 50 мг/м^2 в течение 20 минут и 1000 мг/м^2 5-фторурацила в течение одного часа, не ранее чем через двое суток после окончания химиотерапии осуществляют хирургическое удаление
40 опухоли, затем не позднее 4 недель выполняют адьювантную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, не чаще одного раза в месяц, осуществляя такое введение не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.

Использование нами регионарной внутриартериальной (в/а) химиотерапии, при которой около 50% химиопрепарата остается в опухолевом узле, обеспечивает значительное снижение общего токсического действия на организм пациента за счет доставки химиопрепарата к опухоли непосредственно через питающий ее сосуд, что

улучшает качество жизни пациентов. При этом благодаря «первому прохождению» препарата и значительному увеличению концентрации его вокруг новообразования достигается наибольший эффект воздействия, что сокращает срок лечения больного, пребывание его в клинике и снижает общее токсическое действие химиопрепаратов.

В связи с этим использование оксалиплатина в количестве 50 мг/м^2 , что соответствует редукции дозы его на 40% от системной дозировки, а также абраксана в количестве 50 мг/м^2 (рекомендуемая доза 125 мг/м^2) и 1000 мг/м^2 5-фторурацила и таким образом значительное снижение общего количества вводимых больному химиопрепаратов за курс лечения (в частности оксалиплатина и абраксана практически в десятки раз) за счет регионарного введения их обеспечивает щадящий режим лечения, что делает способ пригодным для лечения ослабленных больных. Кроме того, регионарное введение абраксана как химиопрепарата последнего поколения позволяет в заявляемом нами количестве достичь высокого противоопухолевого эффекта, обеспечивая при этом низкий уровень общей токсичности.

Этот химиопрепарат нового поколения в последние годы находит все более широкое применение для лечения различных новообразований, в связи с чем мы использовали его в схеме нашего лечения аденокарциномы желудка в предлагаемых нами режимах. 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 в/а введения.

Для преодоления этих негативных моментов в 2014 году разработана новая форма паклитаксела, стабилизированного альбумином, получившая название Абраксан. Он 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 инфузий до 30 минут вместо 3 часов при лечении таксомом. Механизм действия абраксана аналогичен действию в форме таксола.

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.

Использование 5-фторурацила в схеме нашего способа лечения обусловлено известной низкой токсичностью его и удовлетворительной переносимостью больными, причем, как и выше названные препараты, он вводится больным в количестве, более чем в 10 раз меньше на курс лечения, чем в известных способах.

Хирургическое удаление опухоли не ранее чем через двое суток после окончания

регионарной химиотерапии обеспечивает оптимальные условия для проведения хирургической операции, а именно отсутствие ярко выраженных постэболизационных изменений в виде значимого спаечного процесса и фиброзных изменений тканей в области оперативного вмешательства, при этом проявляются положительные эффекты химиотерапии за счет достаточно длительной задержки химиопрепаратов в опухолевой ткани - в виде снижения метаболической активности опухоли, уменьшения опухолевой массы, что повышает абластику проводимого хирургического лечения.

А дальнейшее выполнение химиотерапии путем перорального введения капецитабина в количестве 2500 мг/м² 2 раза в сутки утром и вечером не более 14 дней не чаще одного раза в месяц с осуществлением такого введения не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST закрепляет достигнутый положительный эффект, обеспечивая еще большее усиление выполняемого нами химиотерапевтического лечения.

Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ лечения операбельной АЖ позволил нам достичь контроля заболевания, снижения болевого синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни больных. Значительное снижение доз используемых химиопрепаратов обеспечило щадящее на организм больного действие этих препаратов, и в результате удовлетворительной переносимости их, сделало возможным выполнение всей схемы лечения без перерыва, в том числе у ослабленных больных. Поскольку заявленный способ нов, тем не менее прошедший к настоящему времени клиническую апробацию у 6 больных с достижением положительных результатов, мы не имеем пока долговременных отдаленных результатов, но получение обнадеживающих положительных результатов при удовлетворительном качестве жизни пролеченных таким образом больных во время и после окончания курса лечения позволяет надеяться на сохранение достигнутых результатов и в дальнейшем. На наш взгляд, полученные результаты при удовлетворительной переносимости лечения больными позволяют рекомендовать такой щадящий метод для применения его в группах ослабленных больных ECOG II.

Сущность способа поясняется примерами.

ПРИМЕР 1.

Больной К., 70 лет. Поступил в клинику ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ 17.05.2019 г. с диагнозом: Аденокарцинома субкардиального отдела желудка T3N2M0 3a стадия.

Из анамнеза: Считает себя больным с апреля 2019 года, когда появился однократный, обильный черный стул, госпитализирован в хирургический стационар. По данным фиброгастродуоденоскопии с биопсией от 10.04.19 - образование кардиального отдела желудка ближе к малой кривизне размерами 2,5×1,5 см. Гистологическое заключение - низко дифференцированная аденокарцинома. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости от 16.04.19 - по малой кривизне желудка определялись множественные увеличенные лимфатические узлы от 12 до 23 мм. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией с 18F фтордезоксиглюкозой от 25.04.19 - патологическое накопление радиофармпрепарата в области желудочно-печеночной связки, размер конгломерата до 5,3 см. Новообразование в желудке с повышенным накоплением РФП до 2,3 см. Больной направлен на консультацию в РНЦ РХТ для дообследования и лечения.

При поступлении в РНЦ РХТ 17.05.2019 г. жалобы на умеренные боли в эпигастральной области. Объективно: состояние удовлетворительное, рост - 176 см, вес 58 кг; площадь поверхности тела (ППТ)=1.68 м²

Кожные покровы чистые, лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца в

пределах нормы, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 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.

Пациент госпитализирован для проведения комбинированного лечения в объеме внутриаартериальной химиотерапии опухоли желудка и последующего возможного оперативного лечения.

Результаты обследования до начала проведения процедуры: Клинический анализ крови от 20.05.2019: Гемоглобин 103 г/л, Эритроциты $3,48 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 313×10^9 /л, Лейкоциты $3,68 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 46,4%, Лимфоциты 32,1%, Моноциты 15,2%, Эозинофилы 6%, Базофилы 0,3%.

Биохимический анализ крови от 20.05.2019: глюкоза 4,89 ммоль/л, общий белок 63 г/л, общий билирубин 8,6 мкмоль/л, АЛТ 11 Ед/л, АСТ 19 Ед/л, амилаза 89 Ед/л.

21.05.2019 г. - Диагностическая ангиография. Верхняя мезентерикография. Целиакография.

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

На ангиограммах сосудистая анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны типичная. Узураций общей печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий не обнаружено. Левая желудочной артерия проходима на всем протяжении, правая не визуализировалась. В проекции средней трети желудка признаки патологического образования с опухолевыми сосудами. Воротная вена проходима на всем протяжении.

Заключение: злокачественное новообразование желудка

После диагностической ангиографии от 21.05.2019 г через катетер, установленный в чревный ствол инфузионно ввели водные растворы 84 мг (50 мг/м^2) абраксана в течение часа, 84 мг (50 мг/м^2) оксалиплатина в течение 20 минут и 1680 мг (1000 мг/м^2) 5-фторурацила в течение часа. Для получения раствора абраксана его растворили в 10 мл физиологического раствора, раствора оксалиплатина - в 50 мл 5% раствора Глюкозы, смешивая его с ним непосредственно перед введением. Раствор 5-фторурацила так-же готовили непосредственно перед его введением.

Процедуру перенес без особенностей. После завершения внутриаартериальной химиоинфузии артериальный катетер был удален, накладывалась давящая повязка на область пункции бедренной артерии. Больной был иммобилизован на 8 часов с момента удаления артериального катетера. Лечение перенес без особенностей.

Клинический анализ крови от 22.05.2019: Гемоглобин 106 г/л, Эритроциты $3,52 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 230×10^9 /л, Лейкоциты $3,55 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 41,9%, Лимфоциты 30,7%, Моноциты 16,9%, Эозинофилы 9,9%, Базофилы 0,6%.

Биохимический анализ крови от 22.05.2019: глюкоза 4,62 ммоль/л, общий белок 62 г/л, общий билирубин 6,1 мкмоль/л, АЛТ 17 Ед/л, АСТ 22 Ед/л, амилаза 35 Ед/л.

24.05.2018 г. Операция. Лапаротомия. Экстирпация желудка. Лимфодиссекция.

Гистологическое исследование от 31.05.2019 г: аденокарцинома желудка Проводилась консервативная терапия: инфузионная, симптоматическая, антисекреторная антибактериальная, гепатотропная, заместительная терапия. Послеоперационный период без особенностей.

Клинический анализ крови от 31.05.2019: Гемоглобин 123 г/л, Эритроциты $4,11 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 327×10^9 /л, Лейкоциты $5,85 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 60,1%, Лимфоциты 17,3%, Моноциты 10,8%, Эозинофилы 11,8%, Базофилы 0%.

Биохимический анализ крови от 31.05.2019: глюкоза 5,54 ммоль/л, общий белок 58 г/л, общий билирубин 6,8 мкмоль/л, АЛТ 22 Ед/л, АСТ 24 Ед/л, амилаза 35 Ед/л.

Учитывая удовлетворительное состояние больного во время проведения неоадьювантной химиотерапии в щадящем режиме и в постоперационном периоде больной выписан из клиники 04.06.2019 в удовлетворительном состоянии под наблюдением районного онколога, с рекомендациями перорального приема капецитабина ежедневно 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней не чаще одного раза в месяц не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений.

Срок пребывания больного в клинике РНЦ РХТ составил 18 дней.

С 10.06.2019 по 24.06.2019 в течение 14 дней пероральный прием капецитабина в количестве 4200 мг (2500 мг/м^2) в сутки в 2 приема (утром - 2200 мг и вечером - 2000 мг). Перенес лечение без особенностей.

С 08.07.2019 повторный пероральный прием капецитабина в прежних режимах.

В настоящее время состояние больного удовлетворительное, продолжается пероральный прием капецитабина. Наблюдение по месту жительства.

Выполненная нами щадящая регионарная полихимиотерапия позволила добиться хороших показателей переносимости с сохранением стабилизации заболевания в соответствии с критериями RECIST. Клинически отмечен положительный эффект в виде уменьшения болевого синдрома. Состояние больного во время всего курса лечения оставалось и по настоящее время сохраняется удовлетворительным.

К настоящему времени предлагаемым способом проведено лечение 5 больных с достижением у них снижения общего токсического действия за счет регионарного введения и редукции дозы используемых химиопрепаратов, и использование таких щадящих режимов химиотерапии позволило проводить лечение у ослабленной группы больных, что выгодно отличает заявляемый нами способ от известных.

Срок пребывания больных в стационарных условиях составил 15-20 календарных дней, в то время как лечение с применением неоадьювантной системной химиотерапией и последующим оперативным удалением опухоли, как минимум, составляет 30-35 календарных дней. При этом количество химиопрепаратов, используемых для лечения больных, значительно сокращено за счет регионарного введения их.

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 операбельной аденокарциномы желудка, включающий неоадьювантную химиотерапию с использованием абраксана, 5-фторурацила и оксалиплатина, отличающийся тем, что неоадьювантную химиотерапию осуществляют однократно, при этом в чревной ствол устанавливают катетер, через который абраксан, оксалиплатин и 5-фторурацил вводят инфузионно, при этом абраксан в количестве 50

мг/м² в течение часа, оксалиплатин в количестве 50 мг/м² в течение 20 минут и 1000 мг/м² 5-фторурацила в течение одного часа, не ранее чем через двое суток после окончания химиотерапии осуществляют хирургическое удаление опухоли, затем не позднее 4 недель выполняют адъювантную химиотерапию посредством перорального введения капецитабина ежедневно 2500 мг/м² в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней не чаще одного раза в месяц, осуществляя такое введение не более 4 месяцев, или до появления нежелательных явлений II-III степени, или прогрессирования опухолевого процесса по критериям RECIST.

10

15

20

25

30

35

40

45