



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/00 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019124144, 24.07.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.07.2019

Дата регистрации:
28.01.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.07.2019

(45) Опубликовано: 28.01.2020 Бюл. № 4

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Попов Сергей Александрович (RU),
Павловский Александр Васильевич (RU),
Скляр Дмитрий Александрович (RU),
Моисеенко Владислав Евгеньевич (RU),
Стаценко Андрей Анатольевич (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (RU),
Полехин Алексей Сергеевич (RU),
Карданова Изета Георгиевна (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: Meijer L. et fl., Outcomes and
Treatment Options for Duodenal
Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-
Analysis., Ann Surg. Oncol., 2018 Sep
26;25(9):2681-2692. RU 2436605 C1, 20.12.2011.
RU 2392961 C2, 27.06.2010. EP 3328426 A1,
06.06.2018. WO 2016073733 A1, 12.05.2016.
Jabbour SK, Mulvihill D. Defining the role of
adjuvant therapy: (см. прод.)

(54) Способ лечения операбельной аденокарциномы двенадцатиперстной кишки

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения операбельной аденокарциномы двенадцатиперстной кишки. Способ включает хирургическое удаление опухоли и химиотерапию. Не ранее чем за двое суток до хирургического

удаления осуществляют неоадьювантную химиотерапию путем внутриартериального болюсного введения 50 мг/м² абраксана в суспензии его не более чем в 3 мл липиодола через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию. Затем катетер переустанавливают в

чревной ствол и 5-фторурацил вводят в количестве 1000 мг/м² в течение одного часа и дополнительно 50 мг/м² оксалиплатина в течение 30 минут. После этого не позднее 4 недель после хирургического удаления опухоли осуществляют адъювантную химиотерапию капецитабином

ежедневно перорально по 2500 мг/м² в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, осуществляя такой прием капецитабина 1 раз в месяц не более 4 месяцев. Способ обеспечивает снижение общего токсического действия на организм больных за счет регионарного введения химиопрепаратов. 1 пр.

(56) (продолжение):

ampullary and duodenal adenocarcinoma. Semin Radiat Oncol. 2014;24(2):85-93.

R U 2 7 1 2 3 0 2 C 1

R U 2 7 1 2 3 0 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 17/00 (2019.08); A61P 35/00 (2019.08)(21)(22) Application: **2019124144, 24.07.2019**(24) Effective date for property rights:
24.07.2019Registration date:
28.01.2020

Priority:

(22) Date of filing: **24.07.2019**(45) Date of publication: **28.01.2020** Bull. № 4

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Popov Sergej Aleksandrovich (RU),
Pavlovskij Aleksandr Vasilevich (RU),
Sklyar Dmitrij Aleksandrovich (RU),
Moiseenko Vladislav Evgenevich (RU),
Statsenko Andrej Anatolevich (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (RU),
Polekhin Aleksej Sergeevich (RU),
Kardanova Izeta Georgievna (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 ADENOCARCINOMA OF DUODENUM

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and can be used for treating operable duodenum adenocarcinoma. Method involves surgical removal of the tumor and chemotherapy. No earlier than two days before surgical removal, neoadjuvant chemotherapy is performed by intra-arterial bolus administration of 50 mg/m² abraxane in its suspension in no more than 3 ml of lipidol through a catheter inserted into a gastroduodenal artery. Catheter is then reinserted into celiac and 5-fluorouracil is introduced in amount of 1,000 mg/m² for one hour and additionally

50 mg/m² oxaliplatin for 30 minutes. Thereafter, no later than 4 weeks after surgical removal of the tumor, adjuvant chemotherapy with capecitabine is administered orally daily at 2,500 mg/m² per day in 2 doses in the morning and in the evening for no more than 14 days, while taking capecitabine once a month for not more than 4 months.

EFFECT: method provides reduced total toxic effect on patient's body due to regional administration of chemopreparations.

1 cl, 1 ex

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

Основными видами рака двенадцатиперстной кишки (РДК) являются аденокарцинома, нейроэндокринные опухоли, лимфомы и гастроинтестинальные стромальные опухоли. Наиболее распространенными являются первые два вида, при этом наиболее агрессивной опухолью двенадцатиперстной кишки является аденокарцинома.

Аденокарцинома двенадцатиперстной кишки (АДК) составляет менее 1% всех случаев рака желудочно-кишечного тракта. Учитывая низкий процент этого заболевания, в литературе количество информации о лечении его крайне ограничено.

Дифференциальная диагностика АДК требует тщательного гистопатологического исследования. Необходимо исключить при этом рак желудка, поджелудочной железы, дистального желчного протока.

Основным методом лечения таких опухолей является хирургический. Прогноз больных операбельной АДК определяется, в первую очередь, стадией заболевания, но, к сожалению, ранние стадии диагностируются крайне редко. Как известно, такие опухоли метастазируют в лимфатические узлы, в связи с чем отдаленные результаты только хирургического лечения остаются крайне неудовлетворительными. Одним из путей решения этой проблемы является комбинированное лечение, а именно сочетание хирургической операции с лекарственной противоопухолевой химиотерапией как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах.

Наиболее близким к предлагаемому является способ лечения операбельной АДК, описанный в работе «Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma A Systematic Review and Meta-Analysis» Ann Surg Oncol (2018) 25:2681-2692, который взят нами в качестве прототипа.

В данной работе авторы обобщают опубликованные результаты 26 исследований, посвященных проблеме лечения АДК. В исследования были включены 6438 больных.

Основными и более распространенными способами лечения АДК по мнению авторов, являются хирургическое удаление опухоли в сочетании с внутривенной и пероральной системной неоадьювантной, адьювантной химио и лучевой терапией.

1028 больным проводили комбинированное лечение с применением хирургического удаления опухоли, внутривенной системной химиотерапии и лучевой терапии. Анализ данного исследования показал, что лучевая терапия не оказывает значимого эффекта на улучшение показателей отдаленной выживаемости больных с АДК.

5 исследований, в который входили 117 больных, были посвящены изучению влияния внутривенной системной неоадьювантной химиотерапии, но также улучшений результатов выживаемости больных получено не было.

Проанализировав результаты лечения АДК, опубликованные в данной работе, мы пришли к выводу о низкой противоопухолевой эффективности существующих протоколов комбинированного лечения с применением схем монокимиотерапии, а также отсутствии оптимальных современных методов нео и адьювантной системной полихимиотерапии.

По данным ряда авторов, значимым фактором плохого прогноза течения АДК является метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, что является значимым фактором снижения показателей отдаленной выживаемости больных.

А также доказано, что схемы лечения АДК с применением внутривенной системной химиотерапии являются высокотоксичными и могут быть использованы у ограниченного числа пациентов, ввиду низкого общего статуса больных, обусловленного основным заболеванием.

Следует отметить, что в 10 исследованиях 203 больным осуществляли хирургическое удаление АДК, после чего проводили системную внутривенную адьювантную химиотерапию препаратами 5-фторурацил и пероральную химиотерапию препаратом капецитабин в монорежиме, либо в сочетании с платиносодержащими препаратами.

5 Именно это исследование взято нами в качестве прототипа (стр. 2686).

Как отмечено авторами в этой работе, анализ результатов такого лечения показал низкую эффективность и высокое токсическое действие на организм больных.

Технический результат настоящего изобретения состоит в снижении общего токсического действия химиотерапии на организм больного за счет внутриартериального введения их и оптимизации процесса лечения.

Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения операбельной АДК, включающем хирургическое удаление опухоли и химиотерапию с использованием 5-фторурацила и капецитабина, согласно изобретению, дополнительно не ранее чем за двое суток до хирургического удаления осуществляют неоадьювантную химиотерапию

15 путем внутриартериального болюсного введения 50 мг/м^2 абраксана в суспензии его не более чем в 3 мл липиодола через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, затем катетер переустанавливают в чревный ствол и 5-фторурацил вводят в количестве 1000 мг/м^2 в течение одного часа и дополнительно 50 мг/м^2 оксалиплатина

20 в течение 30 минут, после чего капецитабином осуществляют адьювантную химиотерапию не позднее 4 недель после хирургического удаления опухоли ежедневно перорально по 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, осуществляя такой прием капецитабина 1 раз в месяц не более 4 месяцев или до появления нежелательных явлений II-III степени или прогрессирования опухолевого

25 процесса по критериям RECIST.

К созданию заявляемого нами способа нас побудили результаты разработанного нами ранее способа лечения злокачественных опухолей желудка и двенадцатиперстной кишки (патент RU 2436605 C1) с внутриартериальным применением химиопрепаратов: митомицин-С, таксотер, 5-фторурацил, гемзар, элоксатин в сочетании с масляным

30 рентгеноконтрастным препаратом липиодол, обеспечивающим общую низкую токсичность за счет внутриартериального введения химиопрепаратов.

Данный метод, на наш взгляд, хорошо зарекомендовал себя у больных с неоперабельной АДК, в связи с чем мы попробовали сочетание хирургического удаления АДК с неоадьювантной регионарной маслянной химиоэмболизацией,

35 полихимиотерапией и адьювантной пероральной химиотерапией.

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

40 ее сосуд, что улучшает качество жизни пациентов. При этом благодаря «первому прохождению» препарата и значительному увеличению концентрации его вокруг новообразования достигается наибольший противоопухолевый эффект.

Использование нами в схеме лечения дополнительно регионарного введения абраксана, как эффективного химиопрепарата последнего поколения, позволило снизить

45 его дозу более чем в 2 раза от общепринятой (рекомендуемая доза 125 мг/м^2), обеспечивая тем самым противоопухолевый эффект в щадящем режиме.

Занимаясь в течение ряда лет химиоэмболизацией опухолей паренхиматозных органов, мы ввели абраксан в суспензии его с липиодолом, который способен проникать

и надолго задерживаться в опухолевой ткани и в суспензии его с абраксаном оказывать противоопухолевое действие за счет обеспечения эмболизации сосудов АДК.

Абраксан практически нерастворим в воде, поэтому для клинического применения была разработана специальная лекарственная форма - таксол, представленный концентратом паклитаксела, растворенного в смеси полиоксиэтилированного касторового масла (кремофор EL 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.

Абраксан - 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 таксолом. Механизм действия абраксана аналогичен действию в форме таксола.

Использование 5-фторурацила известно для лечения АДК, но заявленное нами регионарное введение его в чревной ствол способствует возможности введения его в более низкой дозе.

Дополнительное использование в схеме лечения оксалиплатина в количестве 50 мг/м², что соответствует редукции дозы его на 40% от системной дозировки, обеспечивает снижение общего токсического действия, повышая при этом противоопухолевый эффект.

Хирургическое удаление опухоли не ранее чем через двое суток после окончания неoadьювантной регионарной химиотерапии обеспечивает оптимальные условия для проведения операции, дающие возможность снизить постэмболизационные осложнения, устраняя спаечный процесс и фиброзные изменения тканей в области оперативного вмешательства.

А дальнейшее выполнение адьювантной химиотерапии путем перорального введения больному капецитабина в количестве 2500 мг/м² в 2 приема утром и вечером не более 14 дней 1 раз в месяц 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.

Следует отметить, что заявляемые нами режимы и последовательности выполнения всей схемы лечения найдены нами опытным путем.

Сущность способа поясняется примерами.

ПРИМЕР 1. Больная П., 62 года. Поступила в клинику ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ 14.01.2018 г с диагнозом: Аденокарцинома двенадцатиперстной кишки cT4N0M0.

Из анамнеза: Считает себя больной с 2008 г., когда впервые отметила появление механической желтухи. Во время экстренной госпитализации выявлена аденома

большого дуоденального соска (БДС) с последующим эндоскопическим удалением. В 2010 г. у пациентки возник рецидив механической желтухи с клиникой холангита. Операция от 23.07.2010 - лапаротомия, дуоденотомия, удаление рецидивной аденомы БДС, дренирование общего желчного протока по Керу. В 2016 году повторно возник рецидив механической желтухи и холангита. Выполнена эндоскопическая баллонная дилатация и пластика холедоха.

15.01.2018 года больная поступила в клинику ФГБУ РНЦРХТ с диагнозом: рецидив механической желтухи. Рост - 164 см, вес 64 кг, площадь поверхности тела - 1,7 м². По данным ультразвукового исследования (УЗИ) - опухоль в области двенадцатиперстной кишки. По данным ЭндоУЗИ - стекаящая опухоль БДС, холедоха, размерами до 18 мм. Гистологическое заключение - Аденокарцинома.

16.01.2018 г. выполнена диагностическая ангиография, по данным которой сосудистая анатомия гепатопанкреатобилиарной зоны типичная. В проекции двенадцатиперстной кишки и головки поджелудочной железы визуализировалось образование, содержащее опухолевые сосуды до 3 см. Выполнена химиоэмболизация сосудов АДК болюсным введением через катетер, установленный в гастродуоденальную артерию, 85 мг (50 мг/м²) абраксана, эмульгированным в 2 мл липиодола, затем катетер переустановили в чревный ствол и инфузионно ввели 1700 мг (1000 мг/м²) 5-фторурацила в течение 60 мин и 85 мг (50 мг/м²) оксалиплатина в течение 30 минут.

19.01.2018 - Клинический анализ крови: Гемоглобин 125 г/л, Эритроциты $4,42 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 308×10^9 /л, Лейкоциты 8×10^9 /л, Нейтрофилы 61,9%, Лимфоциты 21,3%, Моноциты 7,1%, Эозинофилы 1,6%, Базофилы 0,3%.

19.01.2018 г. - Биохимический анализ крови: глюкоза 5,2 ммоль/л, общий белок 71 г/л, общий билирубин 19,0 мкмоль/л, АЛТ 36 Ед/л, АСТ 42 Ед/л, амилаза 22 Ед/л.

Процедуру ангиографии и регионарной химиотерапии больная перенесла удовлетворительно, непосредственные нежелательные явления регионарной химиотерапии не были зарегистрированы.

20.01.2018 г. выполнена операция. Лапаротомия. Разделение сращений. Пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция. Лимфодиссекция. Дренирование брюшной полости. Устранение и пластика послеоперационной вентральной грыжи.

Гистологическое исследование от 26.01.2018 г. - Высокодифференцированная аденокарцинома двенадцатиперстной кишки с инвазией в головку поджелудочной железы. Лимфатические узлы - без опухоли. Хронический холецистит, катаральное обострение.

29.01.2018 г. - Клинический анализ крови: Гемоглобин 104 г/л, Эритроциты $3,64 \times 10^{12}$ /л, Тромбоциты 454×10^9 /л, Лейкоциты $9,23 \times 10^9$ /л, Нейтрофилы 61,9%, Лимфоциты 31%, Моноциты 7,8%, Эозинофилы 3,1%, Базофилы 0,4%.

29.01.2018 г. - Биохимический анализ крови: глюкоза 7,8 ммоль/л, общий белок 77 г/л, общий билирубин 8,3,0 мкмоль/л, АЛТ 36 Ед/л, АСТ 42 Ед/л, амилаза 22 Ед/л.

05.02.2018 больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдением районного онколога по месту жительства с рекомендацией приема капецитабина с

11.02.2018 по 24.02.2018 (14 дней) ежедневно по 4250 мг (2500 мг/м²) в сутки в 2 приема (2250 мг утром и 2000 мг вечером). Лечение больная перенесла без особенностей.

11.03.2018 по 24.03.2018 повторный прием капецитабина в тех же режимах. Состояние больной оставалось удовлетворительным.

В связи с хорошей переносимостью пероральной химиотерапии 08.04.2018 по 21.04.2018 и 06.05.2018 по 19.05.2018 вновь повторен прием капецитабина в тех же дозах. Состояние больной оставалось удовлетворительным. Жалоб не предъявляла. Продолжала наблюдаться у онколога по месту жительства.

5 В настоящее время больная жива и находится в стадии ремиссии 18 месяцев.

К настоящему времени предлагаемым способом проведено лечение 5 больных с I-II стадией заболевания, все к настоящему времени живы и находятся в стадии ремиссии от 5 до 18 месяцев.

10 Разработанный и апробированный нами в клинических условиях предлагаемый способ лечения операбельной АДК позволил нам за счет значительного снижения доз используемых химиопрепаратов достичь снижения общего токсического действия на организм больных, обеспечивая удовлетворительное качество их жизни. В результате удовлетворительной переносимости предлагаемого нами способа становится возможным выполнение заявляемой схемы лечения у ослабленных больных.

15 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

20 Способ лечения операбельной аденокарциномы двенадцатиперстной кишки, включающий хирургическое удаление опухоли и химиотерапию с использованием 5-фторурацила и капецитабина, отличающийся тем, что дополнительно не ранее чем за
25 двое суток до хирургического удаления осуществляют неоадьювантную химиотерапию путем внутриартериального болюсного введения 50 мг/м^2 абраксана в суспензии его
не более чем в 3 мл липиодола через катетер, установленный в гастродуоденальную
30 артерию, затем катетер переустанавливают в чревный ствол и 5-фторурацил вводят в количестве 1000 мг/м^2 в течение одного часа и дополнительно 50 мг/м^2 оксалиплатина в течение 30 минут, после чего не позднее 4 недель после хирургического удаления
опухоли осуществляют адьювантную химиотерапию капецитабином ежедневно
35 перорально по 2500 мг/м^2 в сутки в 2 приема утром и вечером не более 14 дней, осуществляя такой прием капецитабина 1 раз в месяц не более 4 месяцев.

35

40

45