

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23236

(13) С1

(46) 2020.12.30

(51) МПК

A 61B 17/00 (2006.01)

A 61K 31/706 (2006.01)

A 61K 31/282 (2006.01)

A 61P 35/00 (2006.01)

(54)

СПОСОБ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(21) Номер заявки: а 20180076

(22) 2018.02.26

(43) 2019.10.30

(71) Заявитель: Михайлов Игорь Викторович (ВУ)

(72) Автор: Михайлов Игорь Викторович (ВУ)

(73) Патентообладатель: Михайлов Игорь Викторович (ВУ)

(56) ЧУБЕНКО В.А. Практическая онкология. - 2017. - Т. 18. - № 1. - С. 115-124.
NEOPTOLEMOS J.P. et al. Lancet. - 2017. - V. 389. - P. 1011-1024.

ХОДАТЕЛЕВ К.А. Интраоперационная химиоэмболизация в хирургическом лечении больных раком головки поджелудочной железы: Автореф. дис. - М., - 2009. - С. 8-19.
RU 2359714 С1, 2009.

(57)

Способ комплексного лечения рака поджелудочной железы, включающий выполнение радикальной операции и проведение послеоперационной системной химиотерапии гемцитабином и капецитабином, отличающийся тем, что в ходе выполнения радикальной операции перевязывают и пересекают в проксимальной части гастродуоденальную или селезеночную артерию, устанавливают в ее дистальный конец катетер, через который с помощью линеомата проводят инфузию цисплатина в дозе 25-30 мг/м² в течение 1 ч и инфузию гемцитабина в дозе 500-600 мг/м² в течение 30 мин, дополнительно в день выполнения операции проводят гипергидратацию организма путем внутривенной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме 4500-5000 мл в сутки.

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии, а именно к способам лечения пациентов с резектабельным раком поджелудочной железы.

Известен способ комплексного лечения пациентов с раком поджелудочной железы, заключающийся в выполнении радикальной операции и проведении после операции адъювантной химиотерапии гемцитабином в дозе 1000 мг/м² в/в капельно, 30 мин ежедневно, 7 недель, далее 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла, всего 6 циклов [1, 2].

Недостатком способа является его недостаточная эффективность - медиана выживаемости пациентов после радикального лечения рака поджелудочной железы с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином составляет 13,2 мес., 5-летняя выживаемость менее 20 % [2].

Известен также способ комплексного лечения погранично резектабельного рака поджелудочной железы, заключающийся в проведении 3-6 циклов неoadъювантной (предпе-

рационной) химиотерапии гемцитабином и цисплатином, которые вводятся в гастродуоденальную артерию, катетеризированную через бедренную артерию, по Сельдингеру, и последующей радикальной операции [3]. Селективность введения позволяет повысить эффективность за счет более высокой концентрации препаратов в ткани опухоли [3, 4]. Радикальную операцию удается выполнить у 20 % пациентов с ранее нерезектабельной опухолью [3].

Недостатками данного способа лечения также являются его техническая сложность, а также риск развития осложнений, связанных с проведением трансфеморальной катетеризации гастродуоденальной артерии. При проведении неoadьювантной внутриартериальной химиотерапии откладывается основной, хирургический этап лечения, что в случае нечувствительности опухоли к используемым препаратам может привести к прогрессированию рака поджелудочной железы и переходу его в нерезектабельное состояние, в связи с чем данный способ не используется при лечении резектабельного рака поджелудочной железы [3, 5].

Наиболее близким является способ комплексного лечения рака поджелудочной железы, включающий выполнение радикальной операции, в ходе которой перевязывают и пересекают гастродуоденальную или селезеночную артерию, и послеоперационную системную химиотерапию гемцитабином и капецитабином [6] (прототип). При этом получено увеличение медианы общей выживаемости до 28 месяцев, а 5-летняя выживаемость увеличилась до 29 %.

Однако эффективность данного способа лечения также является недостаточной - большинство пациентов умирает от прогрессирования опухолевого процесса [6].

С учетом недостатков имеющихся способов необходима разработка нового способа лечения рака поджелудочной железы.

Задачей заявляемого изобретения является повышение эффективности лечения больных раком поджелудочной железы.

Поставленная задача достигается способом комплексного лечения рака поджелудочной железы, включающим выполнение радикальной операции и проведение послеоперационной системной химиотерапии гемцитабином и капецитабином, согласно изобретению, в ходе выполнения радикальной операции перевязывают и пересекают в проксимальной части гастродуоденальную или селезеночную артерию, устанавливают в ее дистальный конец катетер, через который с помощью линеомата проводят инфузию цисплатина в дозе $25-30 \text{ мг/м}^2$ в течение 1 ч и инфузию гемцитабина в дозе $500-600 \text{ мг/м}^2$ в течение 30 мин, дополнительно в день выполнения операции проводят гипергидратацию организма путем внутривенной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме 4500-5000 мл в сутки.

Сущность заявляемого способа комплексного лечения рака поджелудочной железы заключается в следующем.

Проведение в ходе операции инфузии в гастродуоденальную или селезеночную артерию цисплатина в дозе $25-30 \text{ мг/м}^2$ и гемцитабина в дозе $500-600 \text{ мг/м}^2$ позволяет создать высокую концентрацию химиопрепаратов в ткани опухоли, портальной системе и паренхиме печени, снизить биологический потенциал опухолевых клеток, уменьшить риск интраоперационной диссеминации опухоли, ее гематогенного метастазирования и развития локорегионарного рецидива, тем самым повысить эффективность лечения.

Перевязка и пересечение гастродуоденальной или селезеночной артерии, в соответствии с выполняемой резекцией, в проксимальной части и установка катетера в ее дистальный конец обеспечивает редукцию кровотока, что дополнительно повышает концентрацию химиопрепаратов в ткани опухоли, усиливает их противоопухолевый эффект и тем самым повышает эффективность лечения.

Проведение внутриартериальной инфузии химиопрепаратов с помощью линеомата - цисплатина в дозе $25-30 \text{ мг/м}^2$ в течение 1 ч и гемцитабина в дозе $500-600 \text{ мг/м}^2$ в течение

30 мин - обеспечивает создание высокой концентрации препаратов на протяжении практически всего этапа мобилизации панкреатодуоденального комплекса, в ходе которого происходит механическое воздействие на опухоль, пересечение кровеносных и лимфатических сосудов, с попаданием содержащихся в них опухолевых клеток в брюшную полость. Таким образом, данная продолжительность инфузии является оптимальной для снижения риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток и позволяет повысить эффективность лечения.

Проведение дополнительно гипергидратации организма путем внутривенной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме 4500-5000 мл в сутки в день выполнения операции позволяет снизить риск развития послеоперационных осложнений и тем самым повысить эффективность лечения.

Сопоставительный анализ заявляемого способа комплексного лечения рака поджелудочной железы с известными из уровня техники решениями показывает, что он обладает новыми существенными признаками: в пересеченную гастродуоденальную или селезеночную артерию устанавливают катетер и проводят инфузию цисплатина в дозе 25-30 мг/м² и гемцитабина в дозе 500-600 мг/м².

Заявленная совокупность действий и условия осуществления этих действий явным образом не следуют из известного уровня техники.

Следовательно, заявленное изобретение соответствует критериям патентоспособности "новизна" и "изобретательский уровень".

Предложенный способ осуществляют следующим образом.

Во время выполнения радикальной операции у пациента с раком поджелудочной железы перевязывают и пересекают гастродуоденальную (при выполнении панкреатодуоденальной резекции) или селезеночную (при выполнении дистальной резекции поджелудочной железы) артерию. В пересеченную гастродуоденальную или селезеночную артерию устанавливают катетер и проводят инфузию цисплатина в дозе 25-30 мг/м² поверхности тела и гемцитабина в дозе 500-600 мг/м² поверхности тела. Артерию перевязывают и пересекают в проксимальной части, а катетер устанавливают в ее дистальный конец. В качестве катетера используют сосудистый катетер соответствующего диаметра. Внутриартериальная инфузия химиопрепаратов: цисплатин в дозе 25-30 мг/м² проводят в течение 1 ч и гемцитабин в дозе 500-600 мг/м² проводят в течение 30 мин с помощью линеомата. Расчет площади поверхности тела осуществляют по общеизвестным формулам калькулятором площади поверхности тела. Дополнительно, с целью снижения риска осложнений, проводят гипергидратацию организма путем внутривенной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме 4500-5000 мл в сутки.

После операции проводят адьювантную системную химиотерапию по схеме GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни в/в + капецитабин 850 мг/м² дважды в день внутрь с 1 по 21 дни 28-дневного цикла). Начинают химиотерапию через 4 недели после операции, всего проводят 6 циклов.

Преимущества данного способа:

1. Высокая концентрация химиопрепаратов в ткани опухоли, достигаемая благодаря внутриартериальной инфузии в условиях редуцированного кровотока (за счет пересечения сосуда), что повышает эффективность воздействия.

2. Введенные внутриартериально химиопрепараты в ходе оттока крови от поджелудочной железы поступают в портальную систему и паренхиму печени, которая является основной мишенью гематогенного метастазирования рака поджелудочной железы.

3. Проведение инфузии химиопрепаратов во время выполнения радикальной операции позволяет снизить риск интраоперационной диссеминации опухоли и является фактором повышения абластичности оперативного вмешательства.

4. Регионарная инфузия обеспечивает высокую концентрацию препаратов в ткани опухоли при использовании их редуцированных доз, что позволяет снизить риск развития осложнений.

Способ иллюстрируется следующим примером.

Пример.

Пациентка Б., 56 лет, история болезни № 2929/1, поступила в онкоабдоминальное отделение Гомельского областного клинического онкологического диспансера с диагнозом: рак головки поджелудочной железы T2N0M0G2 IB стадия. 11.04.2017 проведена операция - гастропанкреатодуоденальная резекция. После оценки резектабельности опухоли выделена, перевязана и пересечена гастродуоденальная артерия. В ее дистальный конец введен и фиксирован лигатурой сосудистый катетер. С помощью линеомата проведена внутриартериальная инфузия цисплатина 50 мг/100 мл в течение 1 ч и гемцитабина 1000 мг/50 мл в течение 30 мин (площадь поверхности тела пациентки - 1,7 м²). Проводилась внутривенная инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов в объеме 5000 мл в сутки.

После операции проведено 6 циклов адъювантной химиотерапии по схеме GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни в/в + капецитабин 850 мг/м² дважды в день внутрь с 1 по 21 дни 28-дневного цикла).

Предлагаемый способ комплексного лечения позволяет улучшить результаты лечения больных раком поджелудочной железы за счет снижения риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток, гематогенного метастазирования в ходе выполнения радикальной операции и повышает выживаемость больных, а также упрощает его техническое исполнение.

Источники информации:

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. - Вып. 2. - Минск, 2012. - 508 с.

2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. 3-е изд., доп. и пер. - М.: Практическая медицина, - 2011. - 512 с.

3. Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Новые возможности регионарной химиотерапии рака поджелудочной железы. Материалы конференции. X Российский онкологический конгресс. - М., 2006. - С. 29-31.

4. Таразов П.Г. Методы регионарной терапии опухолей различных локализаций // Практическая онкология. - 2015. - Т. 16. - № 4. - С. 131-139.

5. Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С., Базина И.В., Чихарева Я.Е. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. - 2016. - № 4, спецвыпуск 1. - С. 20-25. 1.[1, 2]. 2. [2, 3]. [4]. 3 [5] [6].

6. Чубенко В.А. Успехи лекарственного лечения в 2016 году // Практическая онкология. - 2017. - Т. 18. - № 1. - С. 115-124 (прототип).