



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121792** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 07788</p> <p>(22) Дата подання заявки: 24.07.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.12.2017</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.12.2017, Бюл.№ 23</p>	<p>(72) Винахідник(и): Машуков Артем Олексійович (UA), Максимовський В'ячеслав Євгенович (UA), Четверіков Сергій Геннадійович (UA), Лукьянчук Олег Валерійович (UA), Осадчий Дмитро Миколайович (UA), Заволока Світлана Олександрівна (UA), Роша Лариса Григорівна (UA), Пирогов Вадим Вячеславович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА, УСКЛАДНЕНОГО КАНЦЕРОМАТОЗОМ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

(57) Реферат:

Заявлений спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини, шляхом проведення комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії. Додатково виконують дослідження мутацій гена-супресора пухлинного росту BRCA1 клітин венозної крові або букального зскрібка методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуногістохімічне дослідження рецептора епідермального фактору росту HER2 клітин пухлини як маркерів чутливості до хімотерапії. При наявності мутації BRCA1 та експресії HER2 призначають внутрішньочеревну гіпертермічну хіміоперфузію з використанням наступних комбінацій протипухлинних препаратів; для позитивної мутації BRCA1 та/або позитивної експресії HER2 застосовують Паклітаксел в кількості 175 мг/м² в сполученні з Мітоміцином С 15 мг/м². Для негативної мутації BRCA1 та негативної експресії HER2 призначають Цисплатин 100 мг/м² та Мітоміцин С 15 мг/м².

UA 121792 U

Корисна модель належить до області медицини, а саме до онкології, і може бути застосована для лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини.

5 Рак шлунка посідає четверте місце за захворюваністю та друге за смертністю серед онкологічних захворювань у світі. Окрім гематогенного та лімфатичного метастазування нагальною є проблема імплантаційної дисемінації пухлини. За даними різних авторів на етапі обстеження майже у 40 % хворих виявляється канцероматоз черевної порожнини, що значно погіршує прогноз. Так, лише 3 % досягають п'ятирічної виживаності, а медіана виживаності становить лише 1-3 місяці [1].

10 Системна хіміотерапія у хворих із занедбаними стадіями раку шлунка не призводить до значного подовження виживаності, медіана виживаності подовжується до 10 місяців.

Самостійне циторедуктивне хірургічне лікування з максимальним видаленням уражених органів, лімфодисекцією, перитонеоектомією не дозволяє досягти стійкої ремісії через наявність субклінічних метастазів. До того ж під час операції з дотриманням усіх онкологічних принципів все одно трапляється дисемінація та реімплантація пухлинних клітин.

15 На сьогоднішній день достовірно кращих результатів у лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини, можна досягти комбінованими методами, такими як циторедуктивна операція у поєднанні з внутрішньочеревою гіпертермічною хіміоперфузією (далі - ВЧГТХП). При досягненні повної циторедукції з наступною ВЧГТХП медіана виживаності подовжується до 15 місяців [2].

20 Більша ефективність внутрішньочеревного введення розігрітого хіміопрепарату пояснюється декількома механізмами. По-перше, наявність гемоперітонеального бар'єру дозволяє використовувати більші дози протипухлинних хіміопрепаратів з меншим ризиком побічних системних ефектів [3]. Гіпертермія чинить безпосередній як селективний, так і неселективний цитолітичний ефект, посилює цитотоксичний ефект та поглиблює penetрацію хіміотерапевтичних засобів до 5 мм (що без гіпертермії сягає лише 2,5 мм і є суттєвим

25 недоліком нормотермічної інтраперітонеальної хіміотерапії). Серед найбільш вивчених протипухлинних препаратів, що використовується для ВЧГТХП при раку шлунка, ускладненого канцероматозом, є препарати платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин), мітоміцин С, паклітаксел, етопозід, іринотекан, 5-фторурацил [4]. Дані ретроспективних досліджень свідчать про більшу ефективність комбінації декількох хіміопрепаратів.

30 Найбільш близьким до заявленої корисної моделі є алгоритм вибору препаратів для комбінованого лікування з використанням ВЧГТХП виходячи з безплатинового інтервалу як клінічного прогностичного фактору [5]. Даний метод був застосований у групі пацієнтів із занедбаними стадіями раку яєчників (IIIС та IV за класифікацією FIGO). Платино-чутливіми вважалися хворі, що не мали ознак рецидиву більше 6 місяців після проходження останньої хіміотерапії з використанням препаратів платини, дана група хворих отримали ВЧГТХП з використанням цисплатину 100 мг/м² та паклітакселу 175 мг/м². Платино-резистентна група хворих із рецидивом раку яєчників менше ніж за 6 місяців після останньої хіміотерапії отримала комбінацію паклітакселу 175 мг/м² із доксорубіцином 35 мг/м² або мітоміцином С 15 мг/м². За результатами проведеного лікування вдалося досягти значного подовження загальної виживаності (29,7 місяців) в обох групах хворих у порівнянні з ефектом циторедуктивної хірургії без використання ВЧГТХП (13,6 місяців).

45 Проте дана методика не може бути використана у хворих з вперше виявленим захворюванням. До того ж репрезентативність безплатинового інтервалу як показника хіміочутливості зберігається лише до третього рецидиву. Та передусім для раку шлунка досі не відомий надійний клінічний показник хіміорезистентності пухлини.

50 В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалення способу лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини шляхом проведення комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії та диференційованим вибором комбінації протипухлинних препаратів з урахуванням індивідуальної хіміочутливості пухлини, що дозволить персоніфікувати комбіноване лікування раку шлунка, досягти тривалішої регресії та стабілізації пухлинного процесу, зменшити прояви метастатичного асцити, покращити якість життя пацієнтів із занедбаними стадіями раку шлунка.

55 Поставлена задача вирішується тим, що згідно з корисною моделлю додатково виконують дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції мутацій гена-супресора пухлинного росту BRCA1 клітин венозної крові або букального зскрібка та імуногістохімічне дослідження рецептору епідермального фактору росту HER2 клітин пухлини як маркерів чутливості до хіміотерапії, і при наявності мутації BRCA1 та експресії HER2 прогнозують можливість

призначення гіпертермічної інтраопераційної інтраперітонеальної хіміоперфузії з використанням наступних комбінацій протипухлинних препаратів:

1 - для позитивної мутації BRCA1 та/або позитивної експресії HER2 - паклітаксел 175 мг/м² та мітоміцин С 15 мг/м²;

5 2 - для негативної мутації BRCA1 та негативної експресії HER2 - цисплатин 100 мг/м² та мітоміцин С 15 мг/м².

Спосіб виконується наступним чином.

При відборі для комбінованого лікування хворих на рак шлунка неоперабельними вважалися хворі з наступними обтяжуючими факторами [6]:

10 1 - декомпенсована серцева, легенева, ниркова недостатність;

2 - кахексія;

3 - кишкова непрохідність.

Паліативна ВЧГТХП без циторедукції проводилась у наступних випадках:

15 1 - РСІ більше 12;

2 - виражене ураження брижі кишечника (G:2b, G:3);

3 - інфільтрація сечоводів, печінково-дванадцятипалої зв'язки;

4 - наявність віддалених метастазів, поширене ураження лімфатичних вузлів, що не підлягає лімфодисекції.

20 Для лікування за запропонованим алгоритмом було відібрано 10 пацієнтів (6 чоловіків, 4 жінки) із верифікованим раком шлунка. Серед них 6 (60 %) зі вперше виявленим раком шлунка, 4 (40 %) з рецидивами після проведеного лікування.

25 Передопераційне обстеження включало ФЕГДС з біопсією пухлини, загальноклінічні дослідження (загальний, біохімічний аналіз крові), онкомаркери (CA 19-9, PEA), ЕКГ, ЕхоКС. За даними КТ або МРТ ОЧП, ОМТ проводилось клінічне стадіювання ступеню канцероматозу черевної порожнини за бальною шкалою. Частині пацієнтів виконувалась діагностична лапароскопія.

30 Групі пацієнтів з резектабельними пухлинами (n=5, 50 %) виконувалась субтотальна або тотальна гастректомія, лімфаденектомія D2 з наступною реконструкцією. Другим етапом втручання була селективна перітонеоектомія за методиками, запропонованими P. Sugarbaker, що включає парієтальну, вісцеральну перітонеоектомію та вісцеральні резекції уражених органів [7]. У 1 пацієнта (20 %) було досягнуто рівень циторедукції CC-0, у 4 - CC-1 (80 %).

35 Для проведення закритої ВЧГТХП після ушивання передньої черевної стінки встановлювали 6 силіконових дренажів, термодатчики (підведені до дренажів, езофагеальний, у черевній порожнині). Тривалість ВЧГТХП становила від 60 до 90 хвилин при температурі 41-42 °С.

Пацієнтам з протипоказаннями до циторедукції (n=5, 50 %) виконували лише паліативну ВЧГТХП по завершенню експлоративної лапароскопії або лапаротомії.

40 Схему препаратів для ВЧГТХП вибирали за результатами ПЛР-дослідження мутацій гена-супресора пухлинного росту BRCA1 клітин венозної крові або букального зскрібка, імуногістохімічного виявлення рецептора епідермального фактору росту HER2 клітин пухлини (біоптат пухлини з процедури ФЕГДС, гістологічний матеріал попередніх операцій, центрифугат асцитичної рідини).

45 Відомо, що експресія клітинами пухлини рецептору HER2 асоційована з резистентністю до препаратів платини [8]. У носіїв мутації BRCA1 гену пухлинні клітини раку шлунка демонструють резистентність до препаратів платини, проте є чутливі до таксанів [9]. Враховуючи кращу дію комбінацій протипухлинних хіміопрепаратів [4], ми використовували наступні схеми для ВЧГТХП:

1 - для позитивної мутації BRCA1 та/або позитивної експресії HER2 - паклітаксел 175 мг/м² та мітоміцин С 15 мг/м²;

50 2 - для негативної мутації BRCA1 та негативної експресії HER2 - цисплатин 100 мг/м² та мітоміцин С 15 мг/м².

Препарати додавали у ірригаційний розчин Турусол 2 л/м². Лаваж черевної порожнини проводили 3 л розчину NaCl 0,9 %.

Таким чином, 4 пацієнта (40 %) отримали ВЧГТХП за схемою паклітаксел та мітоміцин С, 6 пацієнтів (60 %) - цисплатин та мітоміцин С.

55 Для попередження системної цитотоксичності під час HIPEC проводилась інтенсивна інфузійна терапія з цільовими значеннями щогодинного діурезу не менше 100 мл; при використанні препаратів платини застосовували системну цитопротекцію тіосульфатом натрію. Для попередження післяопераційної нудоти під час операції та в ранньому післяопераційному періоді призначали дексаметазон та серотонінові блокатори.

У ранньому післяопераційному періоді додатково контролювалися показники загального аналізу крові, креатиніну сироватки, діурез.

За результатами проведеного лікування у групі пацієнтів з циторедукцією та ВЧГТХП один пацієнт помер у ранньому післяопераційному періоді через неспроможність езофагоєюнального анастомозу (n=1, 20 %). Інших серйозних ускладнень не було. Спостерігалась післяопераційна нудота (n=2, 40 %), динамічний ілеус, що лікувався консервативно (n=2, 40 %). Середня тривалість знаходження у стаціонарі становила 10,3 дні. За клінічними даними, контрольними КТ ОЧП, показниками окномаркерів по сьогоднішній день прогресія спостерігається у 3-х пацієнтів (60 %), у 2-х пацієнтів досягнуто часткової регресії та стабілізації.

У групі пацієнтів, що пройшли паліативну ВЧГТХП не було периоперативної смертності, серйозних ускладнень. Серед побічних явищ спостерігалась нудота (n=2, 40 %), транзиторна гіперкреатиніємія (n=1, 40 %). Середня тривалість знаходження у стаціонарі становила 5, 6 днів. Віддалене спостереження триває, у всіх пацієнтів спостерігається зменшення пухлинного асцити незважаючи на прогресію захворювання.

Дослідження проводилось на базі хірургічного відділення Центру відновної та реконструктивної медицини Університетської клініки Одеського національного медичного університету.

У порівнянні з прототипом запропонований спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини, шляхом проведення комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії завдяки диференційованому вибору комбінації протипухлинних препаратів з урахуванням індивідуальної хіміочутливості пухлини дозволить персоніфікувати комбіноване лікування раку шлунка, досягти тривалішої регресії та стабілізації пухлинного процесу, зменшити прояви метастатичного асцити, покращити якість життя пацієнтів із занедбанними стадіями раку шлунка.

Джерела інформації:

1. Di Giorgio A., Pinto E. Treatment of Peritoneal Surface Malignancies: State of the Art and Perspectives-Springer, 2015-396 pp.

2. Yang X.J., Li Y., Yonemura Y. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: Results from a Chinese center // J Surg Oncol. - 2010. - Vol. 101, N 6. - P. 457-464

3. González-Moreno S., González-Bayón L., and Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique // World J Gastrointest Oncol. - 2010. - Vol. 2, N 2. - P. 68-75.

4. Braam H.J., Schellens J.H., Boot H. et al. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer // Crit Rev Oncol Hematol. - 2015. - Vol. 95, N 3. - P. 282-296.

5. Spiliotis J., Halkia E., Lianos E. et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study // Ann Surg Oncol. - 2015. - Vol. 2, N 5. - P. 1570-1575.

6. Cotte E., Passot G., Gilly F.N. et al. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // World J Gastrointest Oncol. - 2010. - Vol. 2, N 1. - P. 31-35.

7. S. González-Moreno. Advances in Peritoneal Surface Oncology-Springer, 2010-176 pp.

8. Huang D., Duan H., Huang H. Cisplatin resistance in gastric cancer cells is associated with HER2 upregulation-induced epithelial-mesenchymal transition // Sci Rep. - 2016. - Vol. 6. - P. 1-12.

9. Huang Y., Wu P., Liu B. Successful personalized chemotherapy for metastatic gastric cancer based on quantitative BRCA1 mRNA expression level: A case report // Oncol Lett. - 2016. - Vol. 11, N 6. - P. 4183-4186.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини, шляхом проведення комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії, який **відрізняється** тим, що додатково виконують дослідження мутацій гена-супресора пухлинного росту BRCA1 клітин венозної крові або букального зскрібка методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуногістохімічне дослідження рецептора епідермального фактору росту HER2 клітин пухлини як маркерів чутливості до хіміотерапії і при наявності мутації BRCA1 та експресії HER2 призначають внутрішньочеревну гіпертермічну хіміоперфузію з використанням наступних комбінацій протипухлинних препаратів; для позитивної мутації BRCA1 та/або позитивної експресії HER2 застосовують Паклітаксел в кількості 175 мг/м² в сполученні з Мітоміцином С 15 мг/м², а для негативної мутації BRCA1 та негативної експресії HER2 - Цисплатин 100 мг/м² та Мітоміцин С 15 мг/м².

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601