

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2807897

**Способ комбинированного лечения больных центральной формой
рака легкого после выполнения условно-радикальных
хирургических вмешательств**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное учреждение
"Национальный медицинский исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Легостаев Владислав Михайлович (RU), Лейман Игорь
Александрович (RU), Харагезов Дмитрий Акимович (RU), Балицкий
Геннадий Вадимович (RU), Носов Виталий Александрович (RU), Лазутин
Юрий Николаевич (RU), Статешный Олег Николаевич (RU), Милакин
Антон Григорьевич (RU), Айрапетова Тамара Георгиевна (RU), Гаппоева
Мадина Асламбековна (RU), Иозефи Кристиан Дмитриевич (RU), Мирзоян
Эллада Арменовна (RU)*

Заявка № 2023108760

Приоритет изобретения 07 апреля 2023 г.

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 21 ноября 2023 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 07 апреля 2043 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 35/748 (2023.08); A61N 5/067 (2023.08); A61P 35/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023108760, 07.04.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.04.2023

Дата регистрации:
21.11.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.04.2023

(45) Опубликовано: 21.11.2023 Бюл. № 33

Адрес для переписки:

344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63,
ФГБУ "НМИЦО", Ишонина О.Г.

(72) Автор(ы):

Легостаев Владислав Михайлович (RU),
Лейман Игорь Александрович (RU),
Харагезов Дмитрий Акимович (RU),
Балицкий Геннадий Вадимович (RU),
Носов Виталий Александрович (RU),
Лазутин Юрий Николаевич (RU),
Статешный Олег Николаевич (RU),
Милакин Антон Григорьевич (RU),
Айрапетова Тамара Георгиевна (RU),
Гаппоева Мадина Асламбековна (RU),
Иозефи Кристиан Дмитриевич (RU),
Мирзоян Эллада Арменовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное
учреждение "Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии"
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2737704 C2, 02.12.2020. RU
2782643 C1, 31.10.2022. АКРАМОВ А.Р. и др.
Внутриплевральная химиотерапия при
нерезектабельном немелкоклеточном раке
легкого / Евразийский онкологический
журнал, 2021, т. 9, N 1, стр. 487.
АНДРИЕВСКИХ М.И. и др. Опыт терапии
пациентов с распространенным или
рецидивирующим немелкоклеточным раком
легкого в Челябинской (см. прод.)

(54) Способ комбинированного лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно, к онкологии, и может быть использовано для улучшения отдаленных результатов лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств. Для

этого у больных немелкоклеточным раком легкого с морфологически подтвержденным R0, N0, T1-2, с расстоянием от опухоли до линии резекции не более 3 мм, через 1 месяц после выполненного хирургического вмешательства проводят 1-й курс фотодинамической терапии по

следующей методике: в/в капельно вводят фотосенсибилизатор «фоторан» в дозе 2 мг/кг массы тела на 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин за 3,5 часа до предполагаемого облучения, в течение 24 часов после введения фотосенсибилизатора для профилактики кожных ожогов больному рекомендуют светозащитный режим, для защиты роговицы глаз - солнцезащитные очки, с помощью аппарата Актус, 662 нм, световода с микролинзой, через 3,5 часа после в/в введения фотосенсибилизатора проводят сеанс ФДТ из 4 точек на область культи бронха до достижения $W_s=200$ Дж/см² в каждой точке, при Р лазера 1000 мВт. Через 2 месяца

после операции - 2-й курс фотодинамической терапии и через 5 месяцев после торакального хирургического вмешательства - 3-й курс фотодинамической терапии. У пациентов с N1 дополнительно проводят 4 курса адъювантной химиотерапии по схемам согласно клиническим рекомендациям - 1-й курс после хирургического вмешательства, 2-й курс между 1 и 2-м курсом фотодинамической терапии, 3 и 4-й курс полихимиотерапии проводят между 2-м и 3-м курсом фотодинамической терапии. Изобретение позволяет значительно снизить частоту местных рецидивов, увеличить продолжительность общей и безрецидивной выживаемости при сохранении качества жизни пациентов. 2 пр.

(56) (продолжение):

области / Евразийский онкологический журнал, 2021, т. 9, N 1, стр. 489. КАПИНУС В.Н. и др.

ПРИМЕНЕНИЕ ХЛОРИН Е6-ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ / Исследования и практика в медицине, 2021, т. 8, N 4, стр. 33-43.

RU 2 8 0 7 8 9 7 C 1

RU 2 8 0 7 8 9 7 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 35/748 (2023.08); *A61N 5/067* (2023.08); *A61P 35/00* (2023.08)(21)(22) Application: **2023108760, 07.04.2023**(24) Effective date for property rights:
07.04.2023Registration date:
21.11.2023

Priority:

(22) Date of filing: **07.04.2023**(45) Date of publication: **21.11.2023 Bull. № 33**

Mail address:

**344037, g. Rostov-na-Donu, ul. 14-ya Liniya, 63,
FGBU "NMITSO", Ishonina O.G.**

(72) Inventor(s):

**Legostaev Vladislav Mikhailovich (RU),
Leiman Igor Aleksandrovich (RU),
Kharagezov Dmitrii Akimovich (RU),
Balitskii Gennadii Vadimovich (RU),
Nosov Vitalii Aleksandrovich (RU),
Lazutin Iurii Nikolaevich (RU),
Stateshnyi Oleg Nikolaevich (RU),
Milakin Anton Grigorevich (RU),
Airapetova Tamara Georgievna (RU),
Gappoeva Madina Aslambekovna (RU),
Iozefi Kristian Dmitrievich (RU),
Mirzoian Ellada Armenovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe biudzhethnoe
uchrezhdenie «Natsionalnyi meditsinskii
issledovatel'skii tsentr onkologii» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**

(54) **METHOD OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH CENTRAL LUNG CANCER AFTER PERFORMING CONDITIONALLY RADICAL SURGICAL INTERVENTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: invention can be used to improve long-term results of treatment of patients with central lung cancer after performing conditionally radical surgical interventions. In patients with non-small cell lung cancer with morphologically confirmed R0, N0, T1-2, with a distance from the tumor to the resection line of not more than 3 mm, 1 month after surgery, the 1st course of photodynamic therapy is carried out according to the following method: "Fotoran" photosensitizer is injected IV dropwise at a dose of 2 mg/kg body weight per 200 ml of physiological solution over 30 minutes, 3.5 hours before the intended irradiation; within 24 hours after administration of the photosensitizer, a light-protective regime is recommended for the prevention of skin burns; protection of the cornea of the eyes — sunglasses, using an Actus device, 662 nm, a light guide with a microlens,

3.5 hours after the IV administration of the photosensitizer, a PDT session is performed from 4 points on the area of the bronchial stump until $W_s = 200 \text{ J/cm}^2$ in each point, at laser P 1,000 mW. 2 months after surgery the 2nd course of photodynamic therapy is performed, and 5 months after thoracic surgery the 3rd course of photodynamic therapy is performed. In patients with N1, additional 4 courses of adjuvant chemotherapy are performed according to schemes in line with clinical recommendations — the 1st course is performed after surgery, the 2nd course is performed between the 1st and 2nd courses of photodynamic therapy, the 3rd and 4th course of polychemotherapy is performed between the 2nd and 3rd course of photodynamic therapy.

EFFECT: invention can significantly reduce the frequency of local relapses, increase the duration of overall and relapse-free survival while maintaining the

quality of life of patients.

1 cl, 2 ex

R U 2 8 0 7 8 9 7 C 1

R U 2 8 0 7 8 9 7 C 1

Изобретение относится к области медицины, а именно к онкологии, и может быть использовано для улучшения отдаленных результатов лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств.

5 До настоящего времени единственным методом лечения немелкоклеточного рака легкого, позволяющим рассчитывать на излечение, является радикальная операция [3]. К сожалению, кандидатами для выполнения таких хирургических вмешательств могут быть не более 25% больных, заболевших раком легкого. При отсутствии признаков
10 отдаленных метастазов причинами отказа от операции являются техническая невозможность удаления всей опухолевой ткани из-за существенной местной и регионарной распространенности опухоли, а также функциональная непереносимость удаления части или всего пораженного легкого.

Несмотря на техническую сложность, ангио- и бронхопластические вмешательства нашли широкое применение в онкопульмонологии и позволили расширить показания
15 к операциям у функционально ограниченных больных.

В современной практике больной раком легкого - пациент в возрасте старше 60 лет, имеющий коморбидный фон и ряд связанных с этим особенностей, оказывающих влияние на ход операции [1]. Подавляющее большинство осложнений связано с нарушением аэростаза и нарушениями сердечной деятельности, а основные особенности,
20 определяющие хирургические аспекты, заключаются в структурных изменениях органов и тканей, обусловленных возрастными свойствами организма и сопутствующими заболеваниями. При этом правильное планирование и реализация хирургического вмешательства позволяют получить удовлетворительные как непосредственные, так и отдаленные результаты.

25 Распространенность опухолевого процесса — один из основных факторов, определяющих выбор метода лечения, объем оперативного вмешательства и консервативной терапии, а также прогноз болезни [2]. Правильно выбранный, наиболее адекватный, рациональный, эффективный объем хирургического вмешательства является залогом наиболее эффективного варианта лечения, позволяющего продлить жизнь
30 пациентов с данным тяжелым недугом на длительный срок, с сохранением максимально возможного качества жизни.

В связи с расширением подходов к операбельности пациентов раком легкого все данный вопрос встает все острее. Нам представляется весьма актуальным подход к выбору лечения у больных центральной формой раком легкого с пери- и
35 эндобронхиальным распространением опухолевого процесса, особенно у функционально ослабленного контингента пациентов. Риски выполнения у таких пациентов лобэктомии или пневмонэктомии, пневмонэктомии или операции с резекцией бифуркации трахеи — принципиально различны.

40 Как быть в случае выполнения хирургического вмешательства с морфологически подтвержденным R0 при небольшом, до 2-3 мм расстоянии от видимого края опухоли до линии резекции бронха?

Селективное разрушение опухолевых клеток — это успех и цель любого направления в онкологии, не исключением является и фотодинамическая терапия, при которой эффект достигается, в первую очередь, избирательным накоплением
45 фотосенсибилизатора в опухолевых клетках, а во вторую, локальным подведением источника излучения.

В действии фотодинамической терапии на ткани условно выделяется 3 направления: прямое и непрямое воздействие на ткани (клетки и экстрацеллюлярный матрикс),

воздействие на кровоснабжение опухоли, иммунологический эффект [4].

Говоря предметно о раке легкого, фотодинамическая терапия (ФДТ) успешно заняла свое место среди имеющихся методов лечения. Причем речь идет не только об ее применении в паллиативных целях (устранения бронхиальной обструкции, одышки, кровохарканья), но и удачном сочетании с фундаментальными направлениями: лучевой терапией, химиотерапией, хирургией. ФДТ с успехом применяется и как самостоятельный метод лечения рака легкого. Важно отметить, что использование ФДТ при раке легкого в абсолютном большинстве случаев относится к немелкоклеточному раку легкого в виду сниженного накопления фотосенсибилизаторов опухолями мелкоклеточного происхождения и соответственно низкой чувствительностью к ФДТ.

В настоящее время известен способ использования фотодинамической терапии в рамках предоперационной терапии у больных центральным раком легкого. Предоперационное лечение включает 3 курса полихимиотерапии и 1-2 курса эндобронхиальной ФДТ. Химиотерапию проводят препаратами таксол + карбоплатин или цисплатин- + этопозид с интервалами между курсами 21 день. За 48-72 ч до начала первого курса химиотерапии выполняют курс эндобронхиальной ФДТ. В качестве фотосенсибилизаторов используют производные хлорина Е6, которые в дозе 50 мг в виде раствора вводят внутривенно в течение 30 мин за 2 ч до предполагаемого облучения. Облучение проводят под местной анестезией во время видеобронхоскопии с применением полупроводникового лазера Лахта-Милон, генерирующего излучение длиной волны 662 нм, что соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора. Через рабочий канал бронхоскопа в бронхиальное дерево вводят кварцевое волокно с диффузором цилиндрического типа длиной 1,0 см, соединенное с источником лазерного излучения. Время облучения рассчитывают в зависимости от протяженности поражения до достижения плотности энергии 150 Дж/см^2 . Мощность лазерного излучения составляет $250\text{-}300 \text{ мВт/см}^2$. Один курс эндобронхиальной ФДТ длится в среднем 12-15 мин. В течение 24 ч после введения фотосенсибилизатора для профилактики кожных ожогов больному рекомендуют светозащитный режим. Перед каждым курсом химиотерапии проводят компьютерную томографию грудной клетки и бронхоскопию для оценки эффекта проводимого лечения. Уменьшение размера опухоли, реканализация крупных бронхов, улучшение вентиляции легочной паренхимы расценивают как положительный эффект неоадьювантного лечения. При необходимости проводят повторный сеанс ФДТ. После последнего курса полихимиотерапии на основании результатов контрольного исследования принимают решение о возможности выполнения операции.

Учитывая обширное местное и регионарное распространение опухоли, для повышения радикализма операций, гибели резидуальных опухолевых клеток, остающихся в операционном поле в краях резекции, проводят интраоперационную ФДТ. После введения больного в наркоз и интубации трахеи начинают внутривенное капельное введение раствора фотосенсибилизатора в дозе 50 мг, длительность инфузии 30 мин.

Параллельно начинают выполнение самого оперативного вмешательства. После удаления легкого или части легкого с опухолью, не ранее чем через 2 ч после начала инфузии фотосенсибилизатора, стерильный световод с диффузором в виде линзы на конце, соединенный с источником лазерного излучения, подводят через торакотомную рану на расстояние 5-7 мм от зоны облучения (культя бронха, участки возможного метастазирования в средостение, край резекции грудной стенки и др.). Физические параметры интраоперационной и эндобронхиальной ФДТ - одинаковы. После завершения сеанса облучения ушивают культю бронха вручную атрауматической иглой.

В дальнейшем оперативное вмешательство завершают по стандартной схеме. Адьювантную терапию ни одному больному не проводят [3].

Мы считаем, что данная методика актуальна для местно-распространенного опухолевого процесса. При этом не подходит для центрального рака с N0, не достигающего, к примеру, до устья нижнедолевого бронха слева на несколько мм, когда бронхопластическая операция зачастую невыполнима, а нижняя лобэктомия с бескультевой обработкой нижнедолевого бронха дает R0, но обладает весьма сомнительной радикальностью, является условно-радикальной. Особенно актуально это у пациентов со значительными функциональными расстройствами, когда выполнение пневмонэктомии связано с высоким риском функциональной непереносимости.

Техническим результатом является разработка способа комбинированного лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств, позволяющего значительно снизить частоту местных рецидивов, увеличить продолжительность общей и безрецидивной выживаемости, при сохранении качества жизни пациентов.

Технический результат достигается тем, что у больных немелкоклеточным раком легкого, с морфологически подтвержденным R0, N0, T1-2, с расстоянием от опухоли до линии резекции не более 3 мм, через 1 месяц после выполненного хирургического вмешательства, проводят 1-й курс фотодинамической терапии по следующей методике: в/в капельно вводят фотосенсибилизатор «фоторан» в дозе 2 мг/кг массы тела на 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин за 3,5 часа до предполагаемого облучения, в течение 24 часов после введения фотосенсибилизатора для профилактики кожных ожогов больному рекомендуют светозащитный режим, для защиты роговицы глаз – солнцезащитные очки, с помощью аппарата Актус, 662 нм, световода с микролинзой, через 3,5 часа после в/в введения фотосенсибилизатора проводят сеанс ФДТ из 4 точек на область зоны шва бронха (при бескультевой обработке) до достижения плотности энергии (Ватт секунды - Ws) 200 Дж/см^2 в каждой точке, при Р лазера 1000 мВт, через 2 месяца после операции - 2-й курс фотодинамической терапии и через 5 месяцев после торакального хирургического вмешательства - 3-й курс фотодинамической терапии; у пациентов с N1 дополнительно проводят 4 курса адьювантной химиотерапии по схемам согласно клиническим рекомендациям - 1-й курс после хирургического вмешательства, 2-й курс между 1 и 2-м курсом фотодинамической терапии, 3 и 4-й курс полихимиотерапии проводят между 2-м и 3-м курсом фотодинамической терапии.

Новизной способа является то, что после выполненного хирургического вмешательства по поводу немелкоклеточного рака легкого, с морфологически подтвержденным R0, N0, T1-2, с расстоянием от опухоли до линии резекции не более 3 мм, проводят в послеоперационном периоде, через 1 месяц после выполненного хирургического вмешательства, 1-ый курс ФДТ, через 2 месяца после операции 2-ой курс ФДТ и через 5 месяцев после торакального хирургического вмешательства – 3-ий курс ФДТ. В случаях N1 мы предлагаем дополнительно проведение 4-х курсов адьювантной ПХТ, 1-й курс – после хирургического вмешательства, 2-й курс – между 1-м и 2-м курсом ФДТ, 3-й и 4-й курс химиотерапии - между 2-м и 3-м курсом ФДТ. Интервал между курсами химиотерапии – стандартный, согласно клиническим рекомендациям.

Фотодинамическая терапия проводится по следующей методике: в/в капельно вводится фотосенсибилизатор «фоторан» в дозе 2 мг/кг массы тела на 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин за 3,5 часа до предполагаемого облучения.

В течение 24 ч после введения фотосенсибилизатора для профилактики кожных ожогов больному рекомендуют светозащитный режим, для защиты роговицы глаз – солнцезащитные очки. С помощью аппарата Актус (662 нм), световода с микролинзой, через 3,5 часа после в/в введения фотосенсибилизатора проводится сеанс ФДТ из 4 точек на зону шва бронха (при бескультевой обработке) до достижения плотности энергии $W_s=200$ Дж/см² (в каждой точке), при Р лазера 1000 мВт. Световод с микролинзой.

Приводим клинический пример применения способа.

Пример 1. Пациентка М., 1977 г.р.

29.07.2020 выполнена расширенная верхняя лобэктомия с бескультевой обработкой верхнедолевого бронха. Г/анализ – аденокарцинома, мтс в л/узел корня легкого, по линии резекции опухоли нет. Молекулярно-генетический анализ – мутаций в гене EGFR не найдено. Учитывая отсечение в/долевого бронха в непосредственной близости от опухоли, больной проведено 3 курса фотодинамической терапии на зону шва верхнедолевого бронха, из 4-х точек, учитывая N1 проведено 4 курса адьювантной ПХТ.

2 года наблюдения после оперативного вмешательства – признаков рецидива опухолевого роста нет.

Пример 2. Пациент Г., 1947 г.р.

18.06.2018 выполнена операция расширенная нижняя билобэктомия справа с бескультевой обработкой промежуточного бронха. Интраоперационно: опухоль нижней доли до 4 см, с переходом на дистальный отдел промежуточного бронха. ФТБС (до операции) – центральный рак нижней доли правого легкого с вовлечением устья нижнедолевого бронха, инфильтрация дистального отдела промежуточного бронха.

Г/анализ: G2 плоскоклеточный рак с тенденцией к ороговению, некрозы. Г/анализ: по линии резекции бронха – хроническое воспаление с плоскоклеточной метаплазией покровного эпителия.

Пациенту в послеоперационном периоде проведено 3 курса фотодинамической терапии на зону шва промежуточного бронха, по предложенной нами методике, из 4-х точек.

4,5 года после операции – без признаков местного рецидива и отдаленного метастазирования.

Данным способом было пролечено 6 пациентов.

Технико-экономическая эффективность способа комбинированного лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств заключается в том, что его применение позволяет значительно снизить частоту местных рецидивов, увеличить продолжительность общей и безрецидивной выживаемости, при сохранении качества жизни пациентов.

Список источников:

1. Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б. Хирургические аспекты ангио- и бронхопластических операций у больных раком легкого пожилого и старческого возраста. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2022. Т. 64. №2. С. 192-199.

2. Колбанов К.И., Рябов А.Б., Пикин О.В., Глушко В.А. Международная классификация TNM и диагноз «Рак легкого». Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2022. Т. 11. №3. С. 65-74.

3. Акопов А.Л., Русанов А.А. и др. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении рака легкого III стадии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013 (3). С. 17-20.

4. Жарков В.В., приступа Д.В., Малькевич В.Т. Фотодинамическая терапия в онкологии. Фотодинамическая терапия рака легкого. Онкологический журнал. 2015. Т.9. №1 (33). С. 84-93.

(57) Формула изобретения

Способ комбинированного лечения больных центральной формой рака легкого после выполнения условно-радикальных хирургических вмешательств, отличающийся тем, что у больных немелкоклеточным раком легкого, с морфологически подтвержденным R0, N0, T1-2, с расстоянием от опухоли до линии резекции не более 3 мм, через 1 месяц после выполненного хирургического вмешательства, проводят 1-й курс фотодинамической терапии- ФДТ по следующей методике: в/в капельно вводят фотосенсибилизатор «фоторан» в дозе 2 мг/кг массы тела на 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин за 3,5 часа до предполагаемого облучения, в течение 24 часов после введения фотосенсибилизатора для профилактики кожных ожогов больному рекомендуют светозащитный режим, для защиты роговицы глаз – солнцезащитные очки, с помощью аппарата Актус, 662 нм, световода с микролинзой, через 3,5 часа после в/в введения фотосенсибилизатора проводят сеанс ФДТ из 4 точек на зону шва бронха при бескультевой обработке до достижения плотности энергии $W_s = 200 \text{ Дж/см}^2$ в каждой точке, при Р лазера 1000 мВт, через 2 месяца после операции - 2-й курс фотодинамической терапии и через 5 месяцев после торакального хирургического вмешательства - 3-й курс фотодинамической терапии; у пациентов с N1 дополнительно проводят 4 курса адьювантной химиотерапии по схемам согласно клиническим рекомендациям - 1-й курс после хирургического вмешательства, 2-й курс между 1 и 2-м курсом фотодинамической терапии, 3 и 4-й курс полихимиотерапии проводят между 2-м и 3-м курсом фотодинамической терапии.