



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61N 5/00 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021118440, 24.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.06.2021

Дата регистрации:
17.03.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.06.2021

(45) Опубликовано: 17.03.2022 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

117452, Москва, Балаклавский пр-кт, 18, к. 2,
кв. 19, ООО "БИОСПЕК", Яковлев Д.В.

(72) Автор(ы):

Яковлев Дмитрий Владимирович (RU),
Фаррахова Дина Салимовна (RU),
Грачев Павел Вячеславович (RU),
Эфендиев Канамат Темботович (RU),
Лощенов Виктор Борисович (RU),
Лощенов Максим Викторович (RU),
Ширяев Артем Анатольевич (RU),
Решетов Игорь Владимирович (RU),
Жемерикин Глеб Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"БИОСПЕК" (RU)

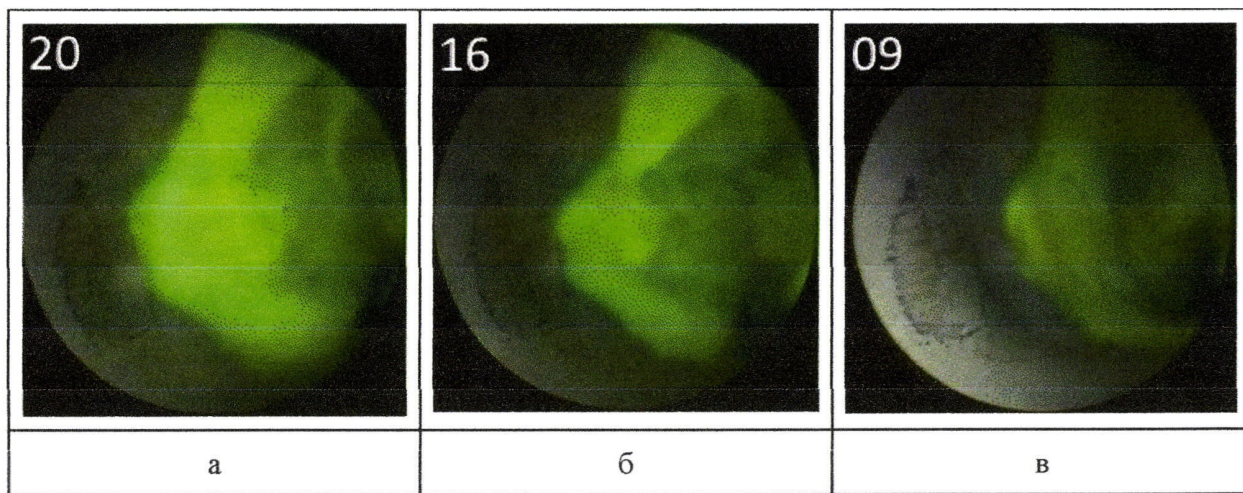
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2314044 C1, 10.01.2008. RU
2736909 C1, 23.11.2020. RU 2552032 C1,
10.06.2015. RU 2695003 C2, 18.07.2019. WO
2017103105 A1, 22.06.2017.

(54) Способ внутривидеотераностики холангиоцеллюлярного рака

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике и может быть использовано для интраоперационной диагностики границ опухолей холангиоцеллюлярного рака желчных протоков с последующей фотодинамической терапией. Предложен способ проведения фототераностики, включающий в себя флуоресцентную диагностику во время фотодинамической терапии холангиоцеллюлярного рака в режиме реального времени, в процессе которого в рамках предоперационной подготовки пациенту внутривенно вводят фотосенсибилизатор на основе Хлорина еб. Интраоперационный видеофлуоресцентный анализ содержания в исследуемых тканях фотосенсибилизатора на основе Хлорина еб осуществляют с помощью светодиодного источника белого света, полупроводникового лазера с длиной волны 660 нм, камерного блока, состоящего из

монохромной видеокамеры, необходимой для регистрации флуоресцентного изображения, и видеокамеры для получения цветного изображения, бимсплиттера для спектрального разделения приходящих на видеокамеры излучений, оптических фильтров, пропускающих флуоресцентное излучение фотосенсибилизатора в длинноволновой области от 675 нм и обладающих нулевой пропускающей способностью в диапазоне, соответствующем генерации полупроводникового лазера с длиной волны генерации 660 нм, оптического жгута. Метод позволяет добиться повышения полноты фотодинамической терапии в режиме реального времени, уменьшения времени ее осуществления и упрощения процесса флуоресцентной диагностики холангиоцеллюлярного рака. 2 з.п. ф-лы, 2 ил.



Фиг. 1

RU 2767264 C1

RU 2767264 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61N 5/00 (2022.02)

(21)(22) Application: **2021118440, 24.06.2021**

(24) Effective date for property rights:
24.06.2021

Registration date:
17.03.2022

Priority:

(22) Date of filing: **24.06.2021**

(45) Date of publication: **17.03.2022** Bull. № 8

Mail address:

**117452, Moskva, Balaklavskij pr-kt, 18, k. 2, kv.
19, OOO "BIOSPEK", Yakovlev D.V.**

(72) Inventor(s):

**Yakovlev Dmitrij Vladimirovich (RU),
Farrakhova Dina Salimovna (RU),
Grachev Pavel Vyacheslavovich (RU),
Efendiev Kanamat Tembotovich (RU),
Loshchenov Viktor Borisovich (RU),
Loshchenov Maksim Viktorovich (RU),
Shiryayev Artem Anatolevich (RU),
Reshetov Igor Vladimirovich (RU),
Zhemerikin Gleb Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"BIOSPEK" (RU)**

(54) **METHOD FOR INTRADUCTAL PHOTOTHERANOSTICS OF CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA**

(57) Abstract:

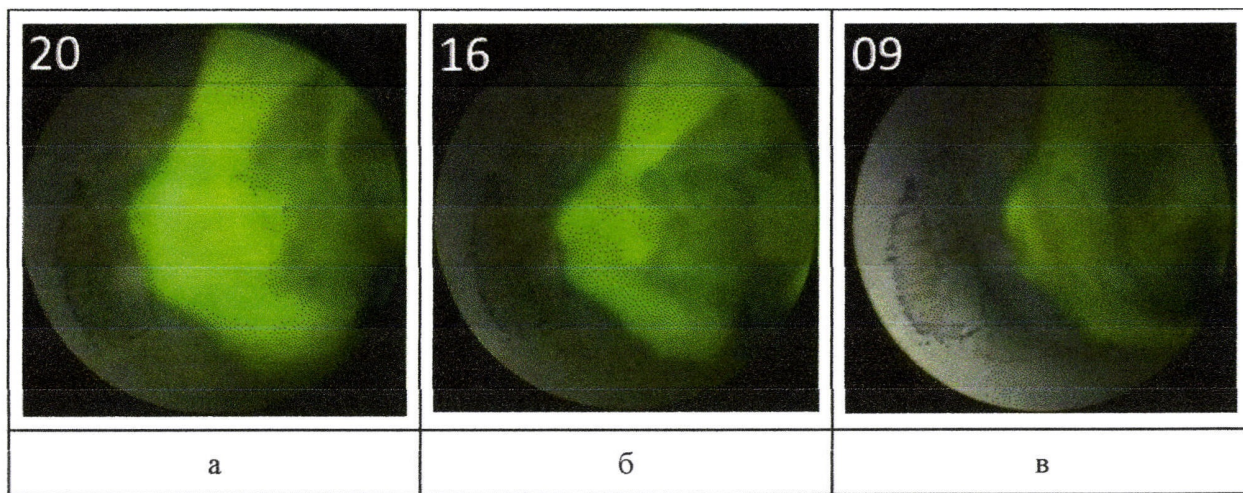
FIELD: medical equipment.

SUBSTANCE: invention relates to medical equipment and can be used for intraoperative diagnosis of the borders of tumors of cholangiocellular carcinoma of the bile ducts, followed by photodynamic therapy. A method for carrying out phototheranostics is proposed, which includes fluorescence diagnostics during photodynamic therapy of cholangiocellular cancer in real time, during which, as part of preoperative preparation, a photosensitizer based on Chlorin e6 is intravenously administered to the patient. Intraoperative video fluorescent analysis of the content of the photosensitizer based on Chlorin e6 in the studied tissues is carried out using a white light LED source, a semiconductor laser with a wavelength of 660 nm, a camera unit consisting of a monochrome video camera

necessary for recording a fluorescent image, and a video camera for obtaining a color image, a bimsplitter for spectral separation of radiation coming to video cameras, optical filters that transmit fluorescent radiation of a photosensitizer in the long-wave region from 675 nm and have zero transmission in the range, corresponding to the generation of a semiconductor laser with a generation wavelength of 660 nm, an optical bundle.

EFFECT: method allows to increase the completeness of photodynamic therapy in real time, reduce the time of its implementation and simplify the process of fluorescent diagnosis of cholangiocellular cancer.

3 cl, 2 dwg



Фиг. 1

RU 2767264 C1

RU 2767264 C1

Область техники

Настоящее изобретение относится к медицине, а именно онкологии, и может быть использовано для интраоперационной диагностики границ и дальнейшей терапии опухолей рака желчных протоков.

5 Уровень техники

Онкологические заболевания желчных протоков в настоящее время являются одной из главных проблем онкологии во всех развитых и многих развивающихся странах мира и одной из основных причин смертности и инвалидности населения. Особую сложность представляет диагностика внутрипротокового злокачественного поражения, так как не всегда удается взять материал для морфологического исследования, поскольку локализация рака, особенно внутривенной части желчного дерева или в области ворот печени, является небезопасной и труднодоступной для биопсии. Кроме того, чрезвычайно важно определить протяженность опухолевой стриктуры с целью адекватного локального противоопухолевого лечения. Актуальность проблемы определения границ холангиоцеллюлярного рака обусловлена тем, что этот вид рака появляется из эпителия желчных протоков и, несмотря на медленный рост, является агрессивным, а также характеризуется метастазированием в регионарные органы и лимфоузлы. Первым симптомом заболевания чаще всего является механическая желтуха, именно из-за которой больные обращаются в стационар. Несмотря на то, что это манифестный симптом, его появление нередко свидетельствует о распространенности опухолевого процесса, когда радикальное лечение выполнить маловероятно. Основными методами лечения в этой ситуации, спасающими жизнь пациента, являются варианты желчеотведения, которые, нередко, являются итогом паллиативного лечения. Сложность применения хирургии в лечении холангиоцеллюлярного рака состоит в том, что опухоль не всегда имеет четкие границы, а гепатобилиарная система человека сложно устроена, за счет чего повышается риск травматизации здоровых тканей. Точную информацию в отношении объема резецирования опухоли можно получить благодаря интраоперационной визуализации. Решение данной проблемы по большей части реализуется четырьмя клинико-инструментальными направлениями: УЗИ-диагностика, компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией с внутривенным контрастированием, виртуальной холангиографией и разной комбинацией приведенных методов [Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. Surg Oncol Clin N Am (2007); 16:343-368.]

К сожалению, данные способы визуализации холангиоцеллюлярного рака не дают возможность проводить исследование тканей интраоперационно и/или не обеспечивают одновременный анализ метаболических и структурных изменений.

Между тем, клинические исследования показали возможность использования различных фотосенсибилизаторов на основе Хлорина еб в качестве опухолевых маркеров, а также в качестве противоопухолевых агентов с последующей фотодинамической терапией холангиоцеллюлярного рака [Yakovlev, D.V., Farrakhova, D.S., Shiryayev, A.A., Efendiev, K.T., Loschenov, M.V., Amirkhanova, L.M., ... & Loschenov, V.B. New approaches to diagnostics and treatment of cholangiocellular cancer based on photonics methods. Frontiers of Optoelectronics, 1-8. (2020)]. Однако, оценка накопления опухолевой тканью фотосенсибилизатора, и оценка его фотобличинга, свидетельствующий о разрушении опухолевых клеток, в данной локализации является сложным процессом. Таким образом, одновременное определение очагов накопления фотосенсибилизатора и оценка его фотобличинга в области исследования позволит повысить эффективность метода фототераностики, включающий проведение флуоресцентной диагностике

холангиоцеллюлярного рака с последующей фотодинамической терапией для разрушения опухолевых клеток.

Поэтому весьма актуальной проблемой является разработка способа проведения внутрипротоковой фототераностики холангиоцеллюлярного рака, заключающийся в оценке фотобличинга фотосенсибилизатора на основе Хлорина еб при помощи видео-флуоресцентной системы в режиме реального времени.

Ближайшим аналогом к предлагаемому изобретению (прототипом) является метод видео-флуоресцентного анализа, описанный в статье "Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive Jaundice", авторы Shiryaev, A.A., Musaev, G.K., Levkin, V.V., Reshetov, I.V., Loshchenov, M.V., Alekseeva, P.M., ... & Loschenov, V.B., опубликована в журнале Photodiagnosis and photodynamic therapy 26, 218-223., (2019). В данной статье предлагается метод флуоресцентной диагностики холангиоцеллюлярного рака до и после фотодинамической терапии с внутривенным введением фотосенсибилизаторов на основе Хлорина еб перед процедурой, в основе которого лежит применение видеофлуоресцентной системы, состоящей из: светодиодного источника белого света, светодиодного лазера с длиной волны генерации 635 нм, камерного блока, состоящего из монохромной видеокамеры, необходимой для регистрации флуоресцентного изображения и видеокамеры для получения цветного изображения, бимсплиттера для спектрального разделения приходящих на видеокамеры излучений, оптического жгута, необходимого для доставки белого света и лазерного излучения, гибкого эндоскопа, необходимого для визуализации операционного поля, для доставки белого света и лазерного излучения, и персонального компьютера со специальным программным обеспечением. Средняя мощность лазерного излучения во время проведения флуоресцентной диагностики составляет 2 мВт, плотность энергии лазерного излучения - 1 Дж/см². Для получения флуоресцентного изображения и навигации в исследуемой области используется гибкий эндоскоп. Полученные таким образом данные позволяют количественно оценить накопление фотосенсибилизатора в области исследования, а также дифференцировать границы патологической ткани. Для проведения сеанса фотодинамической терапии используется полупроводниковый терапевтический лазер с длиной волны генерации 660 нм с мощностью не менее 1,5 Вт и плотностью энергии лазерного излучения 100-150 Дж/см². Доставка лазерного излучения к области облучения обеспечивается оптическим волокном диффузорного типа.

Одним из недостатков данного метода является использование разных лазеров для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии, поскольку после каждого сеанса фотодинамической терапии производится переключение с оптического волокна диффузорного типа на гибкий эндоскоп для регистрации фотобличинга фотосенсибилизатора, что удлиняет время проведения операции. Для процедуры флуоресцентной диагностики применяется низкоинтенсивный полупроводниковый лазер с длиной волны генерации 635 нм, для фотодинамической терапии используется терапевтический полупроводниковый лазер с длиной волны генерации 660 нм. Следующий недостаток заключается в невозможности проводить оценку фотобличинга фотосенсибилизатора в режиме реального времени во время фотодинамической терапии, из-за чего при превышении доставляемой дозы облучения возрастает риск некротизации облучаемой ткани, что ухудшает прогноз выживания пациента, находящегося в процессе операции под действием наркоза. Также у прототипа отсутствует возможность быстро, в момент проведения фотодинамического воздействия на опухолевую ткань, не отвлекаясь от операционного поля, осуществлять подбор дозы облучения на основании

данных флуоресцентной визуализации. Перечисленные недостатки усложняют процедуру фототераностики холангиоцеллюлярного рака.

5 Задачей предлагаемого изобретения является разработка способа фототераностики холангиоцеллюлярного рака при помощи видео-флуоресцентной системы, обеспечивающей оценку фотобличинга фотосенсибилизатора в режиме реального времени при фотодинамической терапии, с целью полноты облучения опухолевой ткани, подбора достаточной плотности мощности лазерного излучения для полного фотобличинга фотосенсибилизатора и сокращения длительности проведения пациента под наркозом.

10 Поставленная задача решается способом видео-флуоресцентной фототераностики холангиоцеллюлярного рака, включающим в себя предоперационное внутривенное введение пациенту раствора фотосенсибилизаторов на основе Хлорина еб и интраоперационной фототераностики опухолевых тканей, накопивших фотосенсибилизатор в режиме реального времени. Предложенный способ реализуют с использованием видео-флуоресцентной системы состоящей из светодиодного источника
15 белого света, полупроводникового лазера с длиной волны генерации 660 нм, камерного блока, состоящего из монохромной видеокамеры, необходимой для регистрации флуоресцентного изображения и видеокамеры для получения цветного изображения, бимсплиттера для спектрального разделения приходящих на видеокамеры излучений, оптических фильтров, пропускающих флуоресцентное излучение фотосенсибилизатора
20 в длинноволновой области от 675 нм и обладающих нулевой пропускающей способностью в диапазоне, соответствующим генерации полупроводниковому лазеру с длиной волны генерации 660 нм, оптического жгута, необходимого для доставки белого света, гибкого эндоскопа с инструментальным каналом, необходимым для
25 визуализации операционного поля при помощи белого света и персонального компьютера со специальным программным обеспечением.

Задача также решается тем, что при проведении фототераностики холангиоцеллюлярного рака используется гибкий эндоскоп с инструментальным каналом, обеспечивающий доставку лазерного излучения при помощи оптического
30 волокна.

Задача также решается тем, что оценка фотобличинга фотосенсибилизатора осуществляется при помощи расчета индекса флуоресценции, показывающий относительную интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора, накопленного в опухолевой ткани.

35 Техническим результатом, обеспечиваемым приведенной совокупностью отличий, является полнота процедуры терапевтического воздействия, возможность более быстрого и достоверного получения данных о фотобличинге фотосенсибилизатора в режиме реального времени из одной и той же зоны исследования за счет исключения необходимости проведения оценки фотобличинга фотосенсибилизатора после каждой
40 процедуры фотодинамической терапии, а также более надежный безрецидивный эффект.

В соответствии с изобретением, в рамках предоперационной подготовки необходимо провести внутривенную инъекцию в организм пациента раствора фотосенсибилизатора на основе Хлорина еб за время, указанное в инструкции к применению компанией-производителем того или иного препарата, до начала фототераностики опухоли.

45 Предлагаемый способ заключается во введении гибкого эндоскопа с инструментальным каналом в желчные протоки под рентген-контролем в интересующую область. Для проведения флуоресцентной диагностики, с целью определения границ распространенности холангиоцеллюлярного рака включается источник белого света

и лазерный источник с длиной волны генерации 660 нм с плотностью мощности 3-5 мВт/см², излучение которых доставляется с помощью оптического волокна, вставленного в инструментальный канал эндоскопа. Диффузно отраженный свет собирается эндоскопом и попадает в камерный блок. В нем он разделяется при помощи бимсплиттера и попадает на регистрирующие камеры. Для осмотра и диагностики исследуемого участка в видимом диапазоне спектра, в программном обеспечении переключают в режим отображения изображения с цветной камеры. Для регистрации флуоресценции Хлорина еб в опухолевой ткани в программном обеспечении переключают в режим отображения изображения с монохромной камеры. На нем области накопления фотосенсибилизатора подсвечиваются белым светом. При этом для флуоресцентной навигации, при помощи программного обеспечения, возможно формирование на экране монитора дополненного изображения, которое получается накладыванием флуоресцентного изображения на цветное для наглядности представления распределения интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора в исследуемой биологической ткани. Тогда области накопления фотосенсибилизатора подсвечиваются цветом, задаваемым пользователем, по умолчанию зеленым, как наиболее контрастным по отношению к тканям человека. После определения локализации холангиоцеллюлярного рака в желчном протоке, мощность лазерного излучения с длиной волны генерации 660 нм повышается до 1,5 Вт, что обеспечивает фотодинамическую терапию. На мониторе отслеживается фотобличинг фотосенсибилизатора на основе Хлорина еб по индексу флуоресценции, генерируемым программным обеспечением и показывающий относительную интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора. Индекс флуоресценции рассчитывается за счет цифровой обработки изображения с цветной видеокамеры путем усиления красной составляющей спектра RGB канала, и блок вывода получаемых видеоданных и численного значения интенсивности флуоресцентного сигнала исследуемого участка опухолевой ткани. Изобретение иллюстрируется следующими рисунками.

На Фиг. 1 приведены изображения для пациента А: под пунктом а - изображение опухоли в режиме наложения до проведения фотодинамической терапии; б - изображение опухоли в режиме наложения во время проведения фотодинамической терапии; в - изображение опухоли в режиме наложения после проведения фотодинамической терапии.

На Фиг. 2 приведены холангиограммы для пациента А: под пунктом а - до процедуры лечения, стрелки указывают на полную блокаду контрастирования левого долевого протока, б - после проведенного лечения, стрелка указывает на реканализацию левого долевого протока.

Клинические исследования предлагаемого метода фототераностики холангиоцеллюлярного рака проводились в Институте кластерной онкологии имени Л.Л. Левшина, на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработка оборудования для предлагаемого способа проводилась на базе Института Общей Физики им. А.М. Прохорова Российской Академии Наук.

Нижеприведенный пример иллюстрируют предлагаемое изобретение.

Пример. Пациент А, 61 года, (окончательный диагноз - С22.0 Опухоль Клацкина, Т3N×M0, Bismuth-Corlette II). За 3 часа до проведения процедуры пациенту внутривенно был введен фотосенсибилизатор Фотолон с концентрацией 1,2 мг/кг веса пациента. Далее под внутривенным наркозом проводили чрескожную холангиографию через ранее установленную холангиостому для оценки состояния желчных протоков. После чего была выполнена внутрипротоковая видео-флуоресцентная диагностика

опухолевого образования ложа опухоли. После оценки накопления опухолевого маркера, больному проводили фототераностическую опухолевого стриктуры (см. интраоперационные фотографии на фиг. 1). На фиг. 1. представлены изображения в разное время в момент проведения фототераностической. Интраоперационная фотография (а) демонстрирует накопление фотосенсибилизатора до процедуры фототераностической (индексы в левом верхнем углу), (б) и (в) показывают интенсивности флуоресценции опухолевого маркера через 3 и через 6 минут соответственно от начала процедуры (индекс в левом верхнем углу). Доза облучения составляла 100 Дж/см^2 . По достижению индексов флуоресценции опухолевой ткани, после фотодинамической терапии, соответствующей здоровой ткани основной этап операции заканчивался. Через определенное время пациенту проводилась контрольная чрескожная холангиография с контрастирующим агентом с целью подтверждения эффективности фототераностической. На фиг. 2. представлены холангиограммы пациента (а) - до процедуры лечения, стрелки указывают на полную блокаду контрастирования левого долевого протока, (б) - после проведенного лечения, стрелка указывает на реканализацию левого долевого протока.

Заявляемый способ основан на фактическом материале, полученном авторами при анализе 43 пациентов с различными видами холангиоцеллюлярного рака. У четырнадцати пациентов был диагностирован рак внепеченочных желчных протоков (согласно МКБ-10: C24); У 29 больных рак внутрипеченочных желчных протоков (согласно МКБ-10: C22.1).

Таким образом, предлагаемый способ решает задачи повышения эффективности проводимой интраоперационной фототераностической холангиоцеллюлярного рака, упрощения процесса и уменьшения времени ее проведения, а также более надежный безрецидивный эффект.

(57) Формула изобретения

1. Способ видеофлуоресцентной фототераностической холангиоцеллюлярного рака, включающий предоперационное внутривенное введение пациенту раствора фотосенсибилизаторов на основе Хлорина Еб, интраоперационную флуоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию опухолевых тканей, накопивших фотосенсибилизатор, отличающийся тем, что способ реализуют в режиме реального времени с использованием видеофлуоресцентной системы, состоящей из светодиодного источника белого света, полупроводникового лазера с длиной волны генерации 660 нм, камерного блока, состоящего из монохромной видеокамеры, необходимой для регистрации флуоресцентного изображения, и видеокамеры для получения цветного изображения, бимсплиттера для спектрального разделения приходящих на видеокамеры излучений, оптических фильтров, пропускающих флуоресцентное излучение фотосенсибилизатора в длинноволновой области от 675 нм и обладающих нулевой пропускающей способностью в диапазоне, соответствующем генерации полупроводникового лазера с длиной волны генерации 660 нм, оптического жгута, необходимого для доставки белого света, гибкого эндоскопа с инструментальным каналом, необходимым для визуализации операционного поля при помощи белого света, и персонального компьютера.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что при проведении фототераностической холангиоцеллюлярного рака используется гибкий эндоскоп с инструментальным каналом, обеспечивающий доставку лазерного излучения при помощи оптического волокна.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что оценка фотобличинга фотосенсибилизатора

осуществляется при помощи расчета индекса флуоресценции, показывающего относительную интенсивность флуоресценции фотосенсибилизатора, накопленного в опухолевой ткани.

5

10

15

20

25

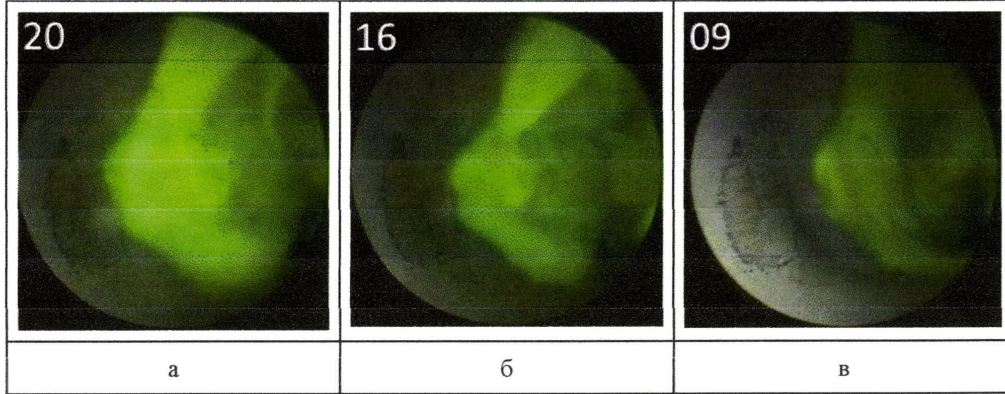
30

35

40

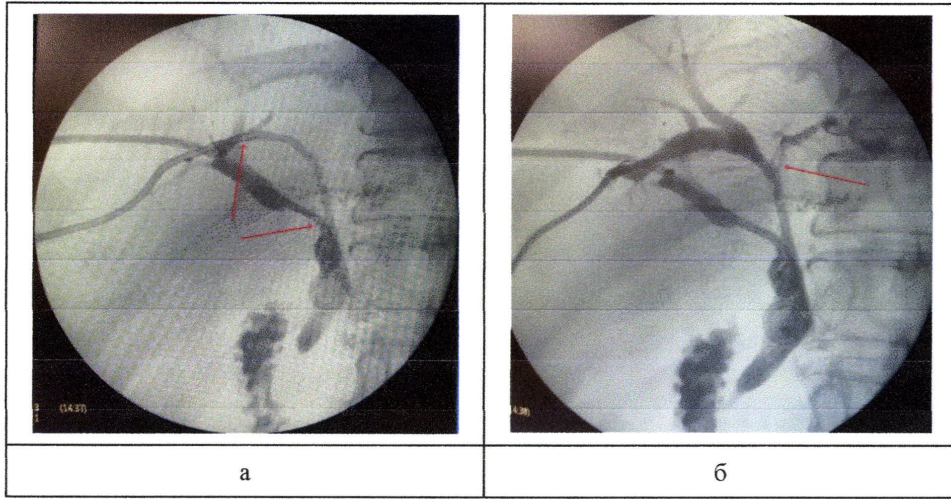
45

1



Фиг. 1

2



Фиг. 2