



(51) МПК
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61N 5/067 (2021.08); A61K 31/282 (2021.08); A61K 31/7068 (2021.08); A61P 35/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2020110860, 13.03.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2020

Дата регистрации:
15.09.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 13.03.2020

(43) Дата публикации заявки: 14.09.2021 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 15.09.2021 Бюл. № 26

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Тилеубергенов Инхат Ибрагимович (RU),
Гранов Дмитрий Анатольевич (RU),
Шералиев Аслан Рахимджонович (RU),
Жуйков Владимир Николаевич (RU),
Галбаров Артур Чарькулыевич (RU),
Поликарпов Алексей Александрович (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.
академика А.М. Гранова" Минздрава России
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2231991 C2, 10.07.2004. RU
2314044 C1, 10.01.2008. WO 2008/097824,
14.08.2008. ФРАНЦЕВ Д.Ю. и др. Лечение
гилюсной холангиокарциномы // Сибирский
онкологический журнал. 2019(1), с. 103-115.
LEE T.Y. et al., Photodynamic therapy prolongs
metal stent patency in patients with unresectable
hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol.
2012 Oct (см. прод.)

(54) Способ лечения нерезектабельной гилюсной холангиокарциномы

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано при лечении нерезектабельной гилюсной холангиокарциномы. Способ включает отбор пациентов по типу Bismuth-Corlett IV или IIIa, или IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур, проведение системной химиотерапии, хирургического стадирования и трансплантации печени. Дополнительно больному перед

проведением системной химиотерапии осуществляют прицельную внутрипротоковую фотодинамическую терапию и не ранее чем через 3 дня трансартериальную химиотерапию однократно препаратами цисплатин в количестве 25 мг/м² и гемцитабин в количестве 1000 мг/м². Системную химиотерапию осуществляют не ранее чем через 7 дней после трансартериальной химиотерапии в тех же режимах однократно,

повторяя ее не ранее чем через 21 день. Указанное лечение повторно проводят через 18 дней в тех же режимах не менее 3 раз до хирургического стадирования, с продолжением лечения до трансплантации печени. Использование изобретения позволяет снизить общее токсическое действие на организм пациента, приостановить опухолевый рост за счет использования в схеме

лечения фотодинамической терапии и трансартериальной химиотерапии, а также провести лечение гиллюсной холангиокарциномы пациентам, которым ранее невозможно было выполнить радикальное вмешательство путем резекции печени и внепеченочных желчных протоков, улучшить результаты трансплантации печени у данной категории пациентов. 1 пр.

(56) (продолжение):
21; 18 (39): 5589-94, реферат.

R U 2 7 5 5 3 2 9 C 2

R U 2 7 5 5 3 2 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61N 5/067 (2021.08); A61K 31/282 (2021.08); A61K 31/7068 (2021.08); A61P 35/00 (2021.08)(21)(22) Application: **2020110860, 13.03.2020**(24) Effective date for property rights:
13.03.2020Registration date:
15.09.2021

Priority:

(22) Date of filing: **13.03.2020**(43) Application published: **14.09.2021 Bull. № 26**(45) Date of publication: **15.09.2021 Bull. № 26**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Tileubergenov Inkhat Ibragimovich (RU),
Granov Dmitrij Anatolevich (RU),
Sheraliev Aslan Rakhimdzhonovich (RU),
Zhujkov Vladimir Nikolaevich (RU),
Gapbarov Artur Charykulyevich (RU),
Polikarpov Aleksej Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE
BYUDZHETNOE UCHREZHDENIE
"ROSSIJSKIJ NAUCHNYJ TSENTR
RADIOLOGII I KHIRURGICHESKIKH
TEKHOLOGIJ IMENI AKADEMIKA A.M.
GRANOVA" MINISTERSTVA
ZDRAVOOKHRANENIYA ROSSIJSKOJ
FEDERATSII /FGBU "RNTSRKHT im.
akademika A.M. Granova" Minzdrava Rossii
(RU)**

(54) METHOD FOR THE TREATMENT OF UNRESECTABLE HYLUS CHOLANGIOCARCINOMA

(57) Abstract:

FIELD: medicine; oncology.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to oncology; it can be used in the treatment of unresectable hylus cholangiocarcinoma. A method includes selecting patients by Bismuth-Corlett IV or IIIa, or IIIb type with contralateral damage to vascular structures, conducting systemic chemotherapy, surgical staging and liver transplantation. Additionally, a patient is subjected to targeted intra-flow photodynamic therapy before systemic chemotherapy and, no earlier than 3 days later, transarterial chemotherapy once with cisplatin in the amount of 25 mg/m² and gemcitabine in the amount of 1000 mg/m². Systemic chemotherapy is carried out no earlier than 7 days after transarterial

chemotherapy in the same regimens once, repeating it no earlier than 21 days later. The specified treatment is repeated after 18 days in the same regimens at least 3 times before surgical staging, with the continuation of treatment until liver transplantation.

EFFECT: use of the invention makes it possible to reduce the overall toxic effect on the patient's body, to stop tumor growth by using photodynamic therapy and transarterial chemotherapy in the treatment regimen, as well as to treat hylus cholangiocarcinoma in patients who previously could not be performed with radical intervention by resection of the liver and extrahepatic bile ducts, to improve results of liver transplantation in this category of patients.

1 cl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, точнее к хирургии и онкологии, и может найти применение в качестве лечения опухолей желчных протоков.

Холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) является редкой формой рака и составляет 2-3% от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Среди первичных злокачественных опухолей печени глиосная холангиокарцинома занимает второе место. В настоящее время наметилась отчетливая тенденция роста числа больных проксимальных желчных протоков, и в связи с неутешительными отдаленными результатами хирургического лечения этот тип является одной из ведущих причин летальности от первичных гепатобилиарных опухолей.

Глиосная холангиокарцинома (ГХК) относится к группе опухолей гепатобилиарной системы, развивающихся из эпителия желчных протоков и характеризующихся высокой смертностью и низкой эффективностью стандартных методов хирургического и консервативного лечения. По данным ряда авторов опухоль составляет около 70% всех опухолей билиарного дерева.

По имеющимся данным, абсолютное число впервые установленных диагнозов рака печени и внутрипеченочных протоков за 2017 год составило 5092 у мужчин и 3704 у женщин, а рака желчного пузыря и внепеченочных протоков - 1382 у мужчин и 2514 у женщин. Среднегодовой темп прироста заболеваемости на 100 тысяч населения за 2017 год составил 5,99% для опухолей печени и внутрипеченочной холангиокарциномы и 2,65% для рака желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков [Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность), Москва 2018, стр. 13-17].

На сегодняшний день существуют различные методы лечения ГХК.

Стандартом лечения резектабельной ГХК является хирургическое вмешательство в объеме резекции печени. Однако, по данным ряда исследований, резектабельность при глиосной холангиокарциноме составляет около 30-50%, 5-летняя выживаемость при условии выполнения R0 резекции составляет не более 30-40%, при этом частота рецидивов в течение 5 лет достигает 70% [Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014 Feb; 3 (1): 18-34. Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations. *Cir Esp.* 2015 Nov; 93 (9): 552-60. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection. *J Am Coll Surg.* 2015 Dec; 221 (6): 1041-9].

Кроме того, в 50% случаев после радикального хирургического вмешательства возникает местный рецидив, а в 30-40% случаев отдаленное метастазирование опухоли. Высокая частота положительного хирургического края обусловлена отсутствием детального понимания о распространенности процесса ввиду протяженного, преимущественно проксимального перидуктального роста опухоли при макроскопически не измененной стенке желчных протоков. Что касается отдаленных результатов резекции печени при воротных локализациях - пятилетняя выживаемость пациентов при них составляет 5-15%.

Таким образом, следует признать, что в настоящий момент резекция считается предпочтительным вариантом лечения при технической возможности ее выполнения, однако, она показана и осуществима лишь для узкой группы пациентов, а онкологические результаты хоть и являются лучшими из имеющихся, зачастую, не позволяют говорить о 5-летней выживаемости более 30%. Как правило, заболевание диагностируется при появлении механической желтухи, ахолического стула и темной мочи, что уже сопровождается зудом, холангитом, формированием холангиогенных абсцессов и потерей массы тела.

Учитывая такие особенности течения ГХК, основная масса пациентов на момент обращения уже имеет нерезектабельные формы Bismuth-Corlett тип IV, IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены) и соответствует TNM T4N0M0 IIIС стадии. Такая форма распространения опухоли не позволяет выполнить радикальное оперативное вмешательство (резекция печени в различных объемах).

При этом данная категория пациентов может быть включена в разработанную схему лечения при соответствии определенным критериям. Это пациенты:

- 1) с диагнозом внепеченочная холангиокарцинома (опухоль Клацкина) соответствующая IV типу по классификации Bismuth-Corlett тип IV, IIIa, IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур (ветвь печеночной артерии или воротной вены) и соответствует TNM T4N0M0 IIIС стадии, и T4N0M0 IIIС стадия по классификации TNM;
- 2) локализация опухоли должна быть выше пузырного протока с диаметром не более 5 см;
- 3) ранее не выполнялась оперативное вмешательство: резекция и трансперитонеальная биопсия опухоли;
- 4) выполнено дренирование желчных протоков;
- 5) выполнено цитологические и гистологическое исследование;
- 6) статус пациента по ECOG не больше 2;
- 7) пациент без острого холангита;
- 8) уровень общего билирубина не выше 80 мкмоль/л;
- 9) пациент без значимых сопутствующих заболеваний позволяющие проводить химиотерапию и критериям включения трансплантации печени;
- 10) отсутствие признаков системной воспалительной реакции.

Такие нерезектабельные формы холангиокарциномы как в РФ, так и в большинстве стран мира лечатся исключительно паллиативными методами. Для проведения радикального лечения данной категории пациентов требуется мультидисциплинарный подход, что возможно обеспечить только в специализированных центрах.

На протяжении длительного времени занимаясь профессионально лечением таких опухолей, а также трансплантацией печени, мы пришли к выводу, что подобная категория пациентов (нерезектабельные формы Bismuth-Corlett тип IV и соответствует TNM T4N0M0 IIIС стадии) при мультидисциплинарном подходе, что подразумевает под собой комбинацию различных методов лечения, позволяет выполнить радикальное оперативное вмешательство (трансплантация печени).

В случае технически нерезектабельной ГХК лечение является паллиативным, а его результаты и прогноз мало отличается от таковых при диссеминированном процессе и, как правило, обусловлены быстро прогрессирующей билиарной обструкцией. Первостепенной задачей в курации таких пациентов является билиарная декомпрессия с целью купирования явлений механической желтухи и гнойного холангита. Задачами паллиативной терапии являются облегчение симптомов, обусловленных опухолевым ростом, и улучшение качества жизни.

В настоящий момент методом выбора билиарной декомпрессии для данной категории пациентов является чрескожно-чреспеченочная холангиостомия ввиду неосуществимости ретроградного дренирования более чем в половине случаев при стриктурах проксимальных внепеченочных желчных протоков.

Стандартом противоопухолевого лечения нерезектабельной ГХК, как и для любой формы неоперабельного местнораспространенного или метастатического

холангиоцеллюлярного рака согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям является системная полихимиотерапия по схеме GemCis (гемцитабин/цисплатин) или GemCap (гемцитабин/капецитабин), а также проведение стереотаксической прецизионной конформной химиолучевой терапией с фторпиримидинами [NCCN Guidelines 2019, RUSSCO 2017] либо иные варианты химиотерапии и лучевой терапии в зависимости от соматического статуса пациента, токсичности, индивидуальной непереносимости, развивающихся осложнений.

При этом согласно объединенной статистике эффективности данных методов лечения всех неоперабельных злокачественных новообразований билиарных структур медиана общей выживаемости составляет 8-10 месяцев [Бредер В.В. Рак желчевыводящей системы. Практическая онкология. 2012; 13 (4): 269-275]. Одни из лучших результатов, достигнутых применением химиолучевой терапии демонстрируют 4-летнюю выживаемость 30% [Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma Results of a five year experience.].

Относительно новым прогрессивным способом лечения нерезектабельной ГХК является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ), основанная на фото динамическом эффекте, впервые открытом О. Раабом в 1900 г. Методика включает внутривенное введение фотосенсибилизирующего препарата, селективно накапливающегося в опухолевой ткани и последующую его активацию пучком света определенной длины волны через тонкую трубку-излучатель, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели опухолевых клеток. Эффективность ФДТ в сочетании с билиарной декомпрессией подтверждается многочисленными исследованиями, в некоторых из которых разница в продолжительности жизни была пятикратной [Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. Gastroenterology. 2003; 125 (5): 1355-1363. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. Am J Gastroenterol. 2005; 100 (11): 2426-30. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol. 2012 Oct 21; 18 (39): 5589-94. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. Photochem Photobiol Sci. 2013; 12: 1065-1073]. Наличие чрескожно-чреспеченочных дренажей в билиарном дереве у пациентов с ГХК после выполненной декомпрессии подразумевает относительную простоту доставки излучателя к зоне поражения и возможность многократного повторения процедуры. С такими наиболее частыми осложнениями, как холангит (холангиогенный сепсис) (в трети случаев) и фототоксическая реакция (около 10%) помогают справиться своевременная антибактериальная терапия согласно чувствительности флоры и правильный световой режим, включающий минимальную инсоляцию и ношение солнцезащитных очков.

Известно, что на сегодняшний день, единственно возможным способом достижения радикальности лечения для данной категории пациентов является трансплантация печени, как способ, позволяющий полностью удалить опухоль даже при поражении сосудистых структур ворот печени. Но данная операция показана не всем пациентам с нерезектабельными формами ГХ, в связи с распространением заболевания на момент обращения в лечебное учреждение. Основное заболевание уже сопряжено с развитием осложнений, таких как механическая желтуха с развитием холангита и системно-воспалительные реакции.

Использование лечебной опции в виде трансплантации печени для пациентов с ГХК предпринималось с 1980 г., и, несмотря на явное разумное теоретическое преимущество

в возможности полного удаления пораженного органа с достижением свободного от опухоли края резекции, результаты оставляли желать лучшего. Клиники, выполнявшие трансплантацию при ГХК, сообщали о 3-летней выживаемости около 30% [Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg 2004; 239: 265]. На основании этого мировое медицинское сообщество пришло к выводу, что одна только большая радикальность операции за счет гепатэктомии реципиента не может заметно улучшить долгосрочные результаты. Более того, проводимая после операции иммуносупрессия существенно увеличивает риск опухолевого прогрессирования и часто приводит к быстрой гибели пациента. Несмотря на неудовлетворительные результаты, когорта пациентов с отрицательными краями и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах имела гораздо лучшие показатели выживаемости. Кроме того, небольшая группа пациентов в клинике Мейо, получавших только химиолучевую терапию без последующего хирургического лечения имела 22% 5-летнюю выживаемость [Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:929].

Неудовлетворительные результаты стандартных методов лечения ГХК явились триггером активного развития комбинированных методов. Основываясь на полученной информации о подобной эффективности химиолучевой терапии для ГХК и знаниях о том, что развитие заболевания обычно связано с локальным рецидивом, а не с отдаленными метастазами [Patterns of initial disease recurrence after resections. Cancer 2003], команда трансплантологов штата Небраска впервые разработала стратегию неoadьювантной брахитерапии в высоких дозах в комбинации с химиотерапией 5-фторурацилом (5-ФУ) с последующей трансплантацией печени [Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Charles 2010 - 25]. Хотя были значительные осложнения, связанные с применением брахитерапии в высоких дозах, ранние результаты были многообещающими в отношении развития местных рецидивов. В последующем клиника Мейо приняла эту концепцию, разработав аналогичный протокол неoadьювантной терапии с последующей трансплантацией печени в 1993 году. Протокол объединил преимущества лучевой терапии, химиотерапии, трансплантации печени и соответствующего отбора пациентов с локализованной, неоперабельной ГХК.

Предварительные результаты для 11 пациентов, о которых сообщалось в 2000 году, были обнадеживающими [Liver transplantation for cholangiocarcinoma. 2010. 26], а обновление в 2004 году сообщило о 82% 5-летней выживаемости у 28 пациентов. Таким образом, мы пришли к выводу, что для проведения такого радикального метода лечения, как трансплантация печени у пациентов с нерезектабельными формами ГХК с целью улучшения отдаленных результатов лечения и увеличения безрецидивной выживаемости необходимо проведение комплексного комбинированного лечения.

Способ «Протокол лечения нерезектабельной опухоли Клацкина по протоколу Клиники Мейо», описанный в Liver transplantation for cholangiocarcinoma // Transplant International, 2010, Т. 23. - №.7. - С. 692-697, на наш взгляд, является наиболее близким к предлагаемому и взят нами в качестве прототипа.

Данный способ предполагает тщательный отбор пациентов с ГХК, считающейся анатомически неоперабельной опытным гепатобилиарным хирургом. Критерии анатомической неоперабельности включают двустороннее поражение сегментарных желчных протоков, инвазию воротной вены, одностороннее поражение сегментарных желчных протоков с контралатеральной инвазией сосудистых структур и атрофию одной из долей печени с контралатеральным поражением сегментарных желчных протоков или инвазией сосудистых структур. Инвазия опухолью сосудов ворот печени не является противопоказанием к трансплантации. Согласно критериям включения

размер опухоли, должен быть не более 3 см. По данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, КТ или магниторезонансной томографии (МРТ) брюшной полости должны быть исключены внутри- или внепеченочные метастазы. Способ исключает пациентов с внутripеченочной холангиокарциномой или поражением желчного пузыря.

5 Ранее выполненное хирургическое вмешательство, чрескожная или эндоскопическая ультразвуковая трансперитонеальная биопсия, как было установлено, повышают риск диссеминации опухолевых клеток по брюшине и в настоящее время считаются абсолютными противопоказаниями к трансплантации. Кандидаты не должны были получать никакого специфического противоопухолевого лечения перед проведением

10 неoadьювантной терапии, и у них не должно быть активных инфекций или заболеваний, которые бы препятствовали либо неoadьювантной терапии, либо трансплантации печени. Всем кандидатам на трансплантацию согласно данному способу выполняют ревизию брюшной полости и хирургическое стадирование. Это производится, когда пациенты находятся в верхней части листа ожидания для трансплантации печени от

15 умершего донора или за день до трансплантации живого донора. Ревизия включает в себя тщательное исследование брюшной полости и оценку области ворот печени. По крайней мере, один лимфатический узел вдоль собственной печеночной артерии и другой вдоль общего желчного протока иссекают, даже если региональные узлы кажутся нормальными. Печень тщательно пальпируют для выявления внутripеченочных

20 метастазов, которые, возможно, остались незамеченными в предоперационных исследованиях.

Неoadьювантная терапия нацелена на первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы, проводится в режиме дистанционной лучевой терапии 1,5 Гр два

25 раза в день до общей дозы 45 Гр. Внутripротоковая брахитерапия проводится транскатетерным облучением иридием через 2 недели после завершения лучевой терапии. 20 Гр доставляется на радиус 1 см в течение примерно 20-25 ч через эндоскопически

либо чрескожно-чреспеченочный желчный дренаж. Также во время лучевой терапии пациенты получают 5-ФУ, а в последующем капецитабин непосредственно до момента трансплантации.

30 Принимая во внимание эффективность лечения ГХК по протоколу Клиники Мейо, следует отметить, что данная методика не лишена ряда недостатков.

Так, выполнение лучевой и внутripротоковой брахитерапии нередко сопровождается сосудистыми осложнениями, что, на наш взгляд, объясняется выраженным разрастанием соединительной ткани и формированием грубых рубцовых структур в

35 гепатодуоденальной связке. Это не может не влиять на интраоперационную прецизионность диссекции анатомических структур и формирования анастомозов, что существенно затрудняет выполнение сосудистой реконструкции во время проведения трансплантации печени.

Кроме того, осуществляемая в прототипе системная химиотерапия является

40 достаточно токсичной. При этом многократное выполнение ее еще более повышает токсичность.

Технический результат настоящего изобретения состоит в снижении токсичности за счет дополнительного использования в схеме лечения фотодинамической терапии и

трансартериальной химиотерапии.

45 Этот результат достигается тем, что в известном способе лечения нерезектабельной гилусной холангиокарциномы, включающим отбор пациентов по типу Bismuth-Corlett IV или IIIa, или IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур, проведение системной химиотерапии, хирургического стадирования и трансплантации печени,

согласно изобретению, дополнительно больному перед проведением системной химиотерапии осуществляют прицельную внутрипротоковую фотодинамическую терапию и не ранее чем через 3 дня трансартериальную химиотерапию однократно препаратами цисплатин в количестве 25 мг/м^2 и гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 , а системную химиотерапию осуществляют не ранее чем через 7 дней после трансартериальной химиотерапии в тех же режимах однократно, повторяя ее не ранее чем через 21 день, и такое лечение проводят каждые 18 дней не менее 3 раз до хирургического стадирования, с продолжением лечения до трансплантации печени.

Выполнение фотодинамической терапии (ФДТ) широко известно в клинической медицине. Это позволяет селективно накопить в опухолевой ткани фотосенсибилизатор, с последующей его активацией светом при помощи световода с цилиндрическим диффузором, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели опухолевой клетки. Однако, использование ФДТ в предлагаемых нами режимах и в комбинации с трансартериальной и системной химиотерапией не является очевидным для получения того клинического результата, который достигнут нами.

Осуществление трансартериальной химиотерапии препаратами цисплатин в количестве 25 мг/м^2 и гемцитабин в количестве 1000 мг/м^2 , позволяет создать высокую концентрацию химиопрепарата в ограниченной анатомической области, следовательно, увеличивается цитостатический эффект и снижается системное токсическое влияние на организм пациента. Это особенно важно для данной категории пациентов. А выполнение ее не ранее чем через 3 дня после ФДТ исключает осложнения, которые могут препятствовать дальнейшему лечению (холангит, холангиогенный сепсис).

Проведение в тех же режимах и с использованием подобранных нами химиопрепаратов для проведения системной химиотерапии позволяет воздействовать непосредственно на саму опухоль, а также снизить риски отдаленного метастазирования. А проведение ее через 7 дней после трансартериальной химиотерапии и повторение ее не ранее чем через 21 день позволяет снизить токсическое влияние химиопрепаратов на организм и восстановить гемопозитический росток.

Повторение такого лечения каждые 18 дней и не менее 3 раз до хирургического стадирования обеспечивает развитие лечебного патоморфоза вследствие ФДТ, а также снижает токсическое воздействие на организм системной химиотерапии путем чередования ее с трансартериальной.

Ввиду того, что опухоль носит выраженный злокачественный характер, проведение предлагаемого нами способа лечения не менее 3 раз и до трансплантации печени позволяет приостановить опухолевый рост и достигнуть значимого клинического эффекта в виде снижения болевого синдрома, купирования признаков механической желтухи и нормализовать клинические и биохимические показатели крови.

Все это создает благоприятные условия для последующего выполнения трансплантации печени.

Наш многолетний опыт показывает, что предлагаемый нами способ лечения с последующей трансплантацией печени позволяет значимо улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения ГХК и увеличить безрецидивный период и общую выживаемость.

Сущность способа поясняется примерами.

Пример 1.

Пациент Б., 49 лет,

Из анамнеза: с июня 2014 г. стал отмечать иктеричность кожи и слизистых. В амбулаторном порядке 09.06.2014 г. обратился на консультацию в клинику ФГБУ

«РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова».

По данным ультразвукового исследования брюшной полости обнаружено очаговое образование в области ворот печени. Выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография в августе 2014 г.: в воротах печени новообразование 5
5 неправильной формы размерами 55x15 мм, распространялось по ходу общего печеночного протока выше области слияния с пузырным протоком до области конfluence и распространением на правый и левый долевые. Уровень онкомаркера Ca19-9 в крови 1500 МЕ/мл.

По данным компьютерной томографии от августа 2014 г. в воротах печени по ходу 10
10 общего печеночного протока образование размерами 57x14 мм, неравномерно накапливающее контраст. Новообразование располагается в области ворот печени, прорастает и комприметировало правую ветвь воротной вены. Отмечались увеличенные лимфоузлы в области чревного ствола, ворот печени. Таким образом, установлен 15
15 предварительный диагноз: Гилусная холангиокарцинома T4N0M0. Стадия IV. Bismuth-Corlett IV.

В сентябре 2014 г. пациент госпитализирован в клинику РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова, где было выполнено наружно-внутреннее дренирование правого долевого протока, общего печеночного протока, общего желчного протока, произведена биопсия 20
20 опухоли, чрескожная установка внутренних стентов 10.09.2014 г. По данным гистологического заключения, дополненного иммуногистохимическим исследованием от 17.09.2014 г. - холангиокарцинома.

Выписан в удовлетворительном состоянии 18.09.2014 г.

Госпитализирован в хирургическое отделение клиники ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» 12.10.2014 г., Принято решение о проведении сеанса внутрипротоковой 25
25 фотодинамической терапии (ФДТ). В условиях рентгенооперационной в 13.10.2014 г. произведено удаление правого и левого холангиодренажей на управляемых металлических проводниках. Параллельно по пункционному каналу установлен световод аппарата ФДТ на уровне слева и справа. После предварительного внутривенного введения препарата Радахлорин 70 мг (за 2 часа), выполнена внутрипротоковая ФДТ 30
30 на аппарате «Лакта-Милон» с длиной волны 662 нм (погрешностью 5 нм), световодом с цилиндрическим диффузором мощностью излучения 1 Вт. Суммарная доза энергии 350 Дж/см². По проводникам справа установлен холангиодренаж Flexima Boston 8 F, слева Flexima Boston 10 F. На контрольных снимках дренирование адекватное.

Через 3 дня, убедившись в отсутствии клинических и лабораторных признаков 35
35 острого инфекционно-воспалительного процесса, произведена проведена катетеризация бедренной артерии, артериальный катетер установлен на уровне общей печеночной артерии, выполнена прямая артериография, возвратная портография, по данным которых отмечена узурация правой печеночной артерии, воротная вена отчетливо не визуализировалась.

Ангиографическая картина первичного злокачественного новообразования печени 40
40 холангиогенной природы. После диагностического этапа выполнена трансартериальная химиоинфузия (ТАХ) в дозировке гемцитабин 1000 мг/м² + цистплатин 25 мг/м² 17.10.2014 г.

Через семь дней на 8-е сутки после проведения ТАХ произведена системная 45
45 химиотерапия по той же схеме гемцитабин 1000 мг/м² + цистплатин 25 мг/м² 25.10.2014 г.

Пациент выписан из стационара 28.10.2014 г. в удовлетворительном состоянии.

Через 21 день от предыдущей системной химиотерапии проведен очередной цикл системной химиотерапии по прежней схеме 16.11.2014 г. в условиях дневного стационара.

В последующем пациент повторно госпитализирован в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова 04.12.2014 г.

5 05.12.2014 г. выполнена ФДТ по прежней методике.

09.12.2014 г. выполнена прямая артериография с уровня общей печеночной артерии, возвратная портография, по данным которых отмечено снижение степени узурации правой печеночной артерии, улучшение проходимости ствола и ветвей воротной вены.

10 09.12.2014 г. выполнена трансартериальная химиоинфузия (ТАХ) по прежней схеме в дозировке гемцитабин 1000 мг/м^2 + цистплатин 25 мг/м^2 . На

17.12.2014 г. (8-е сутки) проведен цикл системной химиотерапии по аналогичной схеме.

22.12.2014 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

15 08.01.2015 г. проведен очередной цикл системной химиотерапии в условиях дневного стационара по прежней схеме.

23.01.2015 г. пациент госпитализирован в РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова для продолжения лечения. Очередной сеанс ФДТ проведен 27.01.2015 г. ТАХ по прежней схеме проведена 31.01.2015 г.

08.02.2015 г. проведена системная химиотерапия аналогично предыдущим.

20 16.02.2015 г. выполнена контрольная компьютерная томография органов брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием - признаков прогрессирования заболевания в виде отдаленного, внутripеченочного метастазирования, увеличения размеров опухоли не выявлено. Отмечено уменьшение размеров опухоли до 46×9 мм.

25 17.02.2015 г. онкомаркер Са19-9 в крови - 10 МЕ/мл.

19.02.2015 г. пациент госпитализирован в хирургическое отделение клиники ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» с целью выполнения хирургического стадирования и исключения канцероматоза.

30 20.02.2015 г. выполнена лапароскопическая ревизия органов брюшной полости, признаков канцероматоза, внутripеченочного распространения опухоли не выявлено. И произведена биопсия увеличенных лимфоузлов зоны гепатодуоденальной связки.

По данным гистологического заключения от 24.02.2015 г. - лимфоузлы гепатодуоденальной связки без опухолевых элементов. Учитывая стабилизацию опухолевого процесса, пациент внесен в лист ожидания на трансплантацию печени.

35 25.02.2015 г. пациенту выполнена ортотопическая трансплантация печени по классической методике с холедохоеюноанастомозом на отключенной по Ру петле тонкой кишки. Послеоперационное течение гладкое.

23.03.2015 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение амбулаторного центра трансплантации.

40 В настоящее время при сроке наблюдения в течение 4 лет, по данным лабораторных, инструментальных и визуализирующих методов исследования, рецидива заболевания не выявлено.

45 Предлагаемый способ успешно использован у 5 пациентов, трем из которых к настоящему времени уже проведена трансплантация печени, при этом у них не наблюдалось рецидива и прогрессирования заболевания, а также посттрансплантационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде. Два пациента находятся в листе ожидания трансплантации печени и получают лечение по указанной схеме.

Предлагаемый способ по сравнению с известными имеет существенное преимущество, заключающееся в том, что он позволяет провести лечение ГХК пациентам, которым ранее невозможно было выполнить радикальное вмешательство путем резекции печени и внепеченочных желчных протоков, т.к. они относятся к нерезектабельной группе больных, а разработанный нами способ позволяет снизить общее токсическое действие на организм пациента, приостановить опухолевый рост и достичь значимо лучших результатов (по сравнению с прототипом) при трансплантации печени у данной категории пациентов.

Способ разработан в группе трансплантационной хирургии «ФГБУ РНЦРХТ» и прошел к настоящему времени клиническую апробацию у 5 пациентов с положительным результатом.

(57) Формула изобретения

Способ лечения нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномы, включающий отбор пациентов по типу Bismuth-Corlett IV или IIIa, или IIIb с контралатеральным поражением сосудистых структур, проведение системной химиотерапии, хирургического стадирования и трансплантации печени, отличающийся тем, что дополнительно больному перед проведением системной химиотерапии осуществляют прицельную внутрипротоковую фотодинамическую терапию и не ранее чем через 3 дня трансартериальную химиотерапию однократно препаратами цисплатин в количестве 25 мг/м² и гемцитабин в количестве 1000 мг/м², а системную химиотерапию осуществляют не ранее чем через 7 дней после трансартериальной химиотерапии в тех же режимах однократно, повторяя ее не ранее чем через 21 день, после чего указанное лечение повторно проводят через 18 дней в тех же режимах не менее 3 раз до хирургического стадирования, с продолжением лечения до трансплантации печени.

30

35

40

45