

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ФРАНЦЕВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ

**МЕТОДИКА И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ
ЭНДОБИЛИАРНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ГИЛЮСНОЙ
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ**

14.01.12 – онкология,

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН, профессор,

доктор медицинских наук

Долгушин Борис Иванович

доктор медицинских наук, профессор

Котельников Алексей Геннадьевич

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ГИЛЮСНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Общие сведения об опухоли	10
1.1.1. Истоки исследования	10
1.1.2. Эпидемиология.....	10
1.1.3. Особенности роста и структуры опухоли.....	11
1.1.4. Естественное течение заболевания.....	13
1.2. Современные подходы к лечению. Результаты	14
1.2.1. Билиарная декомпрессия	14
1.2.1.1. Хирургические методы дренирования желчных протоков.....	14
1.2.1.2. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия	15
1.2.1.3. Транспапиллярная декомпрессия	16
1.2.1.4. Билиарное стентирование.....	16
1.2.2. Специфическое лечение	17
1.2.2.1. Хирургическое лечение	17
1.2.2.2. Лекарственное лечение.....	19
1.2.2.3. Локальные методы лечения.....	20
1.3. Эндобилиарная фотодинамическая терапия: преclinical обоснование применения метода.....	23
1.3.1. Принцип метода	23
1.3.2. Фотосенсибилизаторы и их накопление в опухоли	24
1.3.3. Источники света	25
1.3.4. Биологические механизмы действия.....	27
1.3.5. Экспериментальные предпосылки к применению ФДТ при гилюсной холангиокарциноме... 28	
1.3.5.1. Исследования <i>in vitro</i>	28
1.3.5.2. Исследования на животных.....	30
1.4. Методологические аспекты эндобилиарной ФДТ в клинической практике.....	31
1.4.1. Накопление фотосенсибилизатора	31
1.4.2. Эндобилиарная доставка света: инструментарий и технология вмешательства	33
1.4.3. Параметры лазерного облучения и биологические эффекты	36
1.4.4. Периоперационное ведение пациентов.....	37
1.4.5. Программы эндобилиарной ФДТ: паллиативная, адьювантная, неоадьювантная	38
1.5. Оценка результатов фотодинамической терапии в клинической практике	39

1.5.1 Непосредственные результаты. Осложнения и летальность	39
1.5.2. Оценка объективного ответа	39
1.5.3. Качество жизни	40
1.5.4. Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ	41
Резюме	42
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Общая характеристика пациентов	44
2.2. Методы исследования	49
2.3. Техника вмешательства	50
2.4. Оценка объективного ответа эндобилиарной ФДТ	56
2.5. Оценка безопасности эндобилиарной ФДТ	59
2.6. Методы статистической обработки данных	61
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОБИЛИАРНОЙ ФДТ....	63
3.1. Оценка безопасности эндобилиарной ФДТ	63
3.1.1. Интраоперационные реакции и ранние послеоперационные осложнения фотодинамической терапии	63
3.1.2. Динамика лабораторных показателей после эндобилиарной ФДТ	69
3.2. Оценка объективного ответа	74
3.2.1. Изменения размеров опухоли после эндобилиарной ФДТ	74
3.2.2. Изменение интенсивности МР-сигнала в 1-5 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ	77
3.2.3. Изменение интенсивности МР-сигнала в сроки 1-4 месяца после сеанса эндобилиарной ФДТ	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	92
4.1. Безопасность чрескожной эндобилиарной ФДТ	92
4.2. Оценка объективного ответа после эндобилиарной ФДТ	95
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Опухоль Клацкина относится к числу наиболее тяжело протекающих новообразований гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны. Локализация этой опухоли в стратегически важной анатомической зоне – конfluence печеночных протоков – приводит к быстрому развитию катастрофических осложнений: механической желтухе, острому холангиту, сепсису, портальной гипертензии, варикозному расширению вен пищевода, язвенным поражениям слизистых верхних отделов желудочно-кишечного тракта с высокой вероятностью возникновения фатальных кровотечений. Необходимо также учитывать выраженное катаболизирующее действие холангиокарцином, закономерным следствием которого является тяжелая эндогенная интоксикация и кахексия. Даже при условии адекватной билиарной декомпрессии медиана выживаемости без противоопухолевого лечения у этой группы больных по данным большой многолетней выборки не превышает 6 месяцев [165].

Большинство больных гильозной холангиокарциномой к моменту установления диагноза являются неоперабельными преимущественно из-за распространенной перидуктальной опухолевой инфильтрации (тип IV по Bismuth-Corlette) и вовлечения в процесс сосудисто-секреторных структур печечно-двенадцатиперстной связки; при этом у них, как правило, отсутствуют отдаленные метастазы. С учетом таких особенностей развития опухоли, представляется целесообразным использование метода локорегионарного лечения с избирательным противоопухолевым действием - эндобилиарной фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ - это бинарный метод лечения, включающий в себя относительно селективное накопление патологической тканью (опухолью с зоной перифокального воспаления) химического агента, называемого фотосенсибилизатором, с последующей активацией накопленного фотосенсибилизатора с помощью света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели опухолевой клетки. Противомикробные и иммунологические эффекты ФДТ также являются составляющими лечебного воздействия.

В 1991 году в литературе появилось первое упоминание об успешной эндобилиарной ФДТ при внепеченочной холангиокарциноме (McCaughan J.S. Jr. et al., 1991), а проведенные в начале 2000х годов проспективные рандомизированные исследования показали достоверное кратное увеличение выживаемости больных, которым была выполнена билиарная декомпрессия + ФДТ в сравнении с больными, подвергшимися только билиарной декомпрессии (Ortner M.E. et al., 2003, Zoepf T. et al., 2005). Это способствовало активному внедрению метода в клиническую практику.

В отечественных клиниках гепатопанкреатобилиарного профиля в последние годы значительно вырос интерес к применению эндобилиарной ФДТ у неоперабельных больных опухолью Клацкина. Однако, до сих пор не разработаны показания и противопоказания к проведению эндобилиарной ФДТ, вопросы доступа и техники выполнения вмешательства, рентгенохирургическое оборудование для эндобилиарной ФДТ, световая дозиметрия на геометрически сложных поверхностях, периоперационное ведение пациентов, способы профилактики ранних осложнений и критерии оценки непосредственных результатов. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен крупнейший в России опыт рентгеноинтервенционной эндобилиарной ФДТ [12]. Все вышеперечисленное обуславливает актуальность исследования и создает основу для его выполнения.

Цель исследования

Улучшение непосредственных результатов лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой путем разработки рентгенохирургической методики чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии.

Задачи исследования

1. Разработать рентгенохирургическую методику чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии;
2. Разработать показания и противопоказания для выполнения чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой;
3. Оценить непосредственные результаты рентгенохирургической эндобилиарной фотодинамической терапии на основании результатов клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования до и после процедуры;
4. Разработать способы профилактики интраоперационных и ранних специфических послеоперационных осложнений, связанных с эндобилиарной фотодинамической терапией;
5. Разработать критерии оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы на эндобилиарную фотодинамическую терапию.

Научная новизна

Работа является первым обобщающим научным трудом, направленным на изучение непосредственных результатов чрескожной чреспеченочной эндобилиарной ФДТ и оценку объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы при помощи МРТ и прямой контрастной холангиографии.

Разработана и внедрена в клиническую практику рентгенохирургическая методика чрескожной эндобилиарной ФДТ с использованием лазерного оборудования, источников и устройств доставки света, фотосенсибилизаторов отечественного производства. Определены четкие показания и противопоказания к вмешательству.

Проведен анализ интраоперационных реакций и ранних послеоперационных осложнений в зависимости от времени и параметров фотовоздействия, вида и дозировки фотосенсибилизатора, количества облучаемых каналов. Определены факторы риска развития интраоперационных реакций. Выявлены основные причины ранних послеоперационных осложнений и определены возможные способы их профилактики.

Разработаны критерии оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы при помощи МРТ с внутривенным контрастированием и прямой контрастной холангиографии. Определены сроки выполнения диагностических исследований на до- и послеоперационных этапах.

Теоретическая и практическая значимость

Выполненное исследование позволило определить алгоритм дооперационной диагностики, планирования и проведения процедуры чрескожной эндобилиарной ФДТ, послеоперационного динамического контроля пациентов. Полученные результаты ведут к уменьшению количества интраоперационных реакций и ранних послеоперационных осложнений и могут повлиять на эффективность каждой процедуры, улучшить результаты лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой.

Установленные факторы риска интраоперационных реакций, основные причины развития ранних послеоперационных осложнений и способы их профилактики, критерии оценки объективного ответа и сроки диагностических исследований послужат основой для подготовки врачей-онкологов, хирургов, эндоскопистов, интервенционных радиологов и рентгенологов для проведения процедуры и контроля результатов внутрипротокового фотовоздействия. Чрескожная эндобилиарная ФДТ внедрена в клиническую практику лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой НИИ клинической и экспериментальной радиологии и НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа основана на анализе данных обследования и лечения 65 пациентов (169 сеансов эндобилиарной ФДТ), находившихся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации с диагнозом гиллюсной холангиокарциномы за период

с 2007 по 2019 год. Всем пациентам на дооперационном этапе было выполнено чрескожное чреспеченочное или интраоперационное дренирование желчных протоков в сроки от 1 недели до 2 лет перед ФДТ. Тридцать три (51%) пациента перенесли на первом этапе хирургическое лечение в объеме резекции печени и/или внепеченочных желчных протоков или паллиативное дренирование/туннелизацию опухоли желчных протоков в сроки 1 - 63,4 месяца. Эксплоративную лапаротомию перенесли 7 из 65 пациентов (11%).

По характеру роста опухоли у подавляющего большинства больных определялся перидуктальный инфильтративный тип – 57 пациентов (88%). Диагноз глиусной холангиокарциномы (аденокарцинома различной степени дифференцировки) был подтвержден морфологическим исследованием у всех больных. Исследование или пересмотр операционного материала было выполнено у 25 (38%) больных. У остальных 40 (62%) пациентов методом получения морфологического материала служила антеградная внутрипротоковая щипцовая (forceps), щеточковая (brush) и тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цито- и гистологическим исследованием.

Всем больным проводилось до- и послеоперационное обследование с целью оценки соматического статуса больного, определения объема поражения печени и желчных протоков, выявления экстрапеченочных проявлений заболевания (внеорганный диссеминацию). Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза с определением времени манифестации заболевания, перенесенных ранее открытых хирургических и/или эндобилиарных дренирующих вмешательств, химиотерапии, а также наличия симптомов желтухи, холангита и системной воспалительной реакции. Лабораторные обследования выполнялись по стандартным методикам: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование уровня опухолевых маркеров крови: СА19-9 и РЭА.

Основным визуализационным методом диагностики и предоперационного планирования, оценки объективного ответа и динамического контроля была МРТ брюшной полости. Прямая контрастная холангиография служила дополнительным диагностическим методом. Для оценки объективного ответа был проведен ретроспективный анализ данных 166 МРТ брюшной полости у 33 пациентов, которые были поделены на группы, в зависимости от сроков наблюдения. МРТ выполнялась до ФДТ в сроки 1-101 дней (медиана 13,5 дней) и после ФДТ в сроки 1-5 дней, 2 месяца, 3 месяца и 4 месяца.

Динамическое наблюдение за пациентами включало в себя повторное исследование уровня опухолевых маркеров, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, МРТ и антеградную холангиографию через 6-8 недель после вмешательства, в последующем - каждые 3 месяца.

Для статистической обработки и анализа данных использовался пакет статистических программ STATISTICA производителя StatSoft Inc. (США). Для сравнения показателей в различные сроки использовался критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,05$ считались достоверными. Для оценки вероятности развития осложнений использовалось построение ROC-кривой с оптимизацией по максимизации точности.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндобилиарная ФДТ является безопасным методом лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой. Интраоперационные реакции средней и тяжелой степеней были отмечены в 5,4 и 1,8 % вмешательств, соответственно. Уровень ранних послеоперационных осложнений средней и тяжелой степеней является приемлемым и составляет 1,8% и 11,7%, соответственно. Летальных исходов и тяжелых послеоперационных осложнений отмечено не было.

2. Удельная мощность фотовоздействия выше $73,3 \text{ мВт/см}^2$ и применение фотосенсибилизатора «Фотолон» повышают риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней с вероятностью 12% и 9,1%, соответственно.

3. МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием следует рассматривать в качестве предпочтительного метода дооперационной диагностики, планирования эндобилиарной ФДТ и оценки объективного ответа у больных гиллюсной холангиокарциномой.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты проведенного исследования используются в практической работе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отделения онкологического хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на «Юбилейном конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов» (Москва, 2016); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2017» (Москва, 2017); I Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2018); Юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний» (Санкт-Петербург, 2018); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и

терапевтов «Радиология 2019» (Москва, 2019); Конгрессе «Роль диагностического комплекса и рентгеноэндоваскулярных технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи» объединенном с 19-й межрегиональной научно-практической конференцией с международным участием «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии и хирургических технологий» (Владикавказ, 2019); Казанском онкологическом дискуссионном клубе «Поволжский эмболизационный курс» (Казань, 2019).

ГЛАВА 1. ГИЛЮСНАЯ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие сведения об опухоли

1.1.1. Истоки исследования

Первое упоминание в литературе о «склерозирующей и медленно растущей аденокарциноме долевых внутрипеченочных желчных протоков», вызывающей механическую желтуху, датируется 1957 годом и принадлежит W. Altemeier et al. [52]. Восемью годами позже, в 1965 году, американский исследователь G. Klatskin подробно описал серию из 13 клинических наблюдений «необычной, относительно небольшой и медленно растущей опухоли, имеющей тенденцию оставаться резко локализованной и сопровождаться билиарной обструкцией, печеночной недостаточностью и инфекционными осложнениями» [124]. С этого момента заболевание было выделено в отдельную нозологическую единицу и стало широко известно под именем своего исследователя – опухоль Клацкина. Под таким названием оно обозначено в разделе морфологии МКБ-10 (код M8162/3), а вот в разделе новообразований оно может учитываться в двух группах – «опухоль внепеченочных желчных протоков» (код C24.0) и «рак печени и внутрипеченочных желчных протоков» (код C22). Кроме того, в научных публикациях используется множество синонимов заболевания: рак проксимальных внепеченочных желчных протоков, холангиокарцинома конfluence желчевыводящих путей, гилюсная холангиокарцинома, перихилярная холангиокарцинома, воротная холангиокарцинома и др.

1.1.2. Эпидемиология

Отдельного статистического учета заболеваемости опухолью Клацкина в России, как и в большинстве стран мира, не существует. Согласно официальному статистическому сборнику «Злокачественные новообразования в России в 2016 году», больные гилюсной холангиокарциномой учитываются в группах «рак печени и внутрипеченочных желчных протоков» (код C22) и «рак желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков» (код C23, C24), абсолютное число заболевших в которых составило в 2016 году 8320 и 3654 человека, а прирост заболеваемости за 10 лет - 26,64% и 11,84%, соответственно [31]. Сложно точно сказать, какая доля в этих двух группах приходится на больных опухолью Клацкина, однако, по оценкам ряда авторов, рак проксимальных внепеченочных желчных протоков составляет до 70% всего холангиоцеллюлярного рака. Заболеваемость существенно различается в зависимости от региона и варьирует от 2-6 случаев на 100000 жителей в странах Западной Европы и Северной Америки до 113 на 100000 населения в странах Ближнего и Среднего

Востока, Северной Африки, что обусловлено пищевыми факторами и паразитарными заболеваниями [25,34,82,179,195,199,205,207]. В связи с этим, первые научные работы, которые проводились западными исследователями, были основаны на опыте лечения нескольких десятков пациентов. В начале 2000-х годов стали появляться данные мультицентровых азиатских, прежде всего корейских, канцер-регистров, представляющие значительную ценность в силу как большого числа наблюдений (более тысячи), так и проспективного характера набора материала [120,165]. Россия занимает промежуточное положение между Востоком и Западом – к настоящему моменту в крупных исследовательских центрах количество наблюдений не превышает трех сотен пациентов [5,12,26,30,34].

Факторами риска опухолевой трансформации эпителиоцитов желчных протоков являются заболевания, приводящие к хроническому воспалительному процессу в стенках желчных протоков. К таким состояниям относят хронические вирусные гепатиты В/С, фиброз и цирроз печени, гепатикохоledохолитиаз, хронический холецистит, неалкогольный стеатогепатит, паразитарные инфекции печени, вызываемые плоскими червями класса трематод *Opistorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Чаще всего холангиоцеллюлярный рак печени ассоциируется с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и воспалительными заболеваниями кишечника. Холангиокарцинома развивается у 5-15% пациентов, страдающих ПСХ, при этом заболеваемость в течение года составляет 0,6 – 1,5 % [199]. Также к факторам риска относят возраст старше 60 лет, мужской пол, хронический панкреатит, кисты желчных протоков, метаболический синдром [3,61,179,189,195,199,205].

1.1.3. Особенности роста и структуры опухоли

Общепринятая «локализационная» классификация холангиокарцином с делением их на опухоли внутрипеченочных, проксимальных и дистальных внепеченочных желчных протоков сложилась исторически ввиду того, что у истоков изучения данной нозологии стояли хирурги. В частности, опухоль Клацкина рассматривались как карцинома эпителия проксимальных внепеченочных желчных протоков, развивающаяся в формальных границах от места впадения пузырного протока в гепатикохоledох до секторальных желчных протоков. Это создавало определенные удобства с точки зрения выбора оперативного пособия, но мало отражало особенности биологического поведения опухоли. В дальнейшем стало очевидно, что течение заболевания определяется не столько локализацией, сколько типом роста опухоли, частота встречаемости которого варьирует в разных отделах билиарного тракта [135,161,165]. Для опухолей Клацкина, как и других холангиокарцином, выделяют несколько макроскопических форм роста: масс-образующий (mass-forming), перидуктально-инфильтративный (periductal-infiltrating) и внутрипротоковый (intraductal), существенно различающихся по прогнозу

продолжительности жизни [135,161]. Подавляющее большинство карцином проксимальных внепеченочных желчных протоков относятся к перидуктально-инфильтративному типу, который в дальнейшем будет рассматриваться в качестве базисного варианта в данном обзоре [132]. Микроскопически глиусные холангиокарциномы чаще представлены высокодифференцированными аденокарциномами ацинарного, тубулярного, трабекулярного или папиллярного типа [3,5,167,197]. Их характерной особенностью является выраженная десмопластическая опухолевая строма, которая содержит большое количество опухолеассоциированных фибробластов, а также воспалительных клеток, в частности – опухолеассоциированных макрофагов [5,52,193]. Второй отличительной чертой этой опухоли является инфильтративный характер роста и отсутствие четкой демаркации от окружающих тканей, в связи с чем в клинической практике билиарная стриктура длительное время принималась за зону неопластического поражения. Интерес к определению циркулярных и лонгитудинальных границ опухоли возник позже и был обусловлен неудовлетворительными результатами изолированных резекций желчных протоков, выполнявшихся на начальных этапах становления билиарной онкохирургии. В 80-е годы прошлого века в попытках радикального удаления опухоли Клацкина протоковые резекции стали дополняться гемигепатэктомиями. Последующее морфологическое исследование удаленных препаратов легло в основу изучения особенностей локорегионарного распространения опухоли и ее взаимоотношений с окружающими тканями. Так, Shimada H. et. al., исследовав протяженность опухолевой инфильтрации вдоль стенки желчных протоков на 29 резекционных препаратах, показали, что только в одном наблюдении опухоль распространялась исключительно по слизистой оболочке, в 3 наблюдениях - по слизистой оболочке и трансмурально, а в подавляющем большинстве (25 наблюдений) распространение опухоли происходило трансмурально без вовлечения слизистой оболочки. Еще более любопытными были данные о лонгитудинальных границах опухоли: в проксимальном направлении микроскопически определяемая неопластическая инфильтрация распространялась от края билиарной стриктуры вдоль стенки желчного протока в среднем на 16,8 мм (от 10 до 85 мм), причем это расстояние во многом зависело от гистологического типа и при наиболее распространенной тубулярной аденокарциноме составляло в среднем 22,6 мм [187]. Хотя эти данные относились к удалённым препаратам, логично предположить, что сходные закономерности наблюдаются и в остающейся части печени и желчных протоках. Перидуктально-инфильтративный рост опухоли в большинстве случаев выражается в инвазии прилежащих трубчатых структур. Так, по данным крупного исследования Natsume et. al., исследовавших морфологический материал после 201 резекций, инвазия лимфатических сосудов встречается в 79,4 % случаев, периневральная инвазия в 90% случаев, венозная инвазия

в 50,2%, инвазия в паренхиму в 76,9% [155]. Наличие любого из перечисленных типа инвазии достоверно ухудшает прогноз заболевания [155,159].

1.1.4. Естественное течение заболевания

Описательная картина развития заболевания без специфического лечения, то, что в англоязычных статьях определяется понятием “natural history”, является базисом, от которого отталкивается исследователь в оценке методик лечения. Общепринятого терминологического аналога “natural history” в отечественной научной литературе не существует, в связи с чем в дальнейшем будет использоваться дословный перевод – «естественное течение». Несмотря на очевидную важность, тема естественного течения гиллюсной холангиокарциномы изучена недостаточно; информация, которую удалось найти в доступных источниках, представляется скудной и фрагментарной.

Ранние клинические стадии (преджелтушный период) опухолей Клацкина характеризуются неспецифическими проявлениями, а заболевание в это время диагностируются крайне редко [55,152]. У многих пациентов в разные сроки до развития механической желтухи отмечаются кожные проявления (зуд, сыпи), а также малые признаки синдрома портальной гипертензии (воспалительные заболевания слизистой двенадцатиперстной кишки и желудка, геморрой), на основании которых сложно заподозрить гиллюсную холангиокарциному. Наиболее часто заболевание распознается на стадии, когда появляется безболевая механическая желтуха, ахоличный стул и темная моча [5,95,124,128,167,197]. Также на данной стадии заболевания могут отмечаться: кожный зуд - в 87%, холангит - в 52,4% (в том числе с образованием холангиогенных абсцессов печени - в 20%), потеря массы тела - в 20%, боли в эпигастральной и правой подреберной области - в 15,6% наблюдений [5]. В отдельную группу следует отнести больных, страдающих первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), у которых клиническое течение и прогноз гиллюсной холангиокарциномы существенно отличается от общей популяции, а продолжительность жизни определяется скорее вторичным билиарным циррозом печени и его осложнениями, чем опухолевым процессом [50].

Для опухоли Клацкина характерен медленный рост и относительно позднее отдаленное метастазирование [124,140]. Тем не менее, она относится к числу наиболее тяжело протекающих новообразований гепатопанкреатобилиодуоденальной области. Локализация этой опухоли в стратегически важной анатомической зоне – конfluence печеночных протоков – приводит к быстрому развитию катастрофических осложнений: механической желтухе, острому холангиту, холангиогенным абсцессам печени, сепсису, портальной гипертензии, варикозному расширению вен пищевода, язвенным поражениям слизистых верхних отделов желудочно-кишечного тракта с высокой вероятностью возникновения фатальных кровотечений.

Необходимо также учитывать выраженное катаболизирующее действие холангиокарцином, закономерным следствием которого является тяжелая эндогенная интоксикация и кахексия.

Сведения о продолжительности жизни при естественном течении опухоли Клацкина представлены в немногочисленных работах азиатских авторов. Так, по данным Park J. et. al., медиана выживаемости больных гилусной холангиокарциномой без противоопухолевого лечения даже при условии дренирования желчных протоков, составляет 5,9 месяцев [165]. Необходимо отметить, что в силу выполненного билиарного дренирования, со строгой научной позиции эти данные не вполне укладываются в определение естественного течения. Однако, сравнительных данных по продолжительности жизни больных опухолью Клацкина, которым не проводилась билиарная декомпрессия, в доступной литературе нами найдено не было. В свою очередь, Ji J. H. et. al. в мультицентровом южнокорейском исследовании на смешанной группе больных с различными билиарными злокачественными опухолями не нашли достоверной разницы в медиане выживаемости пациентов, которым проводилось/не проводилось дренирование желчных протоков (8,3 против 6,2 месяцев, соответственно; $p = 0.357$), если в дальнейшем им не проводилось специфического противоопухолевого лечения [120].

Таким образом, гилусная холангиокарцинома является редкой и недостаточно изученной опухолью, характеризующейся местным инфильтративным ростом и поздним отдаленным метастазированием. Заболевание чаще всего диагностируется на стадии тяжелых осложнений и имеет плохой прогноз продолжительности жизни.

1.2. Современные подходы к лечению. Результаты

Методы лечения гилусной холангиокарциномы можно разделить на два больших раздела – билиарную декомпрессию и собственно противоопухолевое лечение.

1.2.1. Билиарная декомпрессия

Основной принцип лечения гилусной холангиокарциномы был заложен еще Дж. Клацкиным, написавшим в своей классической статье, что «поскольку смерть пациента редко связана с массивной опухолевой инвазией печени или экстрапеченочным распространением, паллиативные хирургические вмешательства, направленные на разрешение билиарной обструкции, замечательно эффективны в разрешении симптомов и продлении жизни» [124]. Лечение опухоли Клацкина начинается с билиарной декомпрессии, задачей которой является обеспечение желчеотведения от печени посредством восстановления естественного либо создания альтернативного пути оттока с целью купирования явлений механической желтухи и гнойного холангита.

1.2.1.1. Хирургические методы дренирования желчных протоков

Изначально дренирование желчных протоков при проксимальных стриктурах выполнялось посредством открытых хирургических вмешательств, которые включали в себя реканализацию опухоли и транспеченочное дренирование или паллиативную резекцию желчных протоков с формированием анастомозов на транспеченочных дренажах. Доля осложнений и летальность при этих операциях достигали до 45 и 11%, соответственно [117,139]. В настоящий момент такие вмешательства имеют скорее историческое значение и выполняются только в тех случаях, когда малоинвазивные вмешательства недоступны либо технически неуспешны.

1.2.1.2. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия

Чрескожная чреспеченочная холангиостомия (синоним - антеградная холангиостомия) – метод билиарной декомпрессии посредством создания альтернативного пути желчеоттока через пластиковый катетер, установленный во внутripеченочные желчные протоки через переднюю брюшную стенку или межреберье и паренхиму печени под контролем методов визуализации. Предтечей ее была описанная в 1921г. Н. Burckhardt и N. Muller методика чрескожной пункции желчного пузыря с последующей холецистохолангиографией [62]. На 60-80-е годы XX века пришлось активное развитие ЧЧХС по двум направлениям – стилет-катетерного дренирования и дренирования по Seldinger с использованием гибкой пункционной иглы СНВА, причем последний способ стал общепринятым в настоящее время [18,215]. Интервенционное дренирование на этапе становления метода было сопряжено с высокой послеоперационной летальностью (до 33%) и частотой осложнений (до 74%), сравнимыми и даже превышающими таковые для открытых вмешательств [21,59,67]. Наиболее тяжелыми осложнениями являются кровотечения в протоки и брюшную полость, желчеистечения, сепсис [21,59,67]. По мере накопления опыта с начала 1990-х годов стала отмечаться тенденция к уменьшению послеоперационной летальности до приемлемых 4,3-8,9% к 2010-м [18,22]. ЧЧХС, помимо собственно рисков интервенционного вмешательства, также предполагает оставление в просвете желчных протоков хронического инородного тела (постоянного наружного или наружно-внутреннего дренажа), что, в свою очередь, сопровождается риском его частичной или полной миграции, обтурации, инфицирования, развития хронического рецидивирующего холангита и сепсиса, с которыми сталкиваются многие пациенты в средне- и долгосрочной перспективе [157]. Реверсивный (наружный или наружно-внутренний) режим функционирования низведенного за зону опухолевой стриктуры холангиостомического дренажа позволяет обеспечить не только возврат желчи в двенадцатиперстную кишку, но и управление гидродинамическим давлением в желчных протоках, что имеет решающее значение при обострениях холангита.

1.2.1.3. Транспапиллярная декомпрессия

Примерно в те же годы, что и ЧЧХС, во второй половине XX века, развивалась методика ретроградного дренирования желчных протоков, направленная на восстановление естественного пути желчеоттока путем транспапиллярной установки назобилиарных катетеров или каркасных конструкций (стентов) через область стриктуры в двенадцатиперстную кишку. Первое описание эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии сделано в 1969 г., а успешное эндопротезирование общего желчного протока - в 1980 г. [188,196]. Мощным толчком к развитию ретроградного билиарного дренирования послужила модификация конструкции дуоденоскопа с увеличением диаметра рабочего канала и создание специальных пластиковых, а в последствии и металлических стентов [6,158]. С 1981 г. года начато дренирование не только дистальных, но и проксимальных стриктур, вызванных злокачественным поражением ворот печени [83]. Спектр тяжелых осложнений при ретроградном дренировании несколько отличается от таковых при антеградном – острый панкреатит, перфорация, кровотечения, сепсис; однако, они также сопровождаются достаточно высокой летальностью - до 10% [24]. Необходимо отметить, что ретроградное эндопротезирование проксимальных билиарных стриктур при опухоли Клацкина технически успешно лишь в 30-40% случаев [150,201].

1.2.1.4. Билиарное стентирование

Эндобилиарное протезирование представляет собой антеградную или ретроградную установку в область стриктуры желчных протоков специальных каркасных конструкций – стентов – с целью расширения их просвета и восстановления проходимости. К настоящему моменту существует множество модификаций стентов, среди которых можно выделить две принципиальных разновидности: пластиковые и металлические саморасширяющиеся [24]. Первые могут устанавливаться временно или постоянно, а последние являются окончательным способом восстановления желчеоттока. Протезирование металлическими стентами изначально представлялось изящным и надежным методом разрешения механической желтухи, на который возлагались большие надежды, поскольку он избавлял пациента от бремени физических и психологических страданий, связанных с наружными дренажами. Однако энтузиазм исследователей быстро сменился разочарованием. Дело в том, что установленный в желчные протоки стент довольно быстро становится матрицей для оседания солей желчных кислот и бактериальных пленок, а также способствует разрастанию грануляционной ткани вследствие активного хронического воспаления. В результате эндопротез обтурируется и становится источником хронического гнойного рецидивирующего холангита и, как следствие, бактеремии и сепсиса. Показано, что медиана проходимости

билиарных стентов, вне зависимости от способа их установки, составляет 6-8 месяцев при высоких билиарных стриктурах [24,129-131], а удаление саморасширяющегося стента практически невозможно [46]. Именно это обстоятельство скомпрометировало использование металлических эндопротезов у больных с доброкачественными билиарными стриктурами и большой ожидаемой продолжительностью жизни. У пациентов, страдающих раком проксимальных внепеченочных желчных протоков, медиана выживаемости без специфического противоопухолевого лечения составляет 5-6 месяцев, и прежде стентирование желчных протоков могло, хотя и с оговорками, рассматриваться в качестве адекватного средства паллиативной помощи, поскольку с проблемами обтурации протезов сталкивались лишь единичные долгожители. В настоящее время медиана выживаемости неоперабельных больных опухолью Клацкина, получающих локорегионарное лечение, превышает медиану проходимости стентов в несколько раз, в связи с чем проблема проходимости стентов может встать практически перед каждым пациентом [26,85,228]. Рестентирование нельзя рассматривать в качестве адекватного способа разрешения этой проблемы, ведь источник – инфицированное инородное тело – не удаляется.

Вопрос выбора метода желчеотведения у больных опухолью Клацкина остается дискуссионным. Ретроградное дренирование при проксимальных стриктурах, как уже было отмечено, технически осуществимо менее, чем в половине случаев, поэтому в качестве хорошо воспроизводимого метода билиарной декомпрессии у этой категории больных можно рассматривать лишь ЧЧХС [150,201]. Помимо технического успеха и непосредственных осложнений антеградных или ретроградных вмешательств, необходимо также принимать во внимание, что при любом способе дренирования в билиарном тракте остается инородное тело, обрекающее пациента на хронический рецидивирующий холангит. Хотя наружная холангиостома значительно ухудшает качество жизни больных, ее преимущества – управление внутрипротоковым давлением и простота билиарной санации – часто являются решающими в выборе способа декомпрессии.

1.2.2. Специфическое лечение

1.2.2.1. Хирургическое лечение

Опухоль Клацкина - относительно небольшое, отграниченное образование с поздним отдаленным метастазированием, приводящее к смерти больного в первую очередь из-за локальных осложнений - на первый взгляд кажется идеально подходящей для хирургического лечения при условии его радикальности. Эволюцию хирургических методов на протяжении последних 50 лет можно охарактеризовать как погоню за тотальным удалением опухоли: паллиативные дренирующие вмешательства сменились попытками радикальных резекций

внепеченочных желчных протоков, которые впоследствии стали дополняться обширными резекциями печени, магистральных сосудов с различными видами протезирования и, наконец, трансплантацией печени [5,39]. Однако, расширение объемов хирургических вмешательств, сопровождающееся ростом числа осложнений, которое даже в специализированных центрах может превышать 50%, не увеличило значимо число операбельных больных, и дало более чем скромные отдаленные результаты [5,30,39]. Так, по данным ряда исследователей, резектабельность опухоли Клацкина составляет от 30 до 50%, частота рецидивов даже при условии R0-резекции (отсутствие опухолевых клеток по краю резекции при микроскопическом исследовании), достигает 76% в течение 7 лет, а 5-ти летняя выживаемость после хирургического лечения, по самым оптимистичным представлениям варьирует от 10 до 40% [108,118,149,195]. Высокая доля нерадикальных операций и, как следствие, локальных рецидивов обусловлена, в первую очередь, отсутствием адекватной оценки проксимальной границы опухоли на дооперационном этапе. Общепринятая классификация Bismuth-Corlette, основанная на систематизации проекционных рентгеновских изображений внутренних контуров желчных протоков, не дает полного представления о распространении процесса ввиду протяженного преимущественно проксимального перидуктального роста опухоли при макроскопически неизменной стенке желчных протоков [187]. При сравнении типа поражения по Bismuth-Corlette, установленного на основании магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии и чрескожной чреспеченочной холангиографии с таковым по данным операционных находок точность предоперационной диагностики составила 48%. Проведенный мета-анализ, в который были включены 540 пациентов, не показал клинической значимости данной классификации [168].

Таким образом, необходимо признать, что хирургические методики на современном этапе показаны лишь узкой группе пациентов, а результаты их применения дают хоть и лучшие из существующих на сегодняшний день, но, тем не менее, неудовлетворительные результаты, и большинство из оперированных больных в ближайшей перспективе вынуждены повторно обращаться за помощью.

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) не дает четких рекомендаций по выполнению трансплантации печени при холангиоцеллюлярном раке [13]. Согласно литературным данным, опубликованным в начале 2000-х годов, частота рецидивов опухоли после таких операций достигает 80%, а 5-ти летняя выживаемость не превышает 23% [99,147]. Отдаленные результаты такого лечения в России также были признаны неудовлетворительными, поэтому, согласно национальным клиническим рекомендациям «Российского трансплантологического общества» 2013 года, это заболевание является противопоказанием к трансплантации печени [28]. С 2004 года стали публиковаться результаты

лечения гильозной холангиокарциномы по «протоколу Мейо», включающему в себя химиолучевое лечение с последующей трансплантацией печени. По данным авторов, это позволило снизить частоту рецидивов после трансплантации печени до 17-20% и добиться 5-ти летней выживаемости на уровне выдающихся 54-76% [69,103,109,110]. Однако при более подробном рассмотрении этих работ оказывается, что среди перенесших трансплантацию печени больных необычайно велика доля (до 61-65%) пациентов, страдающих опухолью Клацкина на фоне ПСХ. Интересным и неоднозначным представляется также факт, что диагноз опухоли не был подтвержден морфологически у всех пациентов до начала лечения. Диагностическими критериями опухоли Клацкина, помимо цито- и гистологического исследования, считались наличие очагового образования в воротах печени по данным методов визуализации, а также наличие билиарной стриктуры и повышенного опухолевого маркера СА 19-9 более 100 ЕД/мл в отсутствие клинически выраженного бактериального холангита. Точное число пациентов без морфологической верификации диагноза не указано [103]. Среди факторов плохого прогноза (рецидива заболевания после трансплантации) авторы указывают периневральную инвазию опухоли [110], которая, как уже отмечалось ранее, является характерным признаком «классической» опухоли Клацкина (встречается в 90% случаев). Поэтому объективно судить о результатах трансплантации печени у пациентов, страдающих опухолью Клацкина без ПСХ, в настоящий момент затруднительно, требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Возможно, трансплантация печени может иметь преимущества у пациентов, прогноз жизни которых определяется не столько опухолевой прогрессией, сколько билиарным циррозом.

1.2.2.2. Лекарственное лечение

В доступной литературе, посвященной лекарственному лечению опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ), больные гильозной холангиокарциномой не выделяются в отдельную группу [102,120,204]. Опухоли ГПДЗ являются крайне разнородным объединением; среди них можно выделить новообразования плохого (внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы), умеренного (гильозная холангиокарцинома) и относительного благоприятного (рак фатерова сосочка) прогноза, причем продолжительность жизни при естественном течении между крайними прогностическими формами может различаться в 2,5 раза – от 4,4 до 11,2 месяцев [120]. Тем не менее, стандартной химиотерапией 1 линии в большинстве стран при любой форме неоперабельного (местно-распространенного или метастатического) холангиоцеллюлярного рака является комбинация гемцитабина с производными платины, которая считается эффективнее других режимов в отношении противоопухолевой активности, контроля роста

опухоли и позволяет достичь медианы общей выживаемости 8-10 месяцев в объединенных группах [3,91]. При этом не принимается во внимание, что медиана выживаемости в этих группах в отсутствие высокоэффективных препаратов в настоящее время в значительной степени отражает не столько результаты лекарственного лечения, сколько соотношение в них пациентов с «благоприятными» и «неблагоприятными» формами опухолей ГПДЗ. Таким образом, неадаптированный перенос результатов лекарственного лечения в этих группах на опухоли Клацкина представляется не вполне корректным и имеет сомнительную ценность.

Противопоказаниями к системному лечению являются: объективный статус пациента ECOG>1, превышение уровня гипербилирубинемии свыше двух норм, а также уровня трансаминаз более чем в 5-8 раз. Признаки нарушения белково-синтетической функции печени и обострения хронического холангита являются относительными противопоказаниями к проведению химиотерапии [3,91]. Имеются данные, что наличие или отсутствие билиарных дренажей (стентов) не влияет на выживаемость пациентов, получающих химиотерапию [96].

1.2.2.3. Локальные методы лечения

Разработка локальных методов лечения также является следствием развития представлений об опухоли Клацкина как о местном процессе, развивающемся в стратегически важной анатомической зоне - конfluence желчных протоков. Предполагалось, что реканализация желчных протоков путем некротизации внутрипросветного компонента опухоли посредством технологий, базирующихся на различных физических принципах, будет способствовать улучшению качества и увеличению продолжительности жизни этой категории больных. Наиболее известными из локальных методов являются лучевая терапия (дистанционная и/или брахитерапия), фотодинамическая терапия и радиочастотная абляция.

Лучевая терапия

Первые сообщения об успешном применении лучевой терапии при гильозной холангиокарциноме относятся к концу 80-х - началу 90-х годов XX века [92,160,178]. Эта методика представлена наиболее распространенной на сегодняшний день дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) и менее известной эндобилиарной лучевой терапией (синонимы: интралюминальная, контактная лучевая терапия, брахитерапия), предполагающей позиционирование источников излучения (как правило, Ir¹⁹²) непосредственно в просвет желчного протока через наружный холангиостомический или назобилиарный дренаж, что позволяет достичь большой локальной дозы [141].

Необходимо отметить, что в опубликованных работах нам не удалось обнаружить четких рекомендаций по выбору вида лучевой терапии: выполнение ДЛТ, брахитерапии или их сочетания, по всей вероятности, определяется наличием оборудования и профессиональным

опытом лучевого терапевта. Дозы и режимы облучения варьируют в значительных пределах: суммарная очаговая доза - от 28 до 70 Гр, и количество фракций от 3 до 46 [26,101,141,142]. Данные о числе осложнений также широко разнятся: от 12 до 88 % согласно литературным источникам [98,142].

Среди осложнений лучевой терапии описаны: тошнота, рвота, болевой синдром, лихорадка, диарея, потеря веса, желтуха, холангит, асцит/обструкция вен портальной системы, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, стеноз двенадцатиперстной кишки или отключенной по Ру петли тощей кишки [14,26,98,101,141, 142,190,191,221]. Формирование билиарной стриктуры рассматривается не как осложнение, а как закономерный результат радиотерапии [14]. Постлучевой фиброз не является значимой проблемой у неоперабельных пациентов, поскольку у этой группы больных невозможно избежать протезирования желчных протоков посредством стентов или наружных дренажей в отдаленном периоде. Однако у пациентов после R1/R2 резекций лучевая терапия может носить радикальный характер, поэтому последующее формирование рубцовой билиарной стриктуры является инвалидизирующей ситуацией, которая даже в отсутствие опухоли потребует установки в желчные протоки постоянных инородных тел, провоцирующих хронический рецидивирующий холангит.

Интересной представляется работа Gerhards M.F. et al [98], где более подробно освещаются результаты адьювантной лучевой терапии (ДЛТ, брахитерапии и сочетанной лучевой терапии) опухоли Клацкина. В исследовании было показано, что медиана выживаемости пациентов, получавших лучевое лечение в послеоперационном периоде, была в три раза достоверно выше, чем у пациентов без адьювантной терапии (24 месяца против 8 месяцев), однако способ облучения (ДЛТ или ДЛТ + внутрипротоковая брахитерапия) на продолжительность жизни не влиял. При этом, в группе ДЛТ + внутрипротоковая брахитерапия в сравнении с ДЛТ в изолированном варианте отмечался существенно больший процент осложнений: в частности, холангит встречался в 63 против 32%, асцит/обструкция вен портальной системы в 32 против 18%, кровотечения из верхних отделах ЖКТ в 22 против 14% наблюдений.

В ряде исследований было показано, что применение ДЛТ без комбинирования с другими методами лечения приводило к увеличению общей выживаемости больных холангиокарциномой [101,141,190,191]. Однако, впоследствии эти данные были подвергнуты сомнению в недавнем исследовании Pollom E.L. et al., которые на большой выборке в 2343 пациента с использованием метода псевдорандомизации, устраняющего влияние вмешивающихся факторов (кофундеров), показали отсутствие достоверной разницы в выживаемости больных получавших/не получавших лучевую терапию (9,3 против 10 месяцев).

При этом авторы отмечают, в группе больных, получавших химиотерапию, комбинация с лучевой терапией приводила к достоверному увеличению продолжительности жизни (скорректированное отношение рисков 0.82 (95% 0.70–0.97, P = 0.02) [174].

В России применение эндобилиарной лучевой терапии у больных гиллюсной холангиокарциномой ограничено одним медицинским учреждением – НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [14,26]. Макаров Е.С. и соавт. показали, что применении внутрипросветной лучевой терапии (иногда в сочетании с ДЛТ) приводит к статистически значимому увеличению продолжительности жизни по сравнению с паллиативным дренированием желчных протоков: выживаемость в основной группе составила 100, 91,4, 72,8, 47,2 и 36,3% в течение 3, 6, 9, 12 и 24 месяцев, соответственно, против 94,5, 56,4, 47,3, 7,3, 0% в группе контроля за тот же период наблюдений [26].

В отношении брахитерапии в одном из последних мета-анализов (12 оригинальных исследований, 641 пациент) также было показано, что у больных, перенесших паллиативное стентирование желчных протоков в сочетании с внутрипросветной лучевой терапии увеличивается время до обтурации стента (OR 0.19; 95% CI 0.13–0.28; P менее 0.00001), и общая выживаемость (MD = 3.15; 95% CI 2.64–3.66; P менее 0.00001) по сравнению с больными, которым выполняется только стентирование [221]. В то же время Yoshioka Y. et al. в своем исследовании приходят к выводу, что дополнение ДЛТ внутрипросветной лучевой терапией не увеличивает общую выживаемость пациентов, хотя и позволяют достичь лучшего локального контроля [223].

Химиолучевое лечение в неоадьювантном режиме перед трансплантацией печени было описано выше в разделе «хирургическое лечение».

Резюмируя, необходимо отметить, что, несмотря на почти тридцатилетнюю историю применения различных вариантов лучевой терапии при гиллюсной холангиокарциноме, опубликованные работы до сих пор разрознены, почти всегда ретроспективны; отсутствует стандартизация доз и режимов облучения, резко разнятся данные по числу осложнений и влиянию на продолжительность жизни, не разработаны вопросы сочетания с другими лечебными воздействиями.

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА) – метод, основанный на свойстве переменного тока частотой 350-500 кГц распространяться в окружающие ткани, вызывая колебательные движения ионов, приводящие к нагреванию ткани, коагуляции белков с формированием зоны некроза [70,156]. В лечении злокачественных опухолей печени метод применяется с 1990-х годов [63,144,180]. Активное изучение и распространение этого метода в новом для себя ключе - эндобилиарной РЧА - началось относительно недавно: в 2011-2013 годах разработан

биполярный катетер Habib EndoHPB (EMcision Ltd., London, UK) диаметром 8 Fr (2,6 мм), который устанавливается в желчные протоки посредством 0.035-дюймового проводника [198,224]. Поперечный диаметр зоны деструкции тканей может варьировать от 2,1 до 11,3 мм (в эксперименте *ex vivo*) в зависимости от мощности и продолжительности воздействия [78,116].

Как и другие локорегионарные технологии, эндобилиарная РЧА направлена на местную деструкцию опухоли путем сплошного нагревания тканей и достижения коагуляционного некроза опухоли. Однако, в условиях сложных топографо-анатомических взаимоотношений опухоли Клацкина и сосудистых элементов области ворот печени и печеночно-двенадцатиперстной связки, отсутствие селективности термического воздействия может представлять существенную проблему. Среди осложнений радиочастотного воздействия на желчные протоки отмечаются: болевой синдром, холангит, холангиосепсис, эмпиема желчного пузыря, гемобилия, тромбоз вен портальной системы, печеночная кома, инфаркт сегмента печени, вызванный, по мнению авторов, термическим повреждением сегментарной печеночной артерии, формирование псевдоаневризмы печеночной артерии, рубцовая стриктура желчных протоков с развитием желтухи [79,85,116,200,203]. Кроме того, желчные протоки проходят по передней поверхности воротной вены, однако ни в одной из опубликованных статей не уделяется внимание хорошо известному эффекту охлаждения, описанному для РЧА очаговых образований печени и состоящему в резком уменьшении эффективности гипертермического воздействия при прилегании опухоли к крупному сосуду [35,136].

Литературные данные по отдаленным результатам РЧА гиллюсной холангиокарциномы, в силу относительной новизны технологии, немногочисленны: медиана выживаемости составляет 6,1 – 10,1 месяцев [85,214]. Возможным преимущественным этой технологии может стать относительная доступность в техническом и финансово-экономическом плане, а также отсутствие необходимости использования медикаментозных препаратов, также требующих дорогостоящих клинических испытаний и регистрации. Безусловно, требуется дальнейшее изучения метода эндобилиарной РЧА и определение его роли в лечении рака проксимальных внепеченочных желчных протоков.

1.3. Эндобилиарная фотодинамическая терапия: преклиническое обоснование применения метода

1.3.1. Принцип метода

Фотодинамическая терапия (ФДТ) - это бинарный метод фотохимиотерапии, включающий в себя относительно селективное накопление патологической тканью (опухолью с зоной перифокального воспаления) химического агента, называемого фотосенсибилизатором, с последующей активацией накопленного фотосенсибилизатора при помощи света, что запускает

каскад внутриклеточных реакций, называемых фотодинамическим эффектом, приводящих к гибели опухолевых клеток.

Механизм фотохимического превращения молекул можно описать следующим образом. После поглощения кванта света молекулы из основного переходят в электро-возбужденное состояние, т.е. на более высокие энергетические уровни. При фотодинамическом эффекте 1-го типа фотовозбужденные молекулы фотосенсибилизаторов переходят в триплетное состояние и прямо реагируют с субстратом и/или с молекулами среды, в частности с водой. При этом сначала образуются промежуточные радикальные продукты, которые затем взаимодействуют с кислородом и дают сложную смесь высокоактивных продуктов, вступающих в дальнейшие окислительные реакции, приводящие к повреждению биоструктур. В фотодинамических реакциях 2-го типа сначала происходит перенос энергии от возбужденного фотосенсибилизатора на кислород. Это переводит кислород в высокоактивное синглетное состояние 1O_2 , а затем синглетный кислород окисляет разнообразные субстраты в клетках. В обоих случаях молекулы фотосенсибилизаторов повышают чувствительность клеток к световому повреждению. При этом по отдельности свет и фотосенсибилизаторы могут быть нетоксичными, и только совместное действие света, фотосенсибилизатора и кислорода вызывает фотодинамический или фототоксический эффект [41].

1.3.2. Фотосенсибилизаторы и их накопление в опухоли

Одним из основных компонентов ФДТ является фотосенсибилизатор (ФС). Многие природные и синтезированные вещества обладают свойствами ФС, но лишь небольшая их толика пригодна для клинического применения [32,44]. Объем информации по ФС и их свойствам слишком велик, чтобы подробно останавливаться на их описании в данной работе, поэтому мы позволим отослать читателя к обзорам, посвященным этому вопросу [32,44]. Отметим лишь, что в России в качестве лекарственных препаратов зарегистрированы следующие ФС: Визудин (производное бензпорфирина), Фотосенс, Аласенс (аминолевуленовая кислота), Фотодитазин (хлорин Е6), Фотолон (хлорин Е6), Радахлорин (смесь хлоринов из микроводоросли рода *Spirulina*, около 70–90% которых составляет хлорин е6). Кроме того, на сегодняшний день существует множество ФС, проходящих испытания II - III фазы потенциально пригодных к дальнейшему внедрению в клиническую практику [32,44].

Механизмы избирательного накопления ФС в тканях опухоли сложны и до сих пор не до конца изучены. Считается, что физико-химические свойства ФС определяют их внутриклеточную локализацию, от чего, в свою очередь, зависит селективность повреждения тех или иных органелл. Внутриклеточными мишенями ФДТ могут быть практически любые структуры: плазматическая мембрана [41,81,100,113], лизосомы [56,57], митохондрии [41,71],

элементы цитоскелета – микротрубочки, актиновые нити и промежуточные филаменты, тубулин [57]. Как правило, лабораторные эксперименты сводятся к исследованию накопления фотосенсибилизатора в культуре опухолевых клеток с дальнейшим измерением флуоресценции в перевиваемой опухоли и некритичным выводом о селективном накоплении сенсibilизатора опухолевыми клетками [185,225,226]. Исследователи зачастую устанавливают знак тождества между опухолевыми клетками в культуре и опухолью *in vivo*, что в корне не верно, поскольку опухоль представляет собой совокупность атипично пролиферирующих клеток, опухоль-ассоциированных лейкоцитов, фибробластов, эндотелиоцитов и других клеточных элементов; при этом процент собственно опухолевых клеток может быть невелик. Лишь в единичных работах были предприняты попытки разобраться, что же отвечает за накопление фотосенсибилизатора в опухоли *in vivo* [126,127,183]. Изящный эксперимент был поставлен канадскими исследователями М. Korbelik et. al., изучавшими накопление и распределение ФС «Фотофрин» в перевиваемых саркомах линий ЕМТ6, RIF, КНТ и FsaN, саркоме легкого Льюиса, плоскоклеточной карциноме SCCVII, в медленно растущей умереннодифференцированной плоскоклеточной карциноме AT17 SCC, а также в спонтанно развившейся аденокарциноме мыши. Через 24 часа после введения ФС у животных производился забор опухолей, механическая и энзимная диссоциация их на клеточные элементы, разделение на клеточные фракции (злокачественные клетки, различные типы опухоль-ассоциированных лейкоцитов, эндотелиоциты) с последующим пофракционным исследованием флуоресценции. Было установлено, что максимальное накопление ФС отмечалось не в атипичных клетках, а в одной из субпопуляций опухоль-ассоциированных макрофагов, которое, в зависимости от типа опухоли, в 10-20 раз превышало таковое в атипичных клетках. Эндотелиоциты и другие типы лейкоцитов по накоплению ФС не отличались от атипичных клеток, которые, в свою очередь, накапливали ФС на уровне нормальных кардиомиоцитов тех же животных. Накопление ФС в злокачественных клетках различалось во всех моделях опухолей, и могло изменяться в зависимости от перфузии и васкуляризации [126,127].

Таким образом, был сделан нетривиальный вывод о том, что молекулы ФС в опухолях *in vivo* накапливаются преимущественно клетками опухолевого микроокружения, в частности, макрофагами.

1.3.3. Источники света

Для ФДТ в онкологической практике наиболее часто используют свет красного и ближнего инфракрасного диапазона спектра (600-800 нм), что обусловлено его способностью проникать в ткани на достаточную глубину и инициировать фотохимические реакции.

Инфракрасное облучение с длиной волны более 800 нм, хотя и характеризуется большой проникающей способностью, является неэффективным, так как не обладает достаточной энергией для фотовозбуждения [49,148]. Проникающая способность света зависит от оптических характеристик ткани и физических свойств света. Оптическая глубина проникновения определяется как глубина, на которой интенсивность света уменьшается приблизительно на 37% ($1/e$) своего изначального значения на границе воздух/биологическая ткань [176]. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что максимальной оптической глубиной проникновения при сохранении способности к фотовозбуждению обладает красный свет. В различных биологических тканях этот параметр варьирует от 0,8 мм до 17,2 мм [145,182]. В здоровой печени крыс глубина проникновения красного света составляет 6,1 и 6,4 мм при длине волны 633 и 630 нм, соответственно; и 6,2 мм при длине волны 670 нм [166,182]. В цирротической печени этот показатель резко снижается - до 1,7 мм [145]. Как уже было отмечено ранее, для холангиокарцином характерна выраженная десмопластическая реакция стромы и высокая гетерогенность структуры как в различных порциях опухоли, так и у разных пациентов [5,52,193]. В доступной литературе нами не было найдено данных, касающихся изучения оптической глубины проникновения красного света в опухоли.

Первыми источниками света для ФДТ были аргоновые лазеры и лазеры на парах металлов [60]. В дальнейшем был предложен ряд других источников света, которые можно разделить на две группы: когерентные (лазеры на растворах красителей, лазеры на парах металлов, твердотельные лазеры, лазеры на галоидных соединениях металлов, полупроводниковые лазеры) и некогерентные (газоразрядные лампы высокого давления (ксеноновая лампа, вольфрамовая и т.д.), люминесцентные лампы, устройства на светодиодах - LED (light-emitting diode)). В настоящее время в медицине из когерентных устройств наибольшее распространение получили полупроводниковые лазерные аппараты, которые надежны, компактны, достаточно просты в использовании и не требуют специального технического обслуживания. Применение таких установок возможно для любых видов ФДТ (поверхностной, внутрисполостной и интерстициальной) [37]. Из некогерентных источников света наиболее распространены LED-устройства, современные модели которых обладают такими достоинствами, как узкополосное (5-10 нм) излучение, достаточная мощность, конструктивная простота и коммерческая доступность. В исследованиях, изучающих эффективность различных источников света, было показано, что излучение когерентных и некогерентных источников света, хотя и несколько отличается по биологической активности в лабораторных условиях, при клинических исследованиях показывает сопоставимую эффективность [53,60,94,111,133,134,177]. Однако, когда речь идет о глубоко расположенных

опухолях, где необходимо использовать средства доставки света (оптические волокна), когерентные источники являются на сегодняшний день безальтернативным вариантом [60].

1.3.4. Биологические механизмы действия

Считается, в основе фотодинамического повреждения опухолевых тканей лежат три основных механизма:

- фотоиндуцированное повреждение опухолевых и перитуморальных клеток [41,86,112];
- фотоиндуцированное повреждение эндотелиальных клеток, ведущее к микрососудистому коллапсу, возникающему в результате вазоконстрикции или вазодилатации, агрегации эритроцитов, тромбоза и остановки кровотока [72,87];
- фотоиндуцированный иммунный ответ, являющийся важным и не до конца изученным механизмом тумороцидного действия. Считается, что гибель опухолевых клеток в результате светового воздействия приводит к активации системы комплемента, секреции провоспалительных цитокинов, быстрому увеличению количества нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. После захвата обломков опухолевых клеток фагоциты мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где дифференцируются в антиген-презентирующие клетки, которые активируют Т-клетки. Представление опухолевого антигена в лимфатических узлах сопровождается быстрым увеличением количества опухоль-специфичных лимфоцитов, которые уничтожают остаточные опухолевые клетки. [49,105] Также считается, что активация опухоль-ассоциированных макрофагов стимулирует пролиферацию Т-хелперов, которые индуцируют формирование опухолеспецифичных Т-киллеров [106]. Таким образом, фотовоздействие приводит к неспецифическим воспалительным реакциям, за которыми следуют постепенно нарастающие реакции специфического противоопухолевого иммунитета [172].

Кроме противоопухолевой активности, необходимо отметить, что ФДТ обладает также выраженным микробицидным действием в отношении широкого спектра инфекционных возбудителей [84,97,119,192]. Для больных опухолью Клацкина, живущих в состоянии хронического рецидивирующего холангита, это свойство ФДТ является не менее ценным, чем собственно противоопухолевое [4,8,11,15,29].

1.3.5. Экспериментальные предпосылки к применению ФДТ при гиллюсной холангиокарциноме

1.3.5.1. Исследования *in vitro*

Хотя, как уже отмечалось ранее, вопрос о том, что в большей степени накапливает фотосенсибилизатор в опухолях *in vivo* – собственно опухолевые клетки или клетки опухолевого микроокружения – остается открытым, экспериментальные исследования эффектов ФДТ холангиоцеллюлярного рака начинались с клеточных линий. В исследованиях *in vitro* было показано, что фотосенсибилизаторы накапливаются клетками холангиокарцином в широком диапазоне концентраций (от 0,02 до 8 мг/мл) в зависимости от типов клеточной линий и используемого препарата, а цитотоксические эффекты ФДТ зависят от концентрации препарата и дозы облучения [66,73,80,121,212,122]. Эксперименты показали, что ФДТ в зависимости от условий приводит к различным результатам: некрозу и апоптозу, торможению клеточной инвазии и т.д. Результаты данных исследований приведены в сводной таблице 1.

Таблица 1 – Эффекты ФДТ в экспериментах *in vitro*

Автор, год	Фотосенсибилизатор	Клеточная линия	Результат
Kiesslich T. et al. 2007 [121]	Мета-тетрагидрокси фенилхлорин Фоскан (Foscan), липосомальная форма Мета-тетрагидрокси фенилхлорина (Foslip)	Высокодифференцированная линия клеток рака желчного пузыря человека (GBC), недифференцированная линия клеток рака желчных протоков (BDC)	Оба ФС эффективно накапливаются клеточными линиями ХЦР
Cao L. Q. et al., 2009 [66]	Гематопорфирин (HpD)	Клеточная линия холангиокарциномы человека QBC939	HpD ингибирует рост клеток QBC939 посредством апоптоза <i>in vitro</i>
Wang J.B. et al., 2010 [212]	Гематопорфирин монометил (НММЕ)	Клеточная линия холангиокарциномы человека QBC939	ФДТ индуцирует апоптоз опухолевых клеток холангиокарциномы человека

Kim C.H. et al., 2011 [122]	5-Аминолевуленовая кислота (ALA)	Клеточная линия внутрипеченочной холангиокарциномы человека HuCC-T1	ФДТ с ALA дозозависимо индуцирует апоптоз и некроз опухолевых клеток
Chung C.W. et al., 2013 [80]	Гексил - аминолевуленовая кислота (HALA), 5-Аминолевуленовая кислота (ALA)	Клеточная линия внутрипеченочной холангиокарциномы человека HuCC-T1, Клеточная линия внепеченочной холангиокарциномы человека SNU1196	Клетки внепеченочной холангиокарциномы лучше накапливают ALA, концентрация HALA выше в клетках внутрипеченочной холангиокарциномы. HALA – эффективный фотосенсибилизатор для обоих видов опухоли
Chen Y.J. et al., 2015 [73]	Гематопорфирин (HpD)	Клеточная линия холангиокарциномы человека QBC939	ФДТ не вызывает апоптоз, но ингибирует клеточную инвазию при концентрации 4 нг/мл и мощности 5 Дж/см ² ; при более высокой концентрации и дозе – индуцирует апоптоз опухолевых клеток.

1.3.5.2. Исследования на животных

Хотя в литературе описана модель опухоли Клацкина, основанная на внутривитальной инокуляции клеток холангиокарцином крысы линий BDE у лабораторных животных [194], она не использовалась для исследования ФДТ, по всей вероятности, в силу трудоемкости и сложности воспроизведения.

Изучение ФДТ аденокарцином в экспериментах *in vivo* производилось на более простых моделях – внутривитальных или подкожных имплантатах холангиоцеллюлярного рака, аденокарциномы легкого, колоректального рака человека или животных. [65,88,137, 181,206,208,220]. В частности, Tzerkovsky DA, изучая противоопухолевую эффективность интерстициальной ФДТ с ФС хлоринового ряда на модели холангиокарциномы RS-1 у крыс, показал, что глубина некроза после фотовоздействия составляет 2,15 – 2,84 см [206]. Van Hillegerberg R. et al. отмечали, что ФДТ с Фотифрином имплантов колоректального рака при удельной дозе облучения 800 Дж/см^{-1} , приводило к полному ответу у 4 из 6 животных, сохранявшемуся в течение 36 дней [208]. При этом дальнейшее повышение дозы с 800 до 1600 Дж/см^{-1} вело к незначительному увеличению зоны некроза опухоли, но приводило к некрозу здоровой паренхимы печени. Rovers J.P. et al. изучали распределение ФС хлоринового ряда (mTHPC) в опухоли и здоровой ткани печени крыс с использованием модели метастазов аденокарциномы толстой кишки в печени [181]. Помимо демонстрации противоопухолевых эффектов ФДТ авторами дано обоснование времени начала фотовоздействия. Показано, что концентрация в здоровой ткани печени начинает стремительно снижаться спустя 4 часа после введения, в то время как в опухоли она остается неизменно высокой спустя 48 часов. Наиболее высокая концентрация ФС в опухоли была достигнута в интервале между 24 и 48 часами после введения, причем снижение концентрации ФС в опухоли происходило существенно медленнее по сравнению со здоровой тканью. Среднее отношение концентрации и флуоресценции в опухоли/печени (индекс контрастности) достигало 6,3 и 5,0 на 72 час после введения, соответственно.

По литературным данным ФДТ обладает выраженным антибактериальным [4,11,15] и антифибротическим эффектами [146,213,227], значение которых нельзя недооценивать в лечении опухоли, характеризующейся формированием высокой ригидной билиарной стриктуры и доминированием хронического рецидивирующего холангита в клинической картине. Однако, оценка этих эффектов в экспериментах с имплантируемыми опухолями затруднена и требует иных модельных систем. В работах по лечению острого гнойного холангита, холецистита было показано, что внутривитальное фотовоздействие позволяет снизить уровень бактериоохлии на 4-6 порядков (с 10^{5-8} до 10^{1-2} КОЕ/1 мл), приводит к выраженному уменьшению маркеров воспаления в анализах крови и содержанием билиарного тракта [8,11,29]. Кроме того,

фотоиндукция приводит к ингибированию пролиферации и апоптозу активированных фибробластов [213,227]. Антифибротическое действие ФДТ ведет к ремоделингу рубцовых поражений, изменению соотношения в них коллагеновых и эластиновых волокон [146]. В клинических условиях это может способствовать частичной реканализации желчных протоков путем снижения ригидности и повышения эластичности билиарных стриктур и, в свою очередь, приводить к снижению общего периферического сопротивления желчного дерева и улучшению желчеоттока.

Таким образом, ФДТ обладает противоопухолевым, антибактериальным, иммунным и антифибротическим эффектами, подтвержденных большим числом доклинических работ. В настоящий момент существует широкий выбор различных источников света и фотосенсибилизаторов, разрешенных к клиническому применению в России. Это создает возможность применения эндобилиарной ФДТ гиллюсной холангиокарциномы в клинической практике.

1.4. Методологические аспекты эндобилиарной ФДТ в клинической практике

1.4.1. Накопление фотосенсибилизатора

Накопление ФС, определяемое обычно по интенсивности его флуоресценции в опухоли, является одним из ключевых факторов успеха проводимой ФДТ [51]. Тем не менее, в клинических условиях оно изучено недостаточно: в большинстве опубликованных работ авторы оценивали накопление ФС качественно через произвольно выбранные временные промежутки, и лишь для отдельных нозологий приводятся количественные данные [9,16,23,33,45,48,51]. Динамика же накопления ФС и вовсе описана только у пациентов с поверхностными образованиями [10]; таким образом, выбирая время фотовоздействия на глубоко расположенные опухоли, клиницисты-исследователи вынуждены опираться на экспериментальные работы. Однако, в отличие от опухолевых моделей новообразования человека даже в рамках одной нозологической формы высокогетерогенны по своей структуре, более того, в одной и той же опухоли могут присутствовать участки различного строения [193]. В связи с этим оценка уровня накопления ФС у пациентов имеет не только академическое, но и практическое значение. Для персонализированного подбора оптимального времени фотовоздействия необходимо знать времена пика накопления ФС в опухоли и пика контрастности (максимального соотношения накопления ФС в опухоли/нормальной ткани) хотя бы по нозологиям. Первая величина характеризуется параметром D_f , который определяют как отношение интегральной интенсивности регистрируемого спектра в области максимальной флуоресценции ФС к интегральной интенсивности регистрируемого спектра в области максимума аутофлуоресцентного излучения; он отражает способность опухоли накапливать ФС

в принципе [10,45]. Вторым параметром является отношение интенсивности флуоресценции препарата в опухоли к таковому в здоровой ткани, известное в литературе как «индекс флуоресценции», «индекс флуоресцентной контрастности», «индекс контрастности» или просто «флуоресцентная контрастность»; он отражает селективность накопления ФС опухолью [10,45,51]. Однако на пациентах исследования этих показателей обычно трудоемки, требуют дополнительного сложного оборудования и расходных материалов, а также связаны с временными и финансово-экономическими потерями. В связи с вышеперечисленным большинство клинических работ содержат лишь фрагментарную информацию по аккумуляции ФС без какой-либо стандартизации временных промежутков, в которые измеряются параметры накопления.

Согласно немногочисленным данным, спектрально-диагностический параметр D_f для плоскоклеточного рака гортани составляет 15,5, для рака легкого – до 7, рака желудка – 15,8 без указания времени определения указанных параметров от введения ФС [45]. Больше информации об индексе контрастности, показатели которого в клинических условиях широко варьируют. В частности, для глиобластомы человека он достаточно высок и составляет от 9 до 54 через 4 часа после введения ФС [9], для базальноклеточного рака кожи расположен в широком диапазоне от 1,3 до 20 [23,45,48], для плоскоклеточного рака кожи – от 2,3 до 3,6 через 3 часа после введения ФС [48], для рака мочевого пузыря - от 10 до 35 при длине волны 408 нм и от 2 до 20 при длине волны 532 нм через 1,5-2 часа от введения ФС [33], для рака шейки матки от 3,1 до 3,3 [16], для опухолей пищевода показатель индекса флуоресценции составляет 1,4, для опухолей верхних дыхательных путей и центрального рака легкого он варьирует от 5 до 20 [45]. Сводные данные показателя индекса контрастности для различных нозологий представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели индекса контрастности для различных нозологий

Авторы, год	Нозология	Индекс флуоресцентной контрастности	ФС	Время после введения ФС, ч
С. А. Горайнов с соавт. [9], 2014	Глиобластома человека	9 - 54	Аласенс (5-АЛК)	4
Ярославцева-Исаева Е.В с соавт. [48], 2018	Базалиома	1,3 – 9,5	Фотодитазин	3
		6,9 – 8,0	Фотолон	3
	Плоскоклеточный рак кожи	2,3 – 3,6	Фотолон	3

Чиссов В.И. с соавт. [45], 2003	Базалиома	3 – 20	Аласенс (5-АЛК)	0 – 24
	Центральный рак легкого	5 – 20	Аласенс (5-АЛК)	-
	Опухоли пищевода	1,4	Аласенс (5-АЛК)	-
Зыков Аркадий Евгеньевич [16], 2011	Рак шейки матки	3,1 – 3,3	Флюоренат, Аласенс (5-АЛК)	1 – 5
Русаков И.Г. с соавт. [33], 2015	Рак мочевого пузыря	2 – 35	Аласенс (5-АЛК)	1,5 – 2

В литературе приведены данные о применении флуоресцентной диагностики при опухолях тела матки, желудка, метастатическом поражении брюшины, однако количественные показатели флуоресценции в этих работах не представлены [45,123,153].

Возвращаясь к холангиоцеллюлярному раку, нам удалось найти единственную работу наших соотечественников, посвященную флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухоли Клацкина, в которой через 3-5 и 24 часа после введения различных ФС перед сеансом ФДТ проводится холангиоскопия с флуоресцентной диагностикой [47]. Авторы отмечают наличие накопления ФС в зоне опухолевой стриктуры. В остальных работах эндобилиарная ФДТ проводилась без какой-либо флуоресцентной диагностики, фотовоздействие проводилось в сроки от 4 до 96 часов, базируясь на результатах преклинических работ.

1.4.2. Эндобилиарная доставка света: инструментарий и технология вмешательства

Гилюсная холангиокарцинома является глубокорасположенной труднодоступной опухолью, для фотовоздействия на которую, помимо источников света, требуется специальное оборудование: средства доставки света, его рассеяния и позиционирования.

В отличие от поверхностных новообразований для опухолей Клацкина применение когерентных источников света является безальтернативным, поскольку в качестве средств эндобилиарной доставки света используются оптические волокна (синоним, световоды) [60]. Они могут быть кварцевыми (неорганические волокна) и полимерными (пластиковые волокна), и должны отвечать ряду требований: быть изготовленными из инертных материалов, передавать оптическое излучение достаточной мощности с высокой лучевой прочностью, обладать малыми предельными радиусами изгиба [104]. Принципиальное строение у этих

волокон одинаковое: ядро с определенным показателем преломления обрамлено демпфером с меньшим показателем преломления – так в световоде создаются условия, необходимые для реализации явления полного внутреннего отражения [17,19]. Однако существует несколько ключевых различий. Кварцевые волокна характеризуются меньшими потерями энергии облучения и большей термоустойчивостью, но при этом обладают меньшим предельным радиусом изгиба, подвержены большей ломкости и существенно дороже в производстве. Пластиковые волокна выдерживают значительно большие деформации, существенно дешевле в производстве, но обладают высокими потерями излучения и значительно меньшей термоустойчивостью [7]. При эндобилиарной ФДТ способность световода пропускать излучение высокой мощности, как правило, остается мало востребованной, а вот способность преодолевать изгибы желчных протоков, напротив, является критически важной; поэтому, на наш взгляд, предпочтение в данном случае следует отдавать полимерным оптическим волокнам.

Другой важной характеристикой световодов является способ вывода (рассеяния) излучения. Среди наиболее широко применяемых для ФДТ световодов различают: световод с прямым выходом излучения (зачастую дополненный линзой или микролинзой); световод с боковым выходом излучения (диффузионного типа с различными длинами рассеивающей части). Поскольку геометрически опухоль Клацкина можно рассматривать как изогнутую трубчатую структуру, муфтообразно охватывающую желчный проток на большом протяжении, то для облучения такого образования наиболее подходящими представляются волокна с боковым светорассеянием, что чаще всего достигается путем устранения оптической оболочки в световоде. Таким образом, в рассеивающей части отсутствует эффект полного внутреннего отражения и фотоны распространяются во всех направлениях от ядра, постепенно теряя энергию. Одной из проблем цилиндрических диффузоров является равномерность их излучения, которая достигается путем конусовидного сужения оптической оболочки по всей длине рассеивающей части световода [202]. По данным различных производителей неравномерность излучения по всей длине диффузора не превышает 20% [20,202]. Кроме того, такие диффузоры обладают достаточной гибкостью, что также облегчает их позиционирование в сложных участках. Интересным представляется использование балонных катетеров, заполненных специальными субстанциями, которые дополнительно растягивают билиарную стриктуру, обнажая большую площадь для лазерного воздействия и вытесняя содержимое протока из зоны прохождения света [47].

Введение световода непосредственно в протоки может привести к заламам волокна и нежелательному контакту с желчью и стенками протоков, поэтому для внутрипротокового позиционирования волокон используют различные устройства. В идеале оптическое волокно не

должно выходить за пределы защитного устройства, однако его введение через инструментальный канал холангиоскопа [131] или стандартный сосудистый интродьюсер [47] предполагает выведение диффузора в просвет желчного протока, что приводит к его заломам, прямому контакту со стенками протоков и желчью. Кроме того, использование холангиоскопа требует расширения канала путем бужирования до существенного диаметра - 16-18 Fr (~ 5-6 мм). Также в качестве средства доставки света может быть использовано устройство с соединенным по типу «двустволки» световодом и микрокатетером [43], который технически сложен, дорог в изготовлении и частично перекрывает облучение сектора желчного протока.

Одним из ключевых недостатков как световодов, так и средств доставки является их рентгеногегативность, что в клинических условиях сильно затрудняет точное позиционирование диффузора. В настоящий момент эта проблема решается двумя способами: позиционированием диффузора в баллонном катетере, заполненном специальными контрастными субстанциями [47] либо использованием диффузоров или интродьюсеров с рентгеноконтрастными метками [43].

Как уже отмечалось ранее, опухоль Клацкина – это муфтообразный инфильтрат, охватывающий изогнутую трубчатую структуру на значительном протяжении (зачастую более 10 сантиметров). Поэтому облучение таких инфильтратов возможно в пошаговом режиме (при недостаточной длине диффузора), либо непрерывном (при длине рассеивающей части соответствующей границам поражения). Необходимо отметить, что временной промежуток для проведения эндобилиарной ФДТ ограничен. Это обусловлено несколькими факторами: временным диапазоном оптимальной концентрации препарата в опухолевой ткани, переносимостью процедуры пациентом, временем работы операционной и персонала. Цилиндрические диффузоры с большей длиной (2 и более см) при одинаковом времени, общей дозе и площади облучения позволяют производить облучение с меньшей удельной мощностью.

В завершении следует отметить, что установка оптоволоконна в зону опухолевого поражения может осуществляться антеградным (чрескожным чреспеченочным) или ретроградным (транспапиллярным) доступом, аналогично методу билиарного дренирования. Lee T.Y. et al., сравнивая результаты ФДТ, выполняемого тем или иным способом, не получили достоверной разницы в общей выживаемости больных: медиана выживаемости составила 11,6 месяцев в группе чрескожной ФДТ против 9,5 месяцев в группе транспапиллярной [131]. Определение способа доставки света логичным образом исходит из предпочтений каждой отдельной клиники метода билиарного дренирования и накопленного специалистами опыта таких вмешательств. Однако, как уже отмечалось выше, адекватная транспапиллярная декомпрессия при проксимальных билиарных блоках технически осуществима лишь в 30-40% случаев.

1.4.3. Параметры лазерного облучения и биологические эффекты

Биологические эффекты ФДТ, помимо свойств ФС и времени начала его активации, во многом зависят от оксигенации тканей и параметров лазерного облучения. Подбор оптимальных дозы и мощности, времени и режима фотовоздействия имеет решающее значение для реализации терапевтического эффекта [66,73,74,80,88,89,121,122,212,220].

Дозиметрия при ФДТ в отличие, например, от родственной ей лучевой терапии является менее разработанной [40,141]. Если поглощенная доза ионизирующего излучения единообразно выражается в Гр (Дж/кг) независимо от вида и способа облучения, то форма представления световой дозы при ФДТ зависит от методики фотовоздействия. Наиболее часто световая доза определяется как отношение энергии к площади поверхности опухоли (Дж/см²) [58]. Такая ситуация сложилась исторически: внедрение ФДТ в клиническую практику начиналось с воздействия на плоские поверхностные образования, кроме того, проникающая способность света в видимом диапазоне была невелика, поэтому толщиной облучаемой ткани пренебрегали [1,27,51,131,163,186,219,228]. В дальнейшем появились внутритканевые и внутриполостные методики фотовоздействия, а также облучение сложных геометрических поверхностей, предполагающее аппозицию нескольких световых полей. Это усложняло расчёт и, в определенных ситуациях, требовало применения другой формы представления дозы (например, Дж/см диффузора - при интерстициальной ФДТ). В типичном случае ФДТ гиллюсной холангиокарциномы облучение проходит по веерообразно расходящимся холангиостомическим каналам. Доза выражается в Дж/см², где площадь облучения рассчитывается как сумма площадей боковых поверхностей цилиндров (наиболее приближенных по форме к желчным протокам геометрических фигур) [58]; однако, вопрос наложения световых полей и особенностей расчёта дозы в области конfluence в доступной нам литературе не рассматривался.

Кроме дозы важными световыми характеристиками являются также мощность и режим излучения, варьируя которыми можно получать различные биологические эффекты [36,42,66,73,74,80,88,89,121,122,211,212,220]. Одна и та же суммарная доза излучения может быть передана ткани за разное время. Увеличение промежутка времени облучения при постоянной дозе закономерно означает уменьшение количества передаваемой энергии в единицу времени ($Вт=Дж/с$). Удельная мощность света ($Вт/см^2$) используется в качестве количественного показателя передаваемой энергии облучения за единицу времени на единицу площади поверхности желчного протока. Кроме того, суммарная доза может достигаться за несколько периодов облучения, прерываемых паузами (количественно представляется как время импульса и паузы). Такой режим облучения в отличие от традиционно используемого непрерывного называется импульсным. Считается, что интервалы в облучении способствуют

реоксигенации тканей и повышению концентрации триплетного кислорода в опухолевых клетках. Это, в свою очередь, ведет к более эффективному образованию синглетного кислорода и повышает эффективность ФДТ [42,125].

В экспериментальных исследованиях было показано, что использование импульсного режима и низких доз облучения приводит к достоверно большей деструкции опухоли по сравнению с непрерывным и высокодозным режимом, однако это утверждение нуждается в дальнейших клинических исследованиях [169]. В литературе встречаются отдельные сообщения о модулировании режимов ФДТ по температуре тканей, пульсу и дыханию, однако серьезных сравнительных работ проведено не было [2,218].

Как уже было отмечено, ФДТ индуцирует как некроз, так и апоптоз опухолевых клеток, что в большей степени зависит от внутриклеточной локализации ФС и активации тех или иных сигнальных путей гибели клеток [41,64]. В литературе имеются упоминания, что световая доза также влияет на механизм гибели клеток: использование более высоких доз облучения ведет к преобладанию некроза опухолевых клеток, в то время как использование низких доз в большей степени стимулирует апоптоз [173].

Кроме того, представляет большой интерес снижение интерстициального давления ткани (interstitial fluid pressure) опухоли, вызываемое низкодозной ФДТ. Хотя этот вопрос находится в стадии преклинических исследований, по всей видимости, это может играть существенную роль как в собственно торможении роста опухоли, так и в облегчении оттока желчи по патологически измененным билиарным путям [54,68,171].

Необходимо отметить, что в клинических работах по эндобилиарной ФДТ опухолей Клацкина вопросы дозиметрии и режимов облучения освещены скудно: в лучшем случае сообщается о проведении облучения с удельной дозой в диапазоне 100 -275 Дж/см² [75,129,186,217,219,228]. Сравнительных исследований по влиянию параметров фотовоздействия в доступной литературе нами обнаружено не было.

1.4.4. Периоперационное ведение пациентов

Эндобилиарная ФДТ выполняется после анте- либо ретроградной билиарной декомпрессии, однако сроки первого и последующих сеансов, периоперационное ведение пациентов и даже собственно показания и противопоказания к вмешательству до сих пор четко не отработаны. Внутрипротоковые фотовоздействия чаще всего проводятся первично неоперабельным пациентам, а также больным, перенесшим нерадикальные резекции печени и желчных протоков, либо страдающим локальными рецидивами после предшествующего лечения [75,90,129,163,175,186,209,217,219,228]. Первый сеанс эндобилиарной ФДТ у первично неоперабельных больных, по данным различных авторов, проводится в сроки от 0 до 14 дней

после дренирования. Интервалы между сеансами и вовсе не описаны: обычно последующие фотовоздействия проводятся в режиме *on demand*, когда появляются признаки прогрессирования заболевания либо обострения холангита. Интересно, что выраженная механическая желтуха не рассматривается большинством исследователей в качестве противопоказания к ФДТ: по их данным, уровень общего билирубина сыворотки на момент воздействия варьировал от 5,8 до 770 мкмоль/л [129,186,217,219,228,]. При этом гепатотоксичности даже у выражено желтушных пациентов отмечено не было, что свидетельствует о безопасности воздействия. Вопросы периоперационного лекарственного сопровождения в большинстве источников также подробно не освещаются: рекомендации по обезболиванию и седации пациентов встречаются лишь в единичных работах [170], несколько больше внимания уделяется антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений в пред- и послеоперационном периодах [170,175,228].

Резюмируя, можно сказать, что периоперационное ведение пациентов при эндобилиарной ФДТ находится скорее в стадии накопления разрозненной информации, поступающей из клиник-пионеров этой области, а отнюдь не анализа полученных данных.

1.4.5. Программы эндобилиарной ФДТ: паллиативная, адьювантная, неoadьювантная

На этапе становления эндобилиарная ФДТ выполнялась больным опухолью Клацкина с билиарными эндопротезами, которым сложно было предложить другой метод лечения. Она имела своей целью увеличение продолжительности жизни пациента и улучшения ее качества за счет облегчения желчеоттока, профилактики обтураций стентов и уменьшения частоты обострений холангита [75,90,129,163,175,186,209,217,219,228]. До сих пор у большинства пациентов эндобилиарная ФДТ проводится с вышеописанными целями – по паллиативной программе. В дальнейшем у исследователей появился интерес к проведению ФДТ по нео- либо адьювантной программам [154,210,216]. Это было обусловлено, во-первых, высокой частотой нерадикальных операций и локальных рецидивов после хирургического лечения, а, во-вторых, отсутствием грубого рубцевания после ФДТ в отличие от лучевой терапии, что критично для функционирования билиодигестивных анастомозов (см. разделы хирургическое лечение). И хотя работы, посвященные нео- и адьювантной ФДТ, немногочисленны, они содержат весьма любопытную информацию [210,216].

В 2015 году Wagner A et al. опубликовали отдаленные результаты неoadьювантной ФДТ у 7 исходно неоперабельных в силу местной распространенности заболевания пациентов, проведенных с 1997 по 2001 годы. За 30-72 дня до хирургического лечения пациентам была проведена эндобилиарная ФДТ. В 6 наблюдениях были выполнены резекции печени и протоков в радикальных границах, прошедших по зоне фотовоздействия, в 1 наблюдении –

трансплантация печени. Медиана общей выживаемости составила 3,2 и 1,8 года, а пятилетняя выживаемость 43% и 29%, в группах неoadьювантной ФДТ и исторического контроля, которую составили 35 больных опухолью Клатскина после R0 резекций, соответственно [210]. Хотя разница не была статистически значимой, вероятно, в силу немногочисленности основной группы, такие результаты свидетельствовали о целесообразности развития данного направления.

Группа японских исследователей Nanashima A et al. провели адьювантную эндобилиарную ФДТ 8 пациентам, ранее перенесшим нерадикальное хирургическое лечение по поводу билиарных раков различных локализаций с вовлечением конfluence желчных протоков [154]. Результаты такой схемы лечения, не столь впечатляющие: авторы приводят медиану общей выживаемости у 3 пациентов, которая составила 22 месяца, локальный рецидив развился у 4 пациентов в сроки от 6 до 17 месяцев с билиарной реокклюзией от 8 до 20 месяцев, отдаленные метастазы были выявлены у одного пациента через 31 месяц.

1.5. Оценка результатов фотодинамической терапии в клинической практике

1.5.1 Непосредственные результаты. Осложнения и летальность

Среди специфических осложнений эндобилиарной ФДТ описана лишь фототоксическая реакция (до 11,11% наблюдений). При этом нужно принимать во внимание, что о ней упоминают преимущественно зарубежные авторы, использующие в качестве ФС чаще всего гематопорфирины, длительное время элиминирующиеся из организма; отечественные исследователи обычно применяют хлорины, для которых фототоксичность нехарактерна [45,47,48,51,163,186,219,228]. Остальные осложнения являются общими для всех эндобилиарных вмешательств и включают в себя: болевой синдром (до 47,2 %), холангит (до 36,5%), доля тяжелых форм (холангиогенные абсцессы печени, сепсис) которого достигает 17%, холецистит (~2%), панкреатит (~1,3%), кровотечения (~2,7%), перфорации (~0,7%) и желчеистечение (~0,7%) [151,170,175,222,228]. В отдельных случаях тяжелых форм холангита и сепсиса может быть летальный исход [151,222]. В большинстве исследований авторы сообщают, что частота неспецифических осложнений при ФДТ достоверно не различаются по сравнению с рутинными внутрипротоковыми процедурами [129,163,175,217,228].

1.5.2. Оценка объективного ответа

Визуализационная оценка объективного ответа, как и, в целом, визуализация гиллюсной холангиокарциномы является необычайно сложной задачей. Общепринятые в онкологии критерии объективного ответа, базирующиеся на размерах образований, применимы лишь к узловым и папиллярным формам, которые составляют явное меньшинство среди опухолей Клацкина.

Многие иностранные исследователи вообще отказываются от оценки объективного ответа ФДТ при базисном – инфильтративно-перидуктальном – варианте гиллюсной холангиокарциномы, и используют для оценки эффективности терапии лишь показатели выживаемости [75,90,129,175]. Связано это скорее с вопросами организации здравоохранения: во многих странах в стандарты обследования больных опухолями брюшной полости заложена компьютерная томография, контраста которой в отношении мягких тканей недостаточно для оценки инфильтрации структур глиссонова футляра. Таким образом, инфильтративно-перидуктальная гиллюсная холангиокарцинома рассматривается как образование без масс-эффекта, и оценка объективного ответа на терапию считается нецелесообразной.

Тем не менее, попытки оценивать объективный ответ опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ все-таки проводятся. В качестве критериев объективного ответа предлагается использовать: реканализацию либо уменьшение протяженности опухолевых стриктур по данным холангиографии, уменьшение внутрипротокового компонента опухоли (при его наличии) по данным холангиоскопии, уменьшение толщины муфтообразного перидуктального инфильтрата по данным эндосонографии, а также отсутствие опухолевых клеток в биоптатах желчных протоков после ФДТ при условии их наличия в предоперационных материалах [162,163,186,209,217,219,228]. Работы эти немногочисленны, носят поисковый характер; предложенные в них критерии чаще качественные, оператор-зависимые, однако они заслуживают внимания как пионерские. В частности, Wagner A. et al. продемонстрировали серию наблюдений реканализации сегментарных, долевого желчного протока и проксимального отдела гепатикохоледоха на холангиографических изображениях после эндобилиарной ФДТ [209]. Shim CS et al. в своей работе показали достоверное уменьшение толщины перидуктального опухолевого инфильтрата, оцененную при помощи эндосонографии, которая составляла $8,7 \pm 3,7$ мм перед ФДТ и $5,8 \pm 2,0$ мм через 3 месяца после ФДТ [186]. Wiedmann M et al. отметили тумороцидное действие ФДТ на глубину до 4 мм по данным морфологического исследования операционного материала после резекции печени и желчных протоков [216].

1.5.3. Качество жизни

Одним из основных критериев оценки паллиативной терапии является качество жизни пациентов. У большинства больных гиллюсной холангиокарциномой оно определяется выраженностью желтухи и холангита, временем до обтурации билиарных эндопротезов и системной воспалительной реакцией [75,129,163,209,217,228].

Независимыми исследовательскими коллективами было показано, что эндобилиарная ФДТ приводит к значительному увеличению времени проходимости билиарных стентов (в 1,2-

1,4 раз или на 13-38%) [77,129]. Кроме того, в результате реканализирующего и антибактериального действия ФДТ снижается частота обострений холангита, уменьшается уровень билирубина и СА19-9 (до 2-3 раз) в сыворотке крови в течение 3 месяцев более, чем у 50% пациентов [8,11,29,129,146,151,163,186,213,217,219,222,227,228]. Судя по всему, общие эффекты ФДТ (субъективное улучшение самочувствия, прибавка массы тела, появление аппетита) обусловлены стиханием системной воспалительной реакции. Ее интегральная количественная оценка проводится рядом авторов по уровню интерлейкина-6 в крови, являющимся одним из основных маркеров воспаления [76,107,164]. Показано, что интерлейкин-6 снижается в 2-4 раза вплоть до неопределяемых значений у части пациентов после эндобилиарной ФДТ [76,107].

1.5.4. Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ

Изначально внутривидеопротоковая ФДТ не рассматривалась как радикальный метод противоопухолевого лечения, поэтому сравнительные клинические исследования эффективности метода проводились с группами паллиативного дренирования [163,228]. В начале 2000х годов были проведены проспективные рандомизированные исследования, которые показали достоверное кратное увеличение выживаемости больных, которым была выполнена билиарная декомпрессия + ФДТ в сравнении с больными, подвергшимися только билиарной декомпрессии в эндоскопическом или интервенционном варианте [163,228]. Эти исследования можно считать пусковым моментом активного внедрения эндобилиарной ФДТ в клиническую практику. К настоящему моменту опубликовано множество исследований, посвященных результатам ФДТ опухоли Клацкина [75,90,129,151,163,175,186,209,217,219,222,228]. Медиана выживаемости пациентов, которым выполнялась внутривидеопротоковая ФДТ, существенно превышает таковую при паллиативных дренирующих вариантах лечения и составляет до 21 месяца (Таблица 3). Кроме того, Witzigmann H et al., провели сравнение общей выживаемости пациентов, которым было проведено нерадикальное (R1,R2) хирургическое лечение и пациентов, которым была проведена паллиативная фотодинамическая терапия+билиарное стентирование [219]. Было показано, что выживаемость пациентов в группе нерадикального хирургического лечения не отличается от группы паллиативной ФДТ (12,2 месяца против 12 месяцев). Исследований, посвященных сравнению результатов эндобилиарной ФДТ и других локорегионарных технологий (лучевой терапии и радиочастотной абляции) в доступной литературе нами найдено не было.

Таблица 3 – Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ гиллюсной холангиокарциномы

Исследование/год	Медиана выживаемости в группе билиарной декомпрессии + ФДТ (n – число пациентов)	Медиана выживаемости в группе только билиарной декомпрессии (n – число пациентов)
Ortner M.E. et al., 2003 [163]	493 дней (n=20)	98 дней (n=19)
Cheon Y.K. et al., 2004 [75]	558 дней (n=27)	288 дней (n=20)
Zoepf T. et al., 2005 [228]	21 месяц (n=16)	7 месяцев (n=16)
Witzigmann H. et al., 2006 [219]	12 месяцев (n=68)	6,4 месяцев (n=56)
Lee T.Y. et al., 2012 [129]	356 ± 213 дней (n=18)	230 ± 73 дней (n=15)

Резюме

Гиллюсная холангиокарцинома – крайне тяжело протекающая злокачественная опухоль гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны, результаты лечения которой по-прежнему остаются неудовлетворительными: через 5 лет от момента установления диагноза в живых остается менее 10% больных [93]. Смерть пациентов чаще всего обусловлена ее локальными осложнениями: холангитом и сепсисом, механической желтухой с формированием билиарного цирроза, портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, язвенным поражением слизистых верхних отделов желудочно-кишечного тракта с высокой вероятностью возникновения фатальных кровотечений. Подходы к лечению этих осложнений, как и более 60 лет назад, остаются механистическими – ликвидации билиарной стриктуры с поддержанием желчеоттока максимально длительное время. Наиболее радикальным способом лечения является хирургический, однако большинство больных являются неоперабельными либо в силу местной распространенности к моменту манифестации заболевания, либо в связи с развитием локального рецидива в отдаленные послеоперационные периоды.

Одним из возможных способов добиться улучшения выживаемости или, хотя бы, улучшения качества жизни пациентов, не подлежащих хирургическому лечению, является эндобилиарная ФДТ. Метод уже зарекомендовал себя как эффективный, безопасный и относительно легко воспроизводимый. Однако, спустя почти тридцатилетний опыт клинического изучения внутрипротокового фотовоздействия, большинство методологических аспектов вмешательства остаются не в полной мере или вообще не отработанными или вовсе

неописанными. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накоплен крупнейший в России опыт рентгеноинтервенционной эндобилиарной ФДТ [12]. Все вышперечисленное обуславливает актуальность исследования и создает основу для его выполнения.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе проанализирован опыт лечения 65 пациентов, которым выполнялась чрескожная эндобилиарная ФДТ по поводу глиусной холангиокарциномы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2007 года по 2019 год.

2.1. Общая характеристика пациентов

Среди 65 больных – 38 (58%) мужчин и 27 (42%) женщин (соотношение м/ж = 1,4/1). Возраст больных к началу заболевания, которое у всех больных, кроме одного, совпадало с развитием клиническо-лабораторной картины механической желтухи, составлял от 21 до 76 лет, медиана – 55 лет.

Первым этапом, с целью купирования явлений механического желтухи и холангита, а также обеспечения доступа в билиарную систему печени для последующих внутрипротоковых манипуляций всем больным было выполнено чрескожное чреспеченочное или интраоперационное дренирование желчных протоков в сроки от 1 недели до 2 лет перед ФДТ. На момент 1 сеанса эндобилиарного фотовоздействия, в зависимости от распространенности поражения и планируемого объема воздействия, у каждого пациента было установлено от 1 до 5 (медиана 2) чреспеченочных дренажа. Среди них первичная ЧЧХС выполнена 35 пациентам (54%) , интраоперационное дренирование желчных протоков – 10 пациентам (15%), дополнительное чрескожное дренирование (после предшествующего интраоперационного) в связи с развившимся локальным рецидивом и/или неадекватным дренированием протоковой системы печени, а также с целью создания адекватного доступа для последующих эндобилиарных вмешательств при нерадикальных операциях – 20 пациентам (31%).

Всего выполнено 169 сеансов чрескожной эндобилиарной ФДТ у 65 пациентов (от 1 до 10, медиана 2). Среди них у 20 (31%) пациентов внутрипротоковое фотовоздействие являлось единственным специфическим методом лечения, у 12 (18%) – выполнялось в сочетании с различными схемами химиотерапии (ХТ), у 25 (38,5%) – выполнялось в различные сроки после хирургического лечения, у 7 (11%) – выполнялось в сочетании с хирургическим лечением и ХТ, у 1 (1,5%) пациента – выполнялось после хирургического, химиотерапевтического лечения и лучевой терапии (таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика пациентов по методам лечения

Вариант выполнения ФДТ	Количество пациентов, n	Количество сеансов, n
Билиарное дренирование + ФДТ	20	49
Билиарное дренирование + ФДТ + ХТ	12	25

Хирургическое лечение + ФДТ	25	72
Хирургическое лечение + ФДТ + ХТ	7	15
Хирургическое лечение + ФДТ + ХТ + лучевая терапия	1	8

В группе сочетанного химиотерапевтического и локального эндобилиарного лечения (ЧЧХС+ФДТ+ХТ, 12 пациентов, 25 сеансов) по режимам выполнения фотовоздействие проводилось: до лекарственного лечения у 5 пациентов (11 сеансов), после лекарственного лечения у 3 пациентов (3 сеанса), в плане сочетанного лечения до и после лекарственного лечения (sandwich-терапия) у 4 пациентов (11 сеансов).

Тридцать три (51%) пациента перенесли на первом этапе хирургическое лечение в объеме резекции печени и/или внепеченочных желчных протоков или паллиативное дренирование/туннелизацию опухоли желчных протоков в сроки 1 - 63,4 месяца (медиана 7,9) до первого сеанса эндобилиарной ФДТ. Среди резекционных вмешательств радикальный характер (R0) носили 14 (42,4%) операций; R1-резекций – 4 операции (12,1%); R2-резекции – 10 операций (30,3%); открытое дренирование желчных протоков/туннелизация опухоли – 5 операции (15,2%). Эксплоративную лапаротомию перенесли 7 из 65 пациентов (11%). Характеристика хирургических вмешательств представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика хирургических вмешательств

Объем хирургического лечения	Количество больных, n			
	Всего операций	R0	R1	R2
	40	14	4	10
Правосторонняя гемигепатэктомия	9	4	-	5
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	2	1	1	-
Левосторонняя гемигепатэктомия	6	5	1	-
Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	3	1	1	1
Резекция внепеченочных желчных протоков	7	3	1	3
Бисегментэктомия II-III	1	-	-	1
Открытое дренирование/туннелизация опухоли	5			
Эксплоративная лапаротомия	7			

У 4 (6,2%) пациентов имелись сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, 1 (1,5%) – эндокринной системы, 3 (4,6%) – желчнокаменную болезнь, 4 (6,2%) – воспалительные заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (у 1 – хронический гастрит, у 3 – язвенная болезнь), 2 (3,1%) – сахарный диабет II типа, 3 (4,6%) – первичный склерозирующий холангит (из них 2 (3,1%) также имели неспецифический язвенный колит). Хронический вирусный гепатит был выявлен у 3 (4,6%) пациентов (2 – гепатит С, 1 – гепатит В). К моменту первого сеанса ФДТ внепеченочное распространение опухоли (канцероматоз брюшины) было выявлено у одного пациента.

По характеру роста опухоли у подавляющего большинства больных определялся перидуктальный инфильтративный тип – 57 пациентов (88%). Узловой тип опухоли отмечался у 6 пациентов (9%), папиллярный – у 2 пациентов (3%) (рисунок 1).

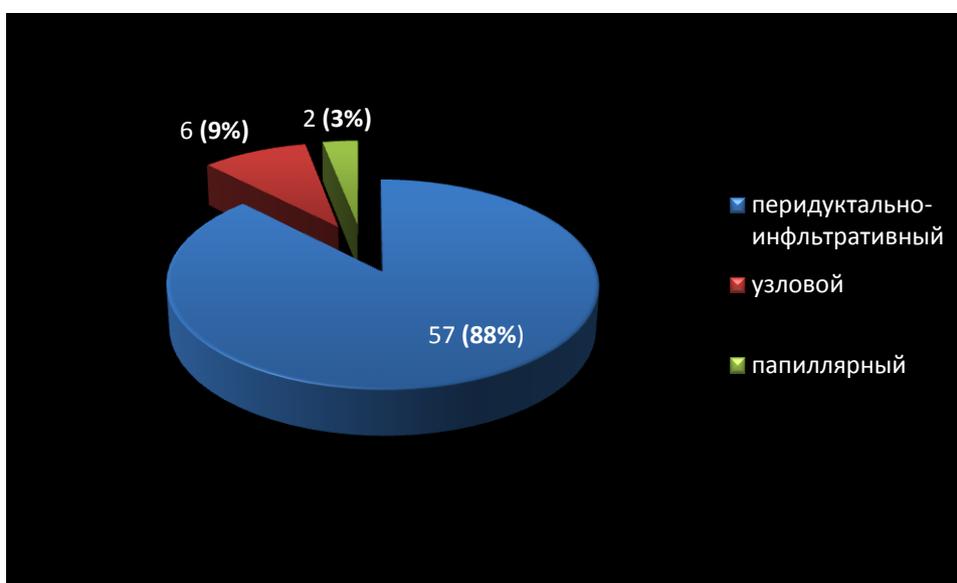


Рисунок 1 – Характеристика пациентов по характеру роста опухоли

На первых этапах своего развития методика эндобилиарной ФДТ считалась новой и малоизученной, поэтому изначально показания к вмешательству определялись с учетом ряда этических моментов - значительную часть пациентов, вошедших в исследование, составили больные, которым нельзя было предложить другой эффективный метод лечения: пациенты после нерадикальных операций либо с локальными рецидивами в области билиодигестивного анастомоза, пациенты после неэффективного химио- или химиолучевого лечения, пациенты с не полностью купируемой механической желтухой (не способные перенести ХТ). В дальнейшем, нами были сформулированы более четкие показания и противопоказания к эндобилиарной ФДТ (таблица 6).

Таблица 6 - Показания и противопоказания к эндобилиарной ФДТ

Показания общего и соматического характера:	Противопоказания общего и соматического характера:
<p>1) верифицированный диагноз: морфологически подтвержденный опухолевого процесса;</p> <p>2) отсутствие тяжелых клинико-лабораторных проявлений не разрешенных гнойно-септических процессов: гнойного холангита, холангиогенных абсцессов печени, холецистита;</p> <p>3) отсутствие внепеченочной диссеминации процесса;</p> <p>4) отсутствие неподдающихся лечебному контролю сопутствующих заболеваний;</p> <p>5) способность пациента выполнять команды врача и предоставить письменное согласие на оперативное лечение в соответствии с законом РФ.</p>	<p>1) тяжелые сопутствующие заболевания (в т.ч. психические), не поддающиеся лекарственному лечению: – тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время; – тяжелые нарушения функции почек; – тяжелые проявления цирроза печени с развитием синдрома портальной гипертензии, асцита, варикозного расширения вен пищевода и желудка 3-4 ст., острого язвенного поражения верхних отделов ЖКТ;</p> <p>2) тяжелые нарушение свертывающей системы крови, не поддающиеся лекарственной коррекции;</p> <p>3) порфириновая болезнь или аллергические реакции на ФС в анамнезе;</p> <p>4) наличие экстраорганной диссеминации процесса (отдаленных метастазов) – относительное противопоказание.</p>

Показания технического характера:	Противопоказания технического характера:
1) максимальная толщина опухоли не более 1 см; 2) наличие или техническая возможность адекватного моно- или билатерального чрескожного чреспеченочного доступа в протоковую систему печени, в зависимости от уровня и протяженности поражения; 3) проксимальное внутripеченочное распространение опухолевой инфильтрации – до уровня субсегментарных желчных протоков, при условии технической возможности чрескожного доступа в них.	1) острые гнойно-септические процессы: гнойных холангит, холангиогенные абсцессы печени, холецистит; 2) распространение опухолевой инфильтрации на субсегментарные внутripеченочные желчные протоки при отсутствии технической возможности чрескожного доступа в них; 3) отсутствие технической возможности адекватного доступа в протоковую систему печени; 4) распространение опухолевой инфильтрации за пределы гепатодуоденальной связки.

Необходимо отметить, что умеренные клиничко-лабораторные проявления воспалительного процесса, цитолиза, печеночной недостаточности и механической желтухи не рассматривались нами как противопоказания к проведению внутripротокового фотовоздействия: уровень лейкоцитов периферической крови к моменту ФДТ составлял 2,75-22,6 x 10⁹/л (медиана 6,9, норма 4-8,8 x 10⁹/л), АЛТ 10,9-315,9 Ед/л (медиана 38,8, норма 4-40 Ед/л), АСТ 11,5-259 Ед/л (медиана 44,6, норма 4-37 Ед/л), общего белка 45-92,2 г/л (медиана 67,2, норма 66-87 г/л), альбумина 23-50,8 (медиана 40,6, норма 35-50 г/л), общего билирубина 3,5-297,9 мкмоль/л (медиана 16,7, норма 1,7-20,5 мкмоль/л), прямого билирубина 2,2-233 мкмоль/л (медиана 19,4, норма 1,5-4,3 мкмоль/л), ЩФ 127-3214 Ед/л (медиана 1045, норма 90-250 Ед/л). Таким образом видно, что полностью или даже частично купировать проявления механической желтухи нам удалось не у всех больных: 6 сеансов (3,6%) внутripротоковой ФДТ было выполнено при уровне общего билирубина 232,1-297,9 мкмоль/л, 11 сеансов (6,6%) – при уровне общего билирубина 107,7-297,9 мкмоль/л.

Двадцати семи пациентам (41,5%) выполнено более 1 сеанса ФДТ. Повторные вмешательства выполнялись в плановом режиме (21 пациент, 67 сеансов) с интервалом между вмешательствами 0,5-12 месяцев (медиана 4,5), либо в режиме on demand (то есть при регистрации локального или маркерного прогрессирования опухолевого процесса либо при

обострении признаков хронического холангита, 6 пациентов, 25 сеансов) с интервалом между вмешательствами 3-12 месяцев (медиана 4,3).

2.2. Методы исследования

Всем больным проводилось до- и послеоперационное обследование с целью оценки соматического статуса больного, определения объема поражения печени и желчных протоков, выявления экстрапеченочных проявлений заболевания (внеорганную диссеминацию).

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза с определением времени манифестации заболевания, перенесенных ранее открытых хирургических и/или эндобилиарных дренирующих вмешательств, химиотерапии, а также наличия симптомов желтухи, холангита и системной воспалительной реакции.

Пациентам выполнялись лабораторные обследования по стандартным методикам: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, исследование уровня опухолевых маркеров крови: СА19-9 (норма до 37 ед/мл), РЭА (норма до 5 нг/л).

Всем больным на дооперационном этапе выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) для исключения или определения степени варикозного расширения вен пищевода. С целью исключения внепеченочной диссеминации опухоли выполнялась рентгенография грудной клетки (в отдельных случаях – компьютерная томография (КТ)), сцинтиграфия костей скелета у 3 пациентов, компьютерная томография позвоночника у 2 пациентов, при наличии очаговой неврологической симптоматики – магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Диагноз гильозной холангиокарциномы (аденокарцинома различной степени дифференцировки) был подтвержден морфологическим исследованием у всех больных. Исследование или пересмотр операционного материала было выполнено у 25 (38%) больных. У остальных 40 (62%) пациентов методом получения морфологического материала служила антеградная внутрипротоковая щипцовая (forceps), щеточковая (brush) и тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цито- и гистологическим исследованием.

Основным визуализационным методом диагностики и предоперационного планирования, оценки объективного ответа и динамического наблюдения была МРТ брюшной полости. МРТ выполнялась на магнитно-резонансных томографах Magnetom Avanto/Espree 1.5 Т и Magnetom Skyra 3.0 Т (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела».

Всем больным также до и через 6-8 недель после ФДТ выполнялась чрескожная антеградная холангиография с целью контроля положения и функционирования холангиостомических дренажей, уточняющей диагностики состояния билиарного дерева,

протяженности билиарной стриктуры. Антеградная холангиография выполнялась на ангиографических комплексах Polystar TOP и AXIOM Artis dTA в рентгенохирургической операционной в условиях асептики и антисептики с использованием йодсодержащих неионизированных контрастных препаратов.

Динамическое наблюдение за пациентами включало в себя повторное исследование уровня опухолевых маркеров, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, МРТ и антеградную холангиографию через 6-8 недель после вмешательства, в последующем - каждые 3 месяца.

2.3. Техника вмешательства

Эндобилиарная ФДТ проводилась чрескожным чреспеченочным доступом в рентгенохирургической операционной под местной анестезией с дополнительным внутримышечным обезболиванием наркотическими анальгетиками.

Для внутрипротокового фотовоздействия использовался программируемый лазерный хирургический аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» фотодинамического и гипертермического режимов воздействия, с полупроводниковым на отдельных лазерных диодах с пространственным суммированием лазерного излучения типом лазера, с длиной волны рабочего излучения лазерного канала 662 нм, мощностью излучения в канале в диапазоне от 0,1 до 2 Вт, типом разъема SMA-905 (рисунок 2).



Рисунок 2 - Оборудование для эндобилиарной ФДТ: лазерный хирургический аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» фотодинамического и гипертермического режимов воздействия

В день операции больным производилось внутривенное струйное введение фотосенсибилизатора хлоринового ряда (Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин) в дозе 0,4- 2,2

(медиана 0,9) мг/кг массы тела за 2-5 (медиана 4) часов до фотоактивации. Характеристика использовавшихся ФС представлена в таблице 7.

Таблица 7 - Фотосенсибилизаторы, применяемые для эндобилиарной ФДТ

Фотосенсибилизатор	Количество вмешательств, n	Доза (медиана), мг/кг массы тела	Время введения до активации (медиана), ч
Фотолон	44	0,4-2,2 (1,7)	2-5 (4)
Радахлорин	74	0,4-2,0 (1,2)	2-5 (2)
Фотодитазин	51	0,5-1,9(0,9)	2-4,5 (4)

Далее, в условиях рентгенохирургической операционной под контролем рентгенотелевидения в режиме реального времени, после предварительной антеградной холангиографии, производилась замена по проводнику ранее установленных холангиостомических дренажей на специальное устройство доставки и позиционирования оптического волокна. С этой целью на различных этапах освоения и моделирования методики использовались различные варианты устройств:

- 1) устройство с соединенными по типу «двустволки» световодом и микрокатетером (наружный диаметр 2,7 Fr) - 93 вмешательства (55%) (рисунок 3);
- 2) эндобилиарный толстостенный интродьюсер (наружный диаметр 9-10Fr) - 37 вмешательств (22%) (рисунок 4);
- 3) прозрачный катетер (наружный диаметр 7 Fr) с рентгеноконтрастной меткой и «открытым» торцевым концом – 39 вмешательств (23%) (рисунок 5, 6), который был разработан в нашей лаборатории в 2016 году совместно с компанией «Минимально инвазивные технологии» (ООО «МИТ», г. Железнодорожный, РФ).

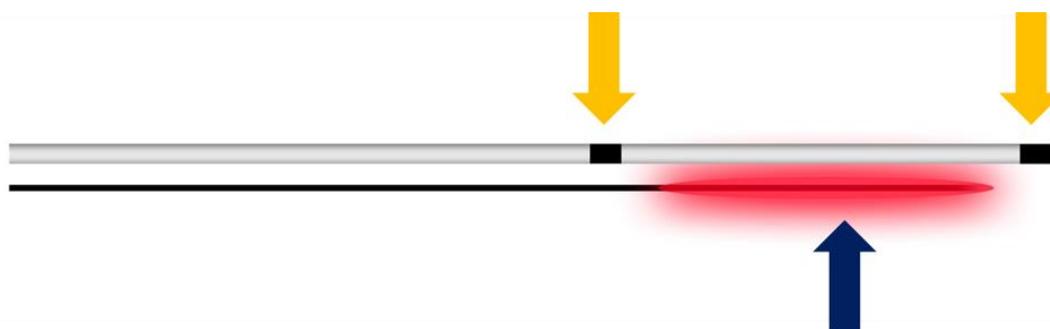


Рисунок 3 – Устройство №1 для доставки и позиционирования света: световод с цилиндрическим диффузором на конце (синяя стрелка) соединен с микрокатетером по типу «двустволки» (желтые стрелки)



Рисунок 4 – Устройство №2 для доставки и позиционирования света: световод с цилиндрическим диффузором на конце (синяя стрелка) установлен в эндобилиарный толстостенный интродьюсер

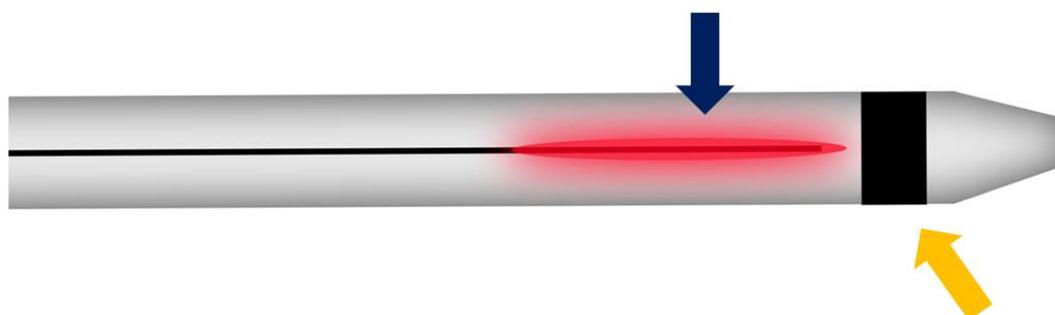


Рисунок 5 – Устройство №3 для доставки и позиционирования света: световод с цилиндрическим диффузором на конце (синяя стрелка) установлен в прозрачный катетер с рентгеноконтрастной меткой (желтая стрелка) и открытым торцевым концом



Рисунок 6 - Рентгенинтервенционный инструментарий для эндобилиарной ФДТ: внизу - прозрачный катетер (наружный диаметр 7 Fr) с рентгеноконтрастной меткой и «открытым» торцевым концом (ООО «МИТ», г. Железнодорожный, РФ);верху – оптоволоконный световод с рассеивающей частью 2 см

Рентгеноконтрастные метки Устройств 1 и 2 , либо торцевой конец Устройства 3, под контролем рентгеноскопии, позиционировались в точке начала фотовоздействия (“start point”), соответствующей дистальному концу опухолевой стриктуры (рисунок 7). Устройство доставки фиксировалось к коже в месте пункции и заполнялось физиологическим раствором. При

использовании Устройства 3, проксимальный его конец соединялся с Y-адаптером, что облегчало позиционирование в нем средства доставки света, позволяло надежно фиксировать световод, предупреждая его дислокацию при дыхании, а также создавало оптимальные условия для быстрого промывания внутреннего просвета катетера и восстановления оптически прозрачной среды.

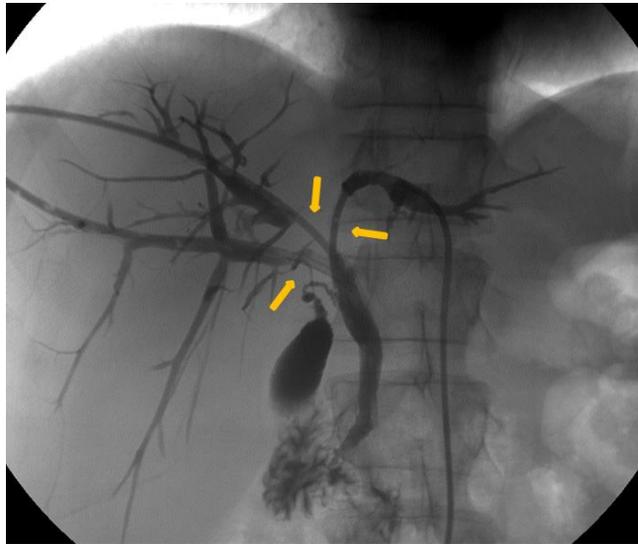


Рисунок 7а – Диагностическая холангиограмма (прямое контрастирование через наружные холангиостомические дренажи), установленные в протоках SV-VIII, SVI-VII и SII-III. Опухолевая стриктура (дефект контрастирования) от уровня устья пузырного протока до уровня секторальных протоков обеих долей печени. Дефекты контрастирования секторальных протоков обеих долей печени (указано стрелками).



Рисунок 7б – Катетер для доставки и позиционирования световода установлен в SVI-VII желчных протоках. Стрелкой указана рентгеноконтрастная метка, которая расположена на уровне устья пузырного протока («start point»).

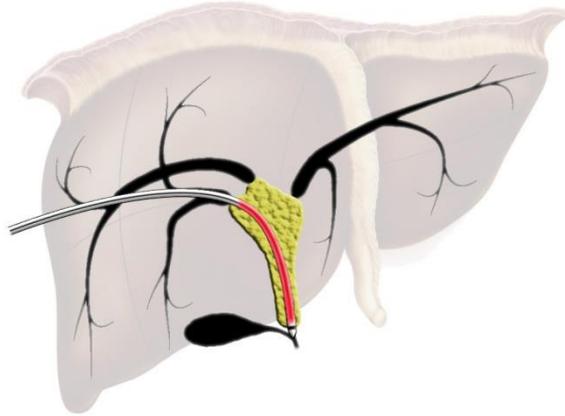


Рисунок 7в – Катетер для доставки и позиционирования света (рисунок 5, устройство №3) расположен в SVI-VII желчных протоках как показано на рисунке 7б. В просвет катетера установлен источник красного света.

В качестве источника света использовались оптоволоконные световоды диаметром до 600 мкм с длиной рассеивающей части (диффузором) 2,3 или 6 см, осуществляющим цилиндрическое светорассеяние (рисунок 8). Длину диффузора подбирали индивидуально, в зависимости от протяженности поражения, исходя из данных предоперационной диагностики (МРТ, МРХПГ и антеградной холангиографии). Световод устанавливался в устройство доставки света таким образом, чтобы его дистальный конец соответствовал рентгеноконтрастной метке (“start point”). После адекватной установки в просвете желчных протоков устройства доставки света и позиционирования в нем источника света (оптического волокна) процедура расценивалась нами как технически успешная.

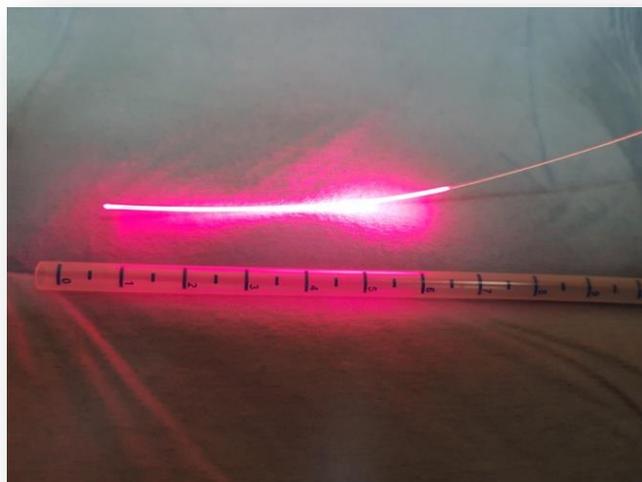


Рисунок 8а - Оптоволоконный световод с рассеивающей частью 6 см

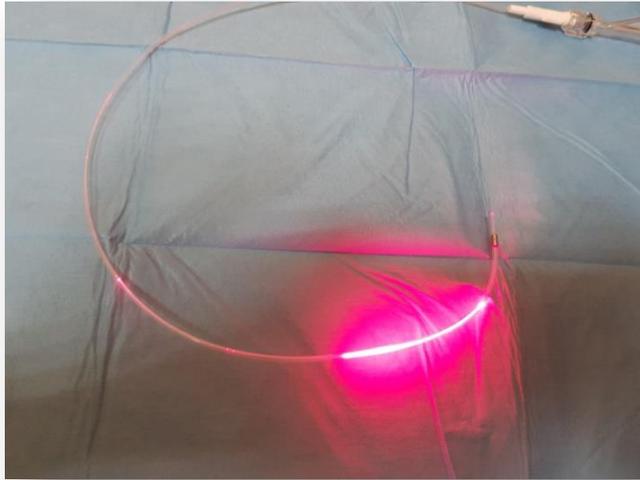


Рисунок 86 - Оптоволоконный световод установлен в устройство доставки (прозрачный катетер с рентгеноконтрастной меткой)

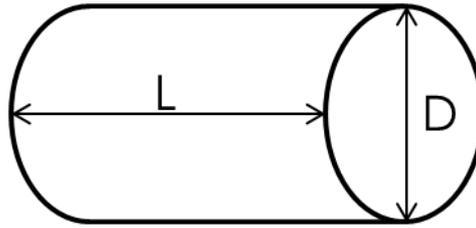
Пошаговое облучение пораженного участка желчных протоков осуществляли путем перемещения (подтягивания) диффузора в проксимальном направлении при использовании Устройства 1 и 3, либо подтягивании всей эндобилиарной конструкции – при использовании Устройства 2.

При внутрипротоковом фотовоздействии использовались следующие параметры лазерного излучения:

- 1) Длина волны – 662 нм;
- 2) Режим: непрерывный (7 вмешательств) или импульсный (162 вмешательства);
- 3) Диапазон импульс/пауза: 200-1000 (медиана 200)/100 мСек;
- 4) Удельная мощность излучения: 19,1 – 288 мВт/см² (медиана 64,5);
- 5) Удельная доза излучения: 4,6 – 232,2 Дж/см² (медиана 29);
- 6) Общая суммарная доза облучения: 64,6 – 3890 Дж (медиана 950).

Параметры лазерного излучения подбирались индивидуально в зависимости от распространенности поражения протоков и переносимости фотовоздействия пациентом. Следует заранее отметить, что у части пациентов, в силу непереносимости вмешательства и/или возникновения некупируемых медикаментозно клинически значимых реакций во время вмешательства, мы были вынуждены снизить мощность/дозу воздействия либо вовсе остановить воздействие. Это обстоятельно и определяет такой широкий диапазон используемых нами доз облучения.

Для расчета дозы облучения использовалась формула площади боковой поверхности цилиндра:



$$S = \pi DL,$$

где S – площадь боковой поверхности цилиндра (желчного протока); D – диаметр цилиндра (желчного протока), который был принят нами за постоянную величину – 0,5 см; L – длина желчного протока – пораженного опухолью участка (длина стриктуры).

По окончании вмешательства холангиостомические дренажи возвращались в исходное положение, в режиме наружного дренирования. Пациента доставляли в палату, где проводилась инфузионная, антибактериальная, антисекреторная и противорвотная терапия, клинико-лабораторный контроль.

2.4. Оценка объективного ответа эндобилиарной ФДТ

Для оценки объективного ответа был проведен ретроспективный анализ данных 166 МРТ брюшной полости у 33 пациентов, которые были поделены на группы, в зависимости от сроков наблюдения. МРТ выполнялась до ФДТ в сроки 1-101 дней (медиана 13,5 дней) и после ФДТ в сроки 1-5 дней, 2 месяца, 3 месяца и 4 месяца.

При анализе данных исследований использованы следующие последовательности:

1) 2D диффузионно взвешенные изображения (ДВИ) на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128x128, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 6, $TR / TE = 2100 \text{ мс} / 73 \text{ мс}$, β -фактор = 0, 50, 100, 400, 800;

2) 2D T2-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Turbo spin Echo с компенсацией артефактов движения (T2-ВИ TSE BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях со следующими параметрами: поле зрения 360 мм, матрица изображения 384x384, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 4, фактор ускорения = 21, $TR/TE = 1824 \text{ мс}/90 \text{ мс}$;

3) 2D T2 - взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo (T2-ВИ HASTE) без и с частотным подавлением

сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 320x320, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 1, фактор ускорения = 240, TR/TE = 2000 мс/77 мс;

4) T1 - взвешенные изображения (T1-ВИ) на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134x256, толщина среза 3,5 мм, количество накоплений = 1, TR / TE / flip angle = 5,43 мс / 2,39 мс / 15°;

5) T1-ВИ 3D Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat-saturated - FS) в аксиальной проекции после введения МРКС с теми же параметрами, что и до контрастного усиления, выполненные в артериальную (12 секунд), порто-венозную (25 секунд), венозную (40 секунд) и отсроченную (2 минуты) фазы. Данная последовательность включена в протокол исследования с 2016 года.

Использовались внеклеточные МРКС на основе гадодиамида (Омнискан - GE Healthcare, США), гадобутрола (Гадовист - Bayer, Германия) и гадоверсетамида (Оптимапк - Mallinckrodt chemical Ltd, США).

Для оценки непосредственных эффектов ФДТ в качестве области интереса (region of interest, ROI) было определено несколько участков измерения (рисунок 9):

1) У неоперированных пациентов:

- ROI 1 соответствовала участку интра- и перидуктальных тканей на уровне средней трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции,

- ROI 2 – участку интра- и перидуктальных тканей на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции,

- ROI 3 – участку интра- и перидуктальных тканей на уровне конfluence долевых желчных протоков в аксиальной проекции;

2) У оперированных пациентов:

- ROI 2 соответствовала участку интра- перидуктальных тканей на уровне гепатикоэнтероанастомоза в аксиальной проекции,

- ROI 3 соответствовал участку интра- и перидуктальных тканей проксимальнее гепатикоэнтероанастомоза приблизительно на 1 см в аксиальной проекции.

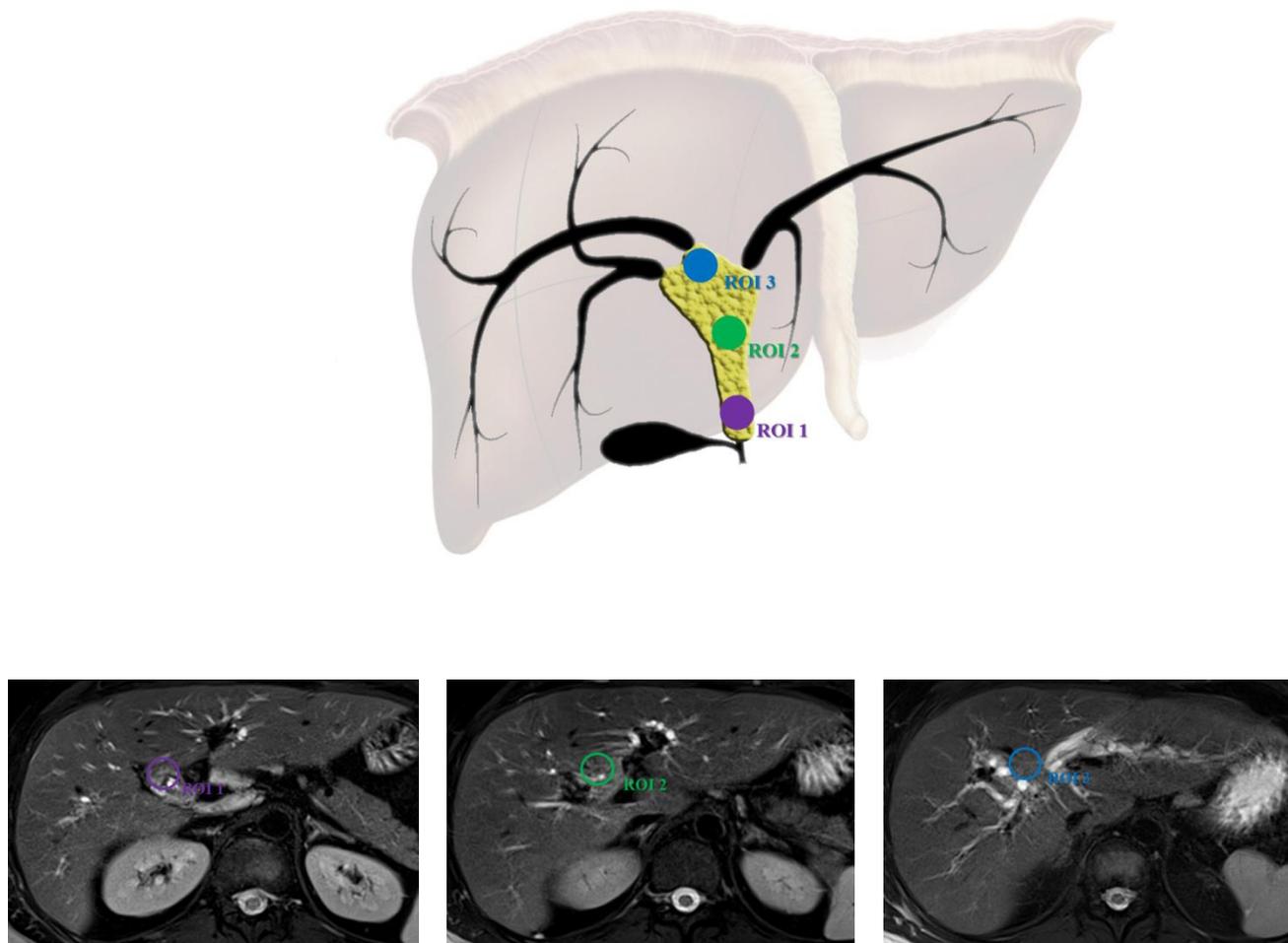


Рисунок 9 - Участки измерения (region of interest, ROI) количественных показателей при помощи МРТ

В данных точках на ИКД-картах площадью примерно $0,3 \text{ см}^2$ измерялись количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (CO). Аналогичным образом в идентичных точках (ROI 1, ROI 2 и ROI 3) измерялись количественные показатели интенсивности сигнала и его неоднородности на T2-ВИ и на T1-ВИ VIBE до введения МРКС и во все фазы контрастирования. Для нормировок использовались показатели отношения интенсивности сигнала, которые измерялись на участке примерно $0,3 \text{ см}^2$ в левой большой поясничной мышце в соответствующую фазу контрастирования к интенсивности сигнала на преконтрастном изображении.

У неоперированных пациентов также оценивалась динамика изменений размеров опухоли (рисунок 10). В качестве контрольных показателей были приняты:

- 1) Наибольшие поперечные размеры суммационного звездчатого инфильтрата, которые измерялись на T2-ВИ HASTE, либо на T2-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции на уровне конfluence желчных протоков;
- 2) Наибольшая толщина перидуктального инфильтративного компонента опухоли, которая измерялась на T2-ВИ HASTE либо на T2-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной проекции на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха до и в различные сроки после ФДТ;

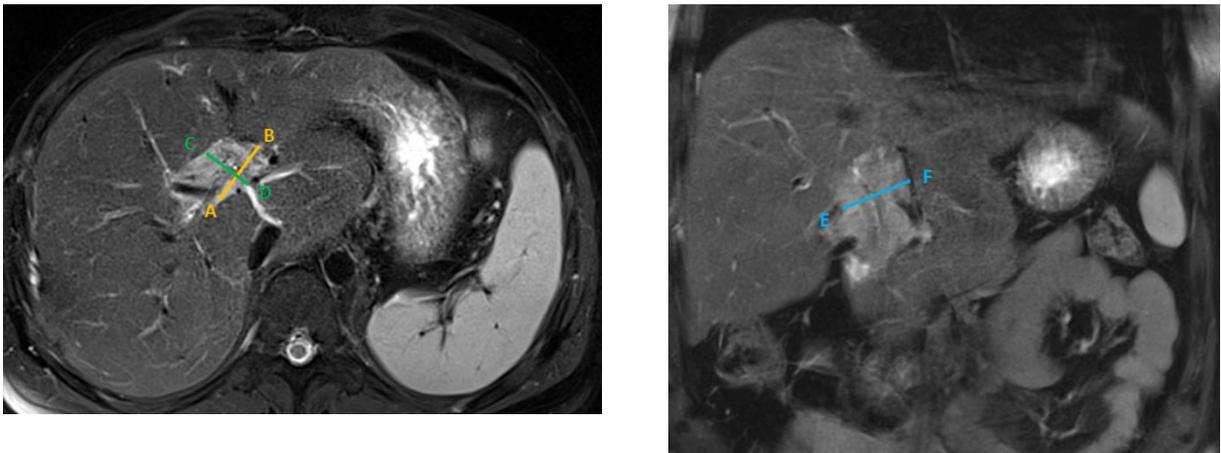


Рисунок 10 - Измерение продольных (лонгитудинальных) размеров (A-B); поперечных (C-D) размеров опухоли на уровне конfluence желчных протоков в аксиальной проекции; измерение поперечных размеров опухолевого инфильтрата (E-F) на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в коронарной проекции

Оценка динамики размеров опухоли у оперированных пациентов не проводилась в силу наличия послеоперационных перидуктальных фиброзных и воспалительных изменений различной степени выраженности в области интереса.

2.5. Оценка безопасности эндобилиарной ФДТ

Безопасность методики эндобилиарной ФДТ оценивалась по нескольким показателям:

- 1) Перед, на 1-3 сутки и через 6-8 недель после сеанса внутривнутрипротокового фотовоздействия оценивалась динамика изменений показателей периферической крови, таких как: уровень лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, трансаминаз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, фибриногена и протромбина;
- 2) В зависимости от используемого ФС и его дозы, времени начала фотовоздействия и длительности процедуры, параметров лазерного облучения (удельной мощности и дозы облучения, суммарной общей мощности и дозы облучения) и количества облучаемых каналов

оценивался риск развития интраоперационных и ранних (в течение первых 30 суток) послеоперационных реакций и осложнений при первичных и повторных сеансах внутрипротокового фотовоздействия.

Как уже отмечалось в предыдущей главе, у всех пациентов, страдающих гиллюсной холангиокарциномой и обремененных постоянными билиарными дренажами, имеются клиничко-лабораторные проявления хронического рецидивирующего холангита различной степени тяжести. В этой связи любая внутрипротоковая манипуляция (диагностическая холангиография, коррекция и/или замена холангиостомических дренажей, внутрипротоковая биопсия, фотодинамическая терапия и т.д.) рассматривалась нами как фактор, способствующий обострению хронического инфекционного процесса. Также мы понимали, что само по себе лазерное воздействие сопровождается воспалением и отеком окружающих условно здоровых тканей, следствием чего может являться гипертермия и болевой синдром различной выраженности. Поэтому в каждом случае периоперационное медикаментозное сопровождение пациента включало в себя адекватное обезболивание (в том числе с использованием наркотических анальгетиков), инфузионную, антибактериальную, противорвотную и антисекреторную терапию. Возникновение таких проявлений как общая слабость, субфебрильная гипертермия, умеренно выраженный болевой синдром, умеренное повышение артериального давления, тошнота и/или рвота, уменьшение количества отделяемой желчи во время или на 1-3 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ, рассматривалось нами не как осложнение или нежелательная реакция, а как закономерное, физиологическое следствие лазерного воздействия, которое по сути представляет из себя ятрогенное лазерное повреждение билиарного эпителия с отеком и воспалением условно здоровых перидуктальных тканей, элементов печеночно-двенадцатиперстной связки. Эти изменения, по нашему представлению, могут сопровождаться болью, транзиторным повышением портального давления и висцеро-висцеральной стимуляцией блуждающего нерва, что, в свою очередь, требует адекватного интра- и послеоперационного клиничко-лабораторного контроля в каждом случае.

В ряде случаев, как уже было упомянуто, мы отмечали интраоперационные реакции, потребовавшие снижения мощности/дозы облучения или полной остановки процедуры. Эти реакции включали в себя:

- А. Болевой синдром различной степени выраженности;
- В. Нарушения гемодинамики (эпизоды гипер-/гипотонии, тахи-/брадикардии);
- С. Тошнота и/или рвота;
- Д. Потрясающий озноб (расцениваемый нами, как острая септическая реакция).

Для удобства характеристики интраоперационных реакций мы разделили их на группы:

1) Интраоперационная реакция расценивалась как **слабо выраженная** при полном купировании или значительном снижении выраженности ее проявлений в результате дополнительной интраоперационной лекарственной терапии (дополнительного обезболивания, седации, введения гипотензивных и/или противорвотных препаратов), в результате чего пациент способен перенести вмешательство без изменения параметров воздействия;

2) Интраоперационная реакция расценивалась как **средней степени выраженности** при отсутствии желаемого эффекта консервативной терапии и необходимости снижения мощности/дозы излучения. В результате пациент способен перенести вмешательство при условии снижения мощности/дозы лазерного воздействия;

3) Интраоперационная реакция расценивалась как **тяжелая** при немедленной необходимости полной остановки фотовоздействия: пациент не способен перенести вмешательство даже при условии дополнительной лекарственной терапии и изменения параметров фотовоздействия.

Среди ранних (30 суток) послеоперационных проявлений, мы отмечали следующие клинически-значимые нарушения и осложнения:

- A. Инфекционно-воспалительные;
- B. Цитопения;
- C. Нарушения гемодинамики;
- D. Фоточувствительность;

Аналогичным образом, для удобства характеристики, ранние послеоперационные проявления/осложнения были разделены на группы:

1) Ранние послеоперационные проявления расценивались как **легкой степени тяжести** при полном купировании или значительном снижении выраженности их проявлений в результате дополнительной лекарственной терапии;

2) Ранние послеоперационные проявления расценивались как **средней степени тяжести** при отсутствии адекватного эффекта консервативной терапии и необходимости дополнительных интервенционных манипуляций (дренирования);

3) Ранние послеоперационные проявления расценивались как **тяжелой степени тяжести** при отсутствии адекватного эффекта консервативной терапии и интервенционных манипуляций и потребовавшие открытого хирургического вмешательства и/или реанимационного пособия.

2.6. Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных использовался пакет статистических программ STATISTICA производителя StatSoft Inc. (США). Для сравнения показателей в различные сроки

использовался критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,05$ считались достоверными. Для оценки вероятности развития осложнений использовалось построение ROC-кривой с оптимизацией по максимизации точности.

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭНДОБИЛИАРНОЙ ФДТ

3.1. Оценка безопасности эндобилиарной ФДТ

3.1.1. Интраоперационные реакции и ранние послеоперационные осложнения фотодинамической терапии

Интраоперационные реакции средней степени выраженности, то есть потребовавшие снижения мощности/дозы лазерного излучения, отмечены нами в 9 случаях (5,4% на вмешательство). Основной причиной изменения параметров облучения являлся выраженный некупируемый болевой синдром в эпигастральной области и тошнота/рвота, не позволяющие выполнять воздействие в прежнем режиме. Тяжелые интраоперационные реакции зарегистрированы в 3 случаях (1,8% на вмешательство). Из них причиной остановки процедуры в 2 случаях являлась острая септическая реакция, выразившаяся в потрясающем ознобе нестабильной гемодинамике с развитием гипертонического криза и тахикардии > 120 уд./мин., а в 1 случае – острая септическая реакция и выраженный болевой синдром (таблица 8).

Таблица 8 - Интраоперационные реакции средней и тяжелой степени тяжести при эндобилиарной ФДТ

Интраоперационная реакция	Проявления	Количество (%)
Средней тяжести – снижение мощности/дозы воздействия	Выраженный некупируемый болевой синдром в эпигастральной области	9 (5,4%)
	Тошнота и рвота	
Тяжелые – остановка процедуры	Потрясающий озноб	3 (1,8%)
	Гипертонический криз, тахикардия	
	Выраженный некупируемый болевой синдром в эпигастральной области	

Ранние послеоперационные проявления легкой степени тяжести, то есть разрешившиеся при помощи адекватной лекарственной терапии и не потребовавшие дополнительных интервенционных вмешательств и/или реанимационного пособия, отмечены в 19 случаях (11,2% на вмешательство). Осложнения средней степени тяжести, потребовавшие дополнительного дренирования, выявлены в 3 случаях (1,8% на вмешательство): в 2 случаях –

формирование холангиогенных абсцессов печени и в 1 случае развитие эмпиемы желчного пузыря (рисунок 11). Причиной возникновения этих осложнений во всех случаях явилось неадекватное дренирование протоковой системы печени и желчного пузыря на дооперационном этапе. Осложнений тяжелой степени, потребовавших открытого хирургического лечения и/или реанимационного пособия, не было. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде, связанных с чрескожной эндобилиарной ФДТ, также не было.

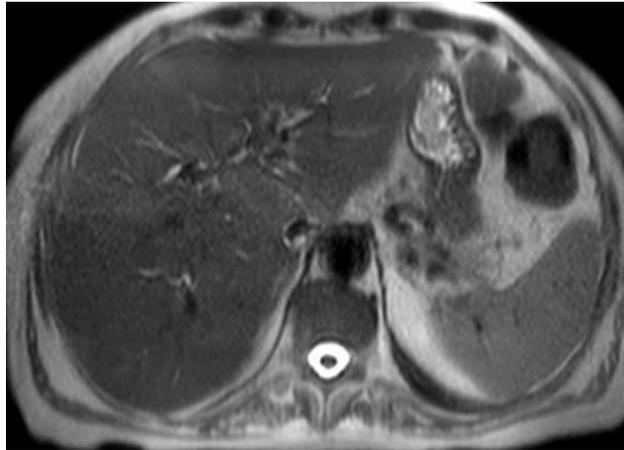


Рисунок 11а - Пациентка Б. 75 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ (T2-ВИ HASTE) до сеанса эндобилиарной ФДТ

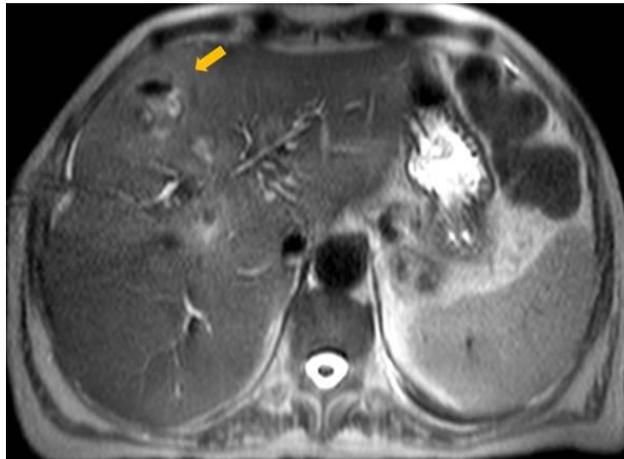


Рисунок 11б - Пациентка Б. 75 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ (T2-ВИ HASTE) на 15 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ. Холангиогенный абсцесс в V сегменте печени (указан стрелкой)



Рисунок 11в - Пациентка Б. 75 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). УЗИ печени на 14 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ. Холангиогенный абсцесс в V сегменте печени (указан стрелкой)

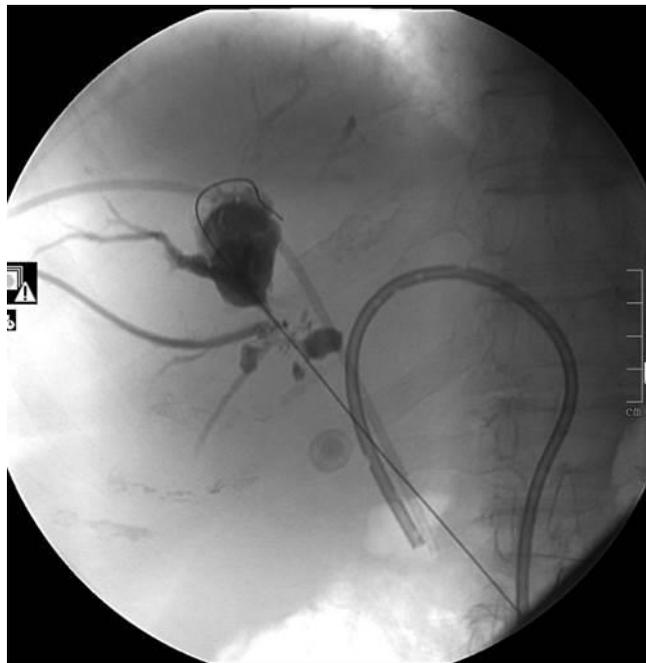


Рисунок 11г - Пациентка Б. 75 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). Антеградная холангиофистулография. Этап дренирования холангиогенного абсцесса в V сегменте печени

По характеру ранних послеоперационных проявления наибольшую часть (64%) составляют осложнения гнойно-септического характера: 14 случаев (8,3% на вмешательство) гектической лихорадки, сопровождающейся потрясающим ознобом, выраженными лабораторными изменениями и неудовлетворительным общим состоянием больного. Цитопения отмечена в 4 случаях (2,4% на вмешательство), в том числе у одного пациента на 8 сутки после ФДТ развилась тяжелая степень фебрильной нейтропении (WBC - 1,64; NEUT - 0,33, LYMPH - 1,13), что также вероятнее всего являлось следствием обострения инфекционного процесса и развития септицемии. Данное осложнение удалось купировать

консервативно в условиях стационарного хирургического отделения путем введения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и адекватно подобранной антибиотикотерапии на основании данных микробиологического исследования посева желчи и антибиотикограммы. В 1 случае нейтропения возникла на 3 сутки после сеанса фотовоздействия, который был выполнен через 7 дней после завершения курса ПХТ, что затрудняет правильную интерпретацию данного осложнения. Эпизоды нарушения гемодинамики в раннем послеоперационном периоде выявлены в 3 случаях (1,8% на вмешательство). Среди них в 1 случае была отмечена синусовая брадикардия до 40 ударов в минуту, купированная однократным введением сульфата атропина. Также у одной пациентки на следующие сутки после сеанса эндобилиарного фотовоздействия появилось покраснение и зуд кожи лица, что было расценено нами как реакция фоточувствительности.

При анализе причин возникновения нежелательных интра- и послеоперационных реакций и/или осложнений достоверной корреляционной связи между временем начала фотовоздействия, удельной дозы фотосенсибилизатора, количеством облучаемых каналов, удельной и общей дозой облучения и развитием интра- и послеоперационных реакций и/или осложнений не получено.

При этом риск развития интраоперационных реакций тяжелой степени, потребовавших остановки процедуры, статистически достоверно выше при использовании ФС «Фотолон» ($p < 0,02$) (рисунок 12).

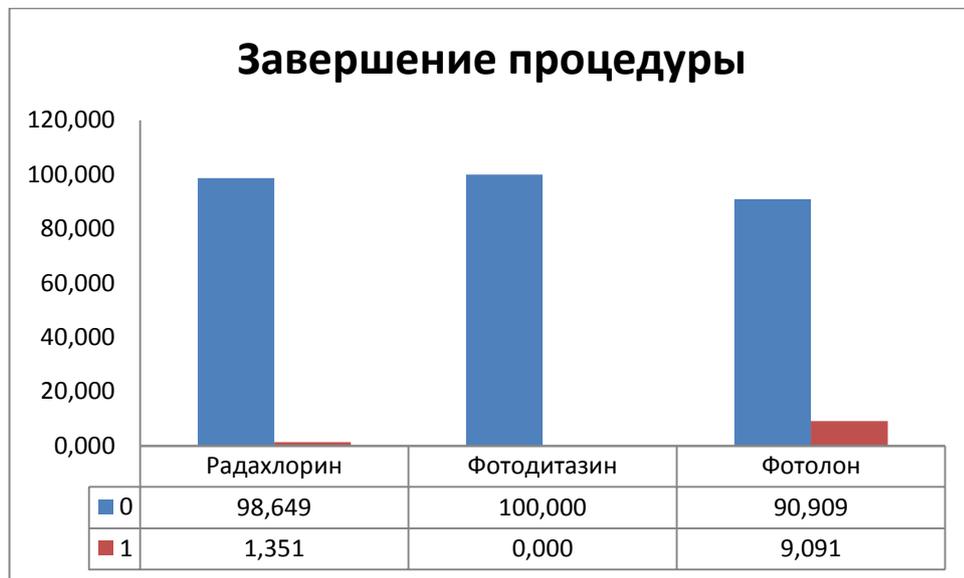


Рисунок 12 - Вероятность возникновения тяжелых интраоперационных реакций в зависимости от используемого фотосенсибилизатора, $p < 0,02$

Также обнаружено, что риск развития интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней тяжести, потребовавших снижения мощности/дозы облучения или остановки

процедуры, статистически достоверно выше при увеличении удельной мощности дозы ($p < 0,01$ и $p < 0,03$, соответственно) (рисунок 13, 14).

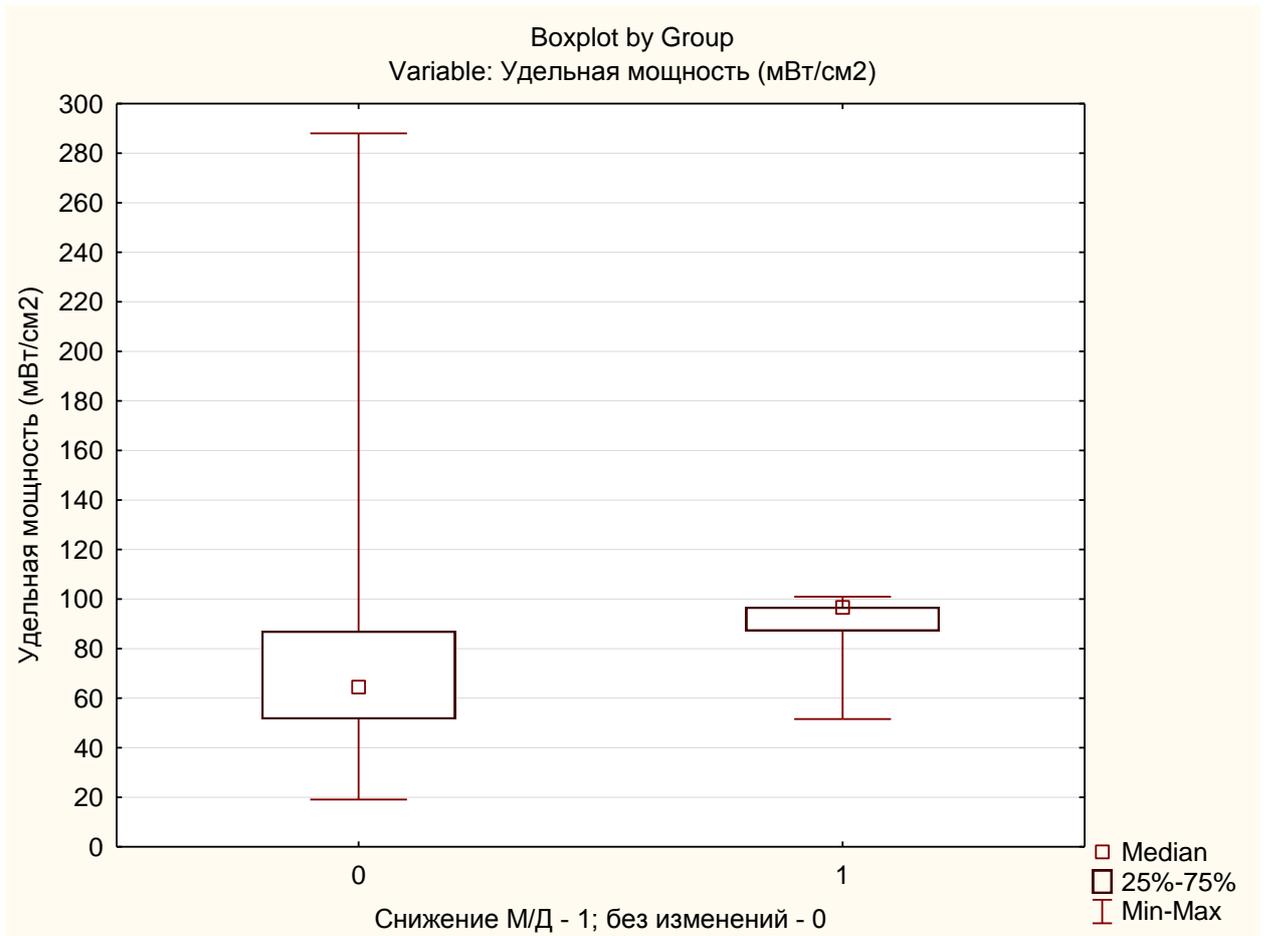


Рисунок 13 - Риск возникновения интраоперационных реакций средней степени тяжести в зависимости от удельной мощности лазерного воздействия. Ось Y: количественный показатель удельной мощности фотовоздействия от 0 до 300 мВт/см²; ось X: 0 – группа пациентов без нежелательных интраоперационных реакций; 1 – группа пациентов с нежелательными интраоперационными реакциями, $p < 0,01$

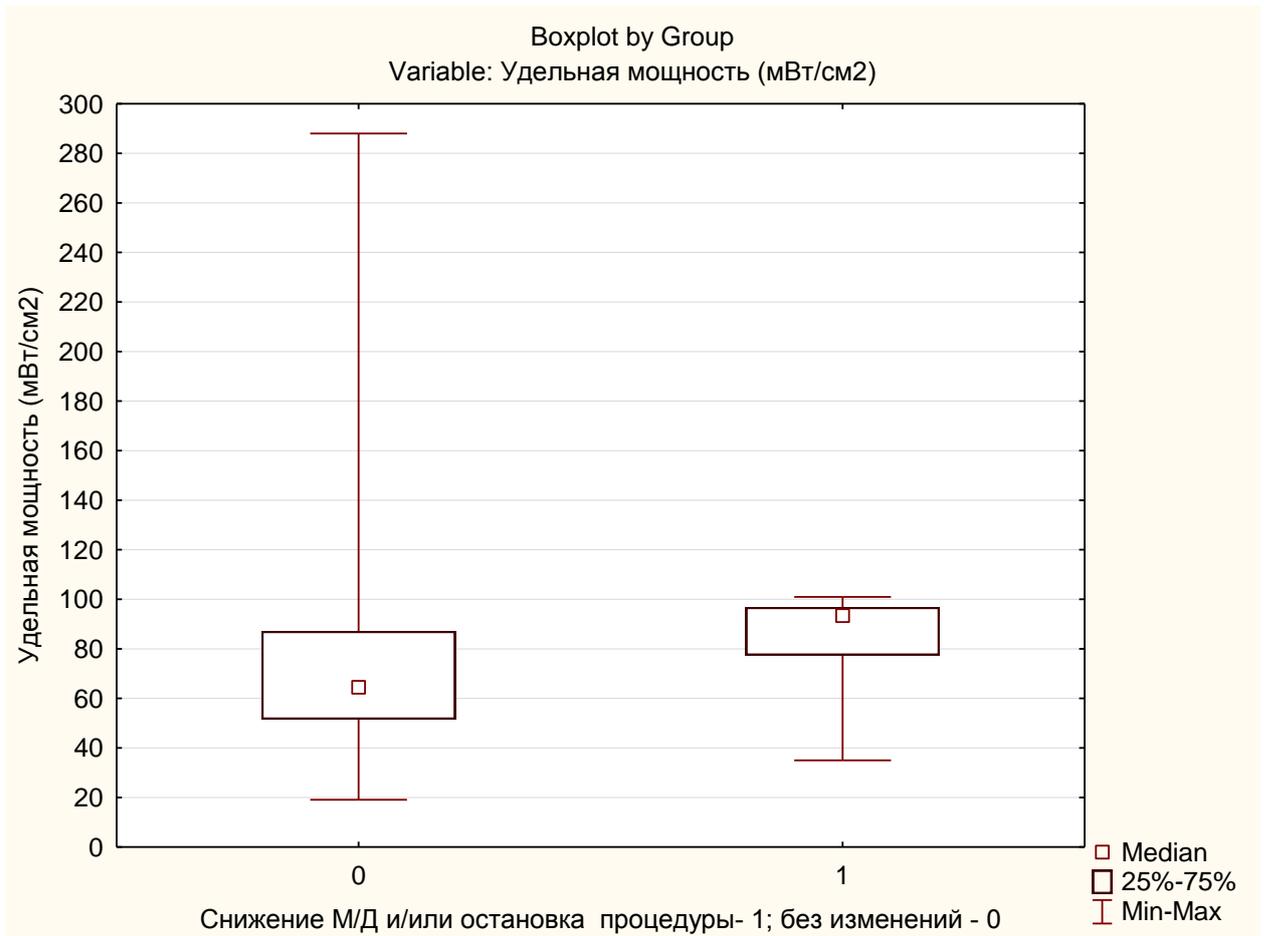


Рисунок 14 - Риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней тяжести в зависимости от удельной мощности лазерного воздействия. Ось Y: количественный показатель удельной мощности фотовоздействия от 0 до 300 мВт/см²; ось X: 0 – группа пациентов без нежелательных интраоперационных реакций; 1 – группа пациентов с нежелательными интраоперационными реакциями, $p < 0,03$

Для оценки вероятности возникновения интраоперационных реакций в зависимости от удельной мощности облучения использовалось построение ROC-кривой с оптимизацией по максимизации точности (рисунок 15).

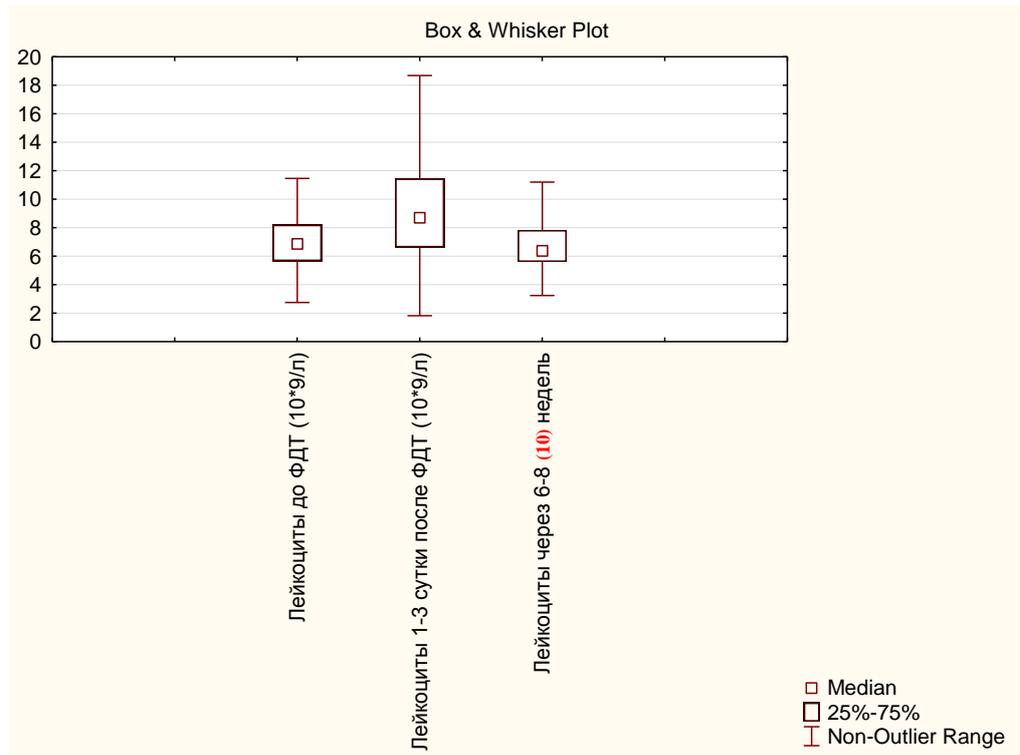


Рисунок 16 - Динамика изменений уровня лейкоцитов периферической крови до, на 1-3 день и через 6-8 недель после ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели уровня лейкоцитов от 0 до $20 \times 10^9/\text{л}$; по оси X обозначены группы пациентов: до, на 1-3 сутки и через 6-8 недель после ФДТ

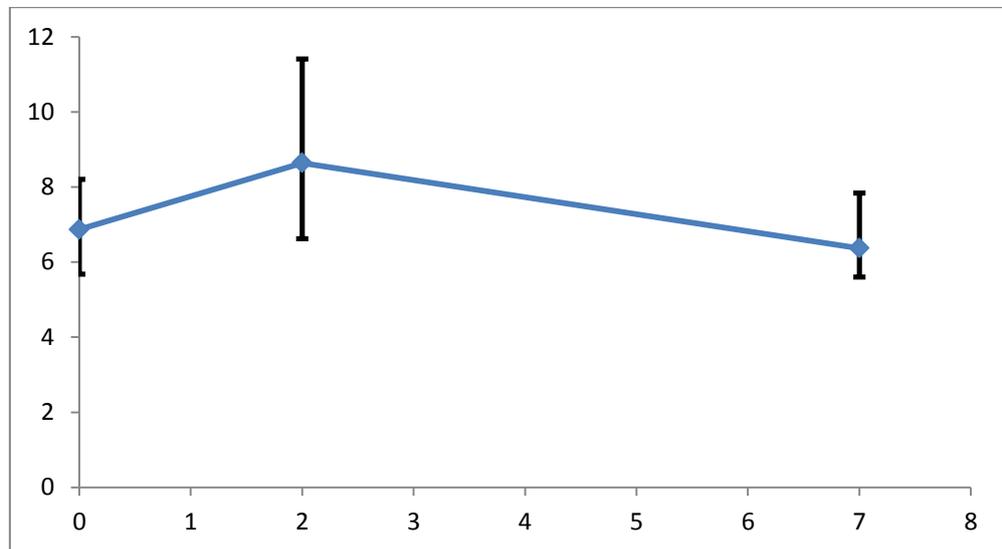


Рисунок 17 - Динамика изменений лейкоцитов периферической крови на 1-3 и 6-8 день после ФДТ. По оси Y: количественный показатель уровня лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$); по оси X обозначены сроки наблюдения в днях

2) Уровень тромбоцитов на 1-3 сутки достоверно ниже ($p=0,01$) уровня до ФДТ и возвращается к исходному значению через 6-8 недель. Данное изменение не является

клинически существенным: медиана уровня тромбоцитов до ФДТ составляет $269 \times 10^9/\text{л}$, на 7 сутки – $241 \times 10^9/\text{л}$. Критических изменения со стороны гемоглобина также не выявлено.

3) Как уже было отмечено, внутривидовое лазерное воздействие приводит к воспалению и отеку перидуктальных тканей, закономерным следствием которого является повышение уровня общего и прямого билирубина в биохимическом анализе крови: отмечено достоверное увеличение уровня общего и прямого билирубина на 1-3 сутки после ФДТ ($p=0,0001$ и $0,01$, соответственно). Через 1,5-2 месяца эти показатели возвращаются к исходному уровню – достоверной разницы между уровнем до и через 6-8 недель после операции не получено (рисунки 18-21).

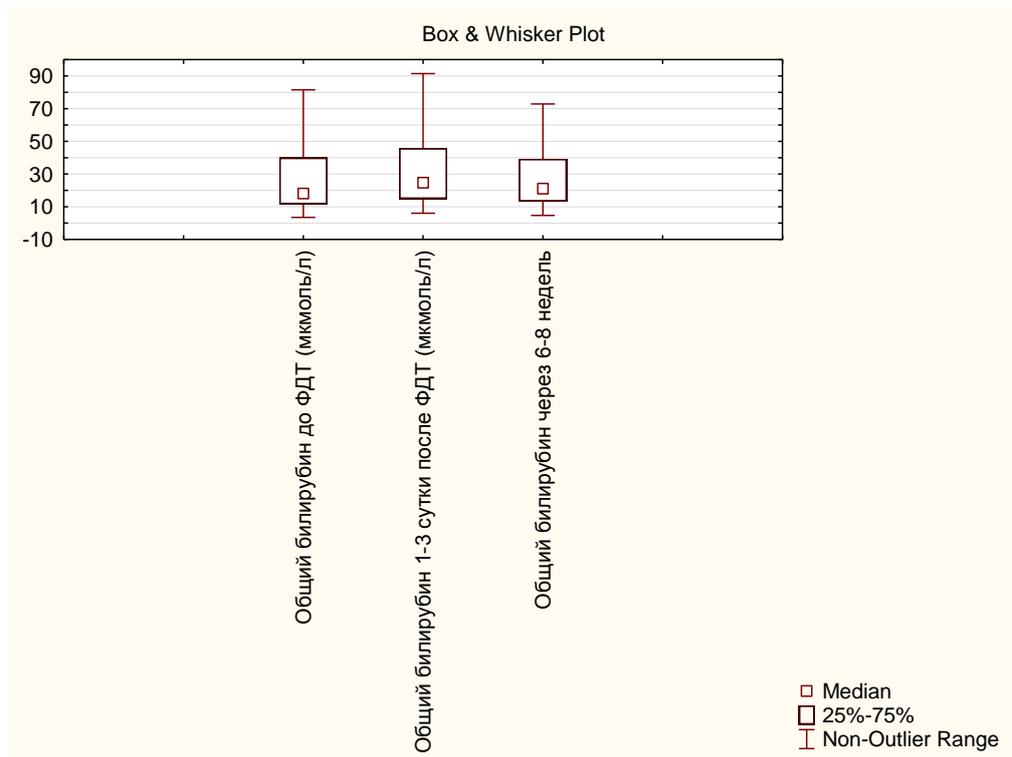


Рисунок 18 - Динамика уровня общего билирубина до, на 1-3 и через 6-8 недель после ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели уровня общего билирубина; по оси X обозначены группы пациентов: до, на 1-3 сутки и через 6-8 недель после ФДТ

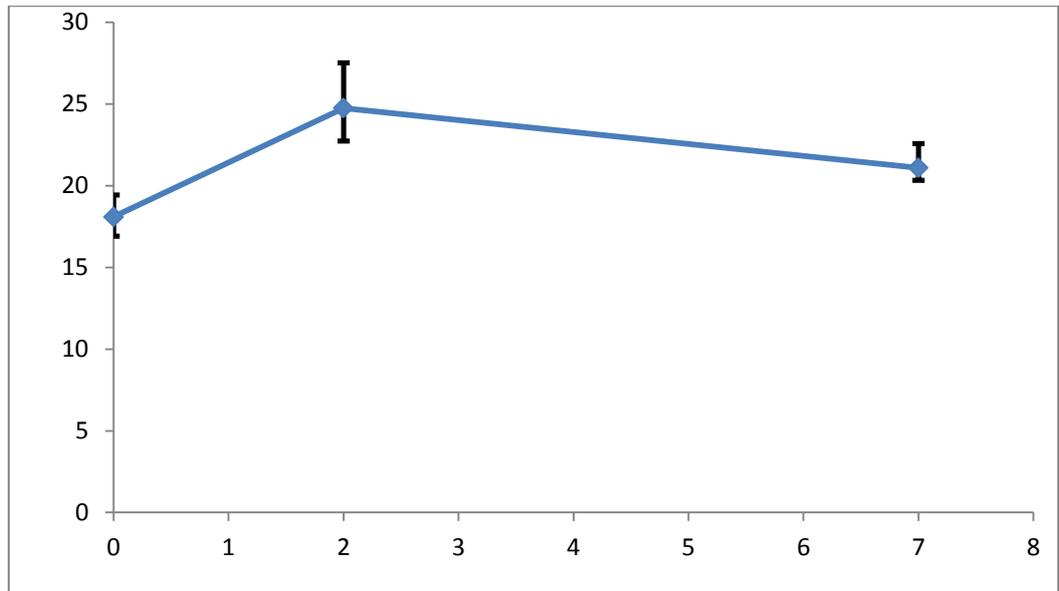


Рисунок 19 - Динамика уровня общего билирубина до, на 1-3 и 6-8 день после ФДТ. По оси Y: количественный показатель уровня общего билирубина (мкмоль/л); по оси X обозначены сроки наблюдения в днях

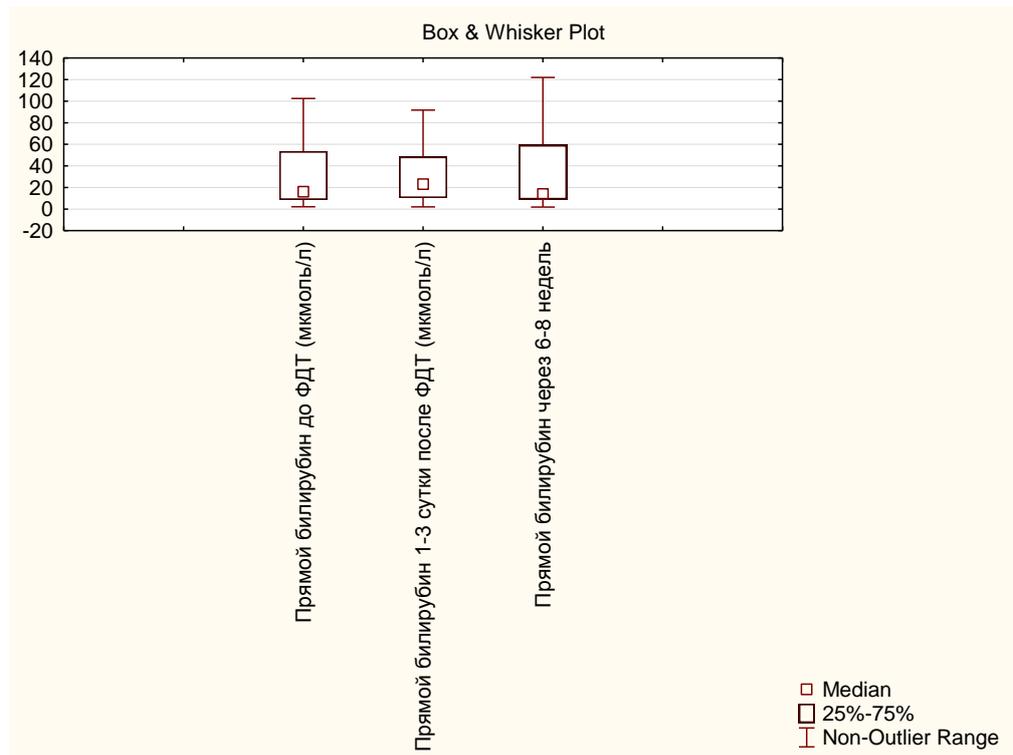


Рисунок 20 - Динамика уровня прямого билирубина до, на 1-3 и через 6-8 недель после ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели уровня прямого билирубина; по оси X обозначены группы пациентов: до, на 1-3 сутки и через 6-8 недель после ФДТ

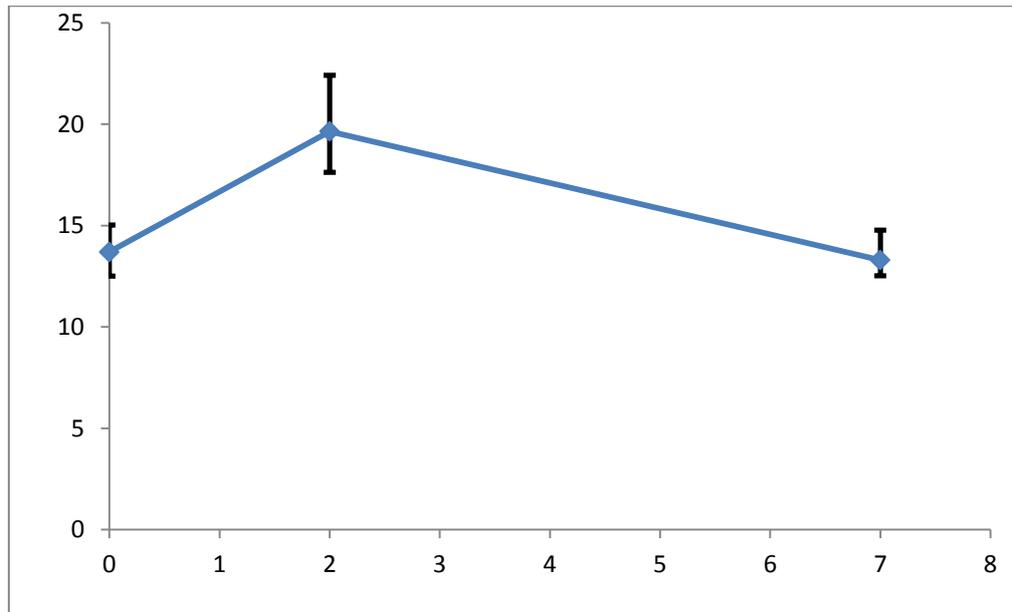


Рисунок 21 - Динамика уровня прямого билирубина до, на 1-3 и 6-8 день после ФДТ. По оси Y: количественный показатель уровня общего билирубина (мкмоль/л); по оси X обозначены сроки наблюдения в днях

4) В результате ФДТ не происходит клинически значимого изменения уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ): отмечено статистически достоверное снижение уровня АСТ на 1-3 сутки после вмешательства ($p=0,04$). Показатель АСТ через 6-8 недель не имеет достоверной разницы с исходным уровнем. Между показателями АЛТ на до и послеоперационных этапах в 1-3 сутки и через 6-8 недель достоверной разницы также не получено.

5) В результате ФДТ также не происходит клинически значимого изменения уровня общего белка и альбумина в раннем послеоперационном периоде: уровень общего белка достоверно ниже на 1-3 сутки, при этом через 6-8 недель достоверной разницы с уровнем до ФДТ нет. Достоверной разницы между уровнем альбумина до и после ФДТ также получено не было (рисунки 22, 23).

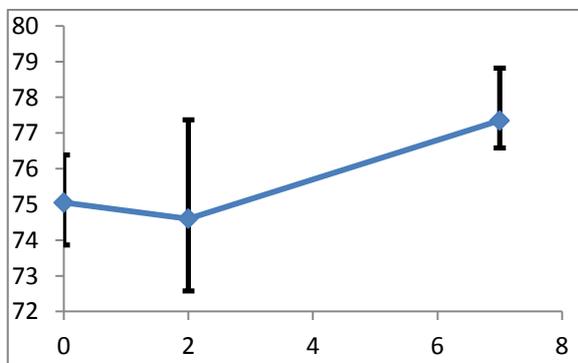


Рисунок 22 - Динамика уровня общего белка на 1-3 и 6-8 день после ФДТ

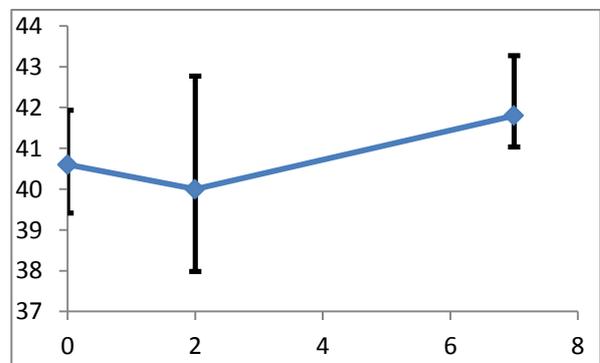


Рисунок 23 - Динамика уровня альбумина на 1-3 и 6-8 день после ФДТ

Технический успех процедуры, под которым мы понимали установку в просвет желчных протоков устройства доставки света и позиционирования в нем оптического волокна (источника света), составил 100%.

3.2. Оценка объективного ответа

3.2.1. Изменения размеров опухоли после эндобилиарной ФДТ

При оценке изменений наибольших размеров инфильтративного компонента опухоли нами было обнаружено, что спустя 1 месяц после внутрипротокового фотовоздействия, имеет место статистически достоверное уменьшение поперечного размера на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (рисунок 24).

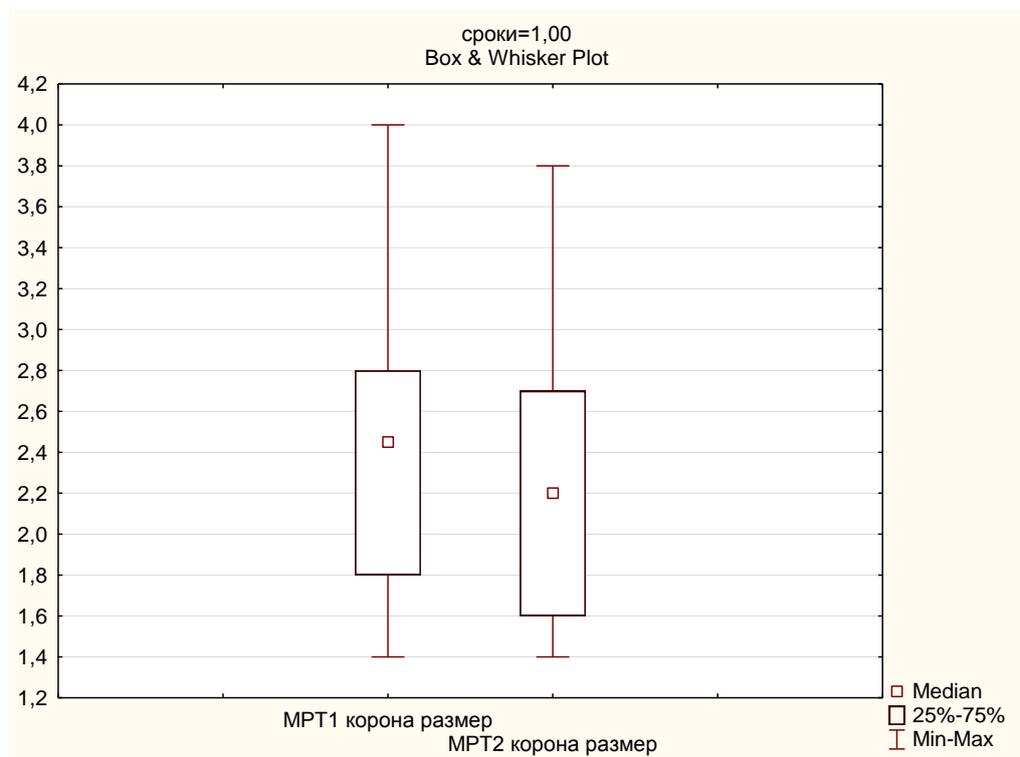


Рисунок 24 - Изменение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха при Т2ВИ-НАСТЕ FS через 1 месяц после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель поперечного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 1 месяц после ФДТ, $p=0,04$

При этом необходимо отметить, что через 2 месяца после ФДТ статистически достоверной разницы размеров опухоли, по сравнению с исходным значением, зарегистрировано не было.

Более того, через 4 месяца после эндобилиарного фотовоздействия отмечено достоверное увеличение наибольшего поперечного (лонгитудинального) размера

суммационного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков (рисунок 25).

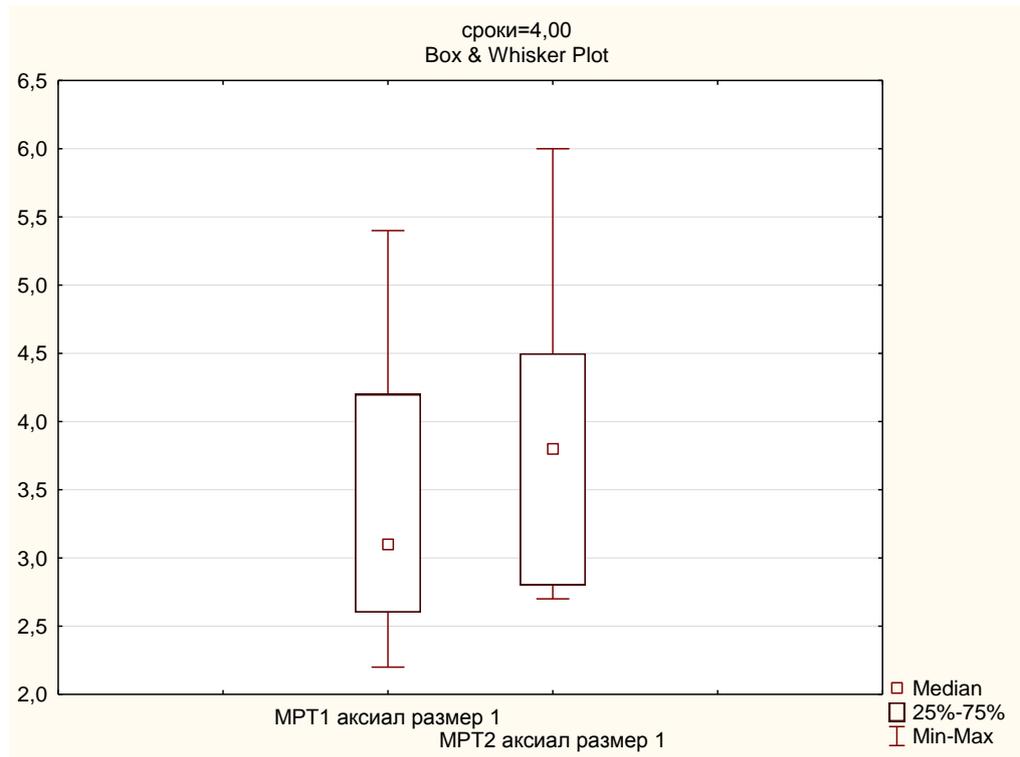


Рисунок 25 - Изменение поперечного (лонгитудинального) размера суммационного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков при T2ВИ-HASTE FS через 4 месяца после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель продольного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 4 месяца после ФДТ, $p=0,03$

Динамика изменений размеров опухоли в сроки 1-4 месяца после эндобилиарной ФДТ представлена в демонстрационных рисунках 26-28. Динамика изменений наибольшего продольного (лонгитудинального) размера с высокой точностью ($R^2=0,9979$) может быть описана параболической зависимостью (рисунок 26).

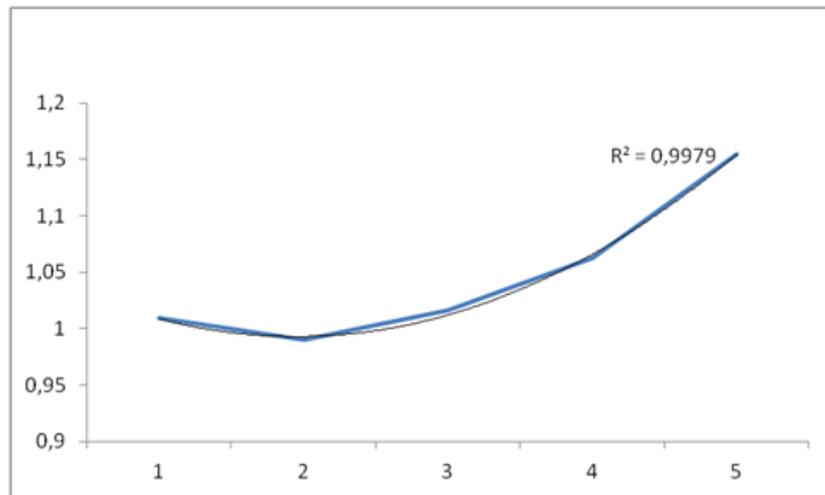


Рисунок 26 - Динамика изменений наибольшего продольного (лонгитудинального) размера суммационного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков через 1,2,3 и 4 месяца после эндобилиарной ФДТ. По оси Y – количественный показатель продольного размера инфильтрата; по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах, R^2 – коэффициент ковариации для описывающей динамику роста параболы (черная линия)

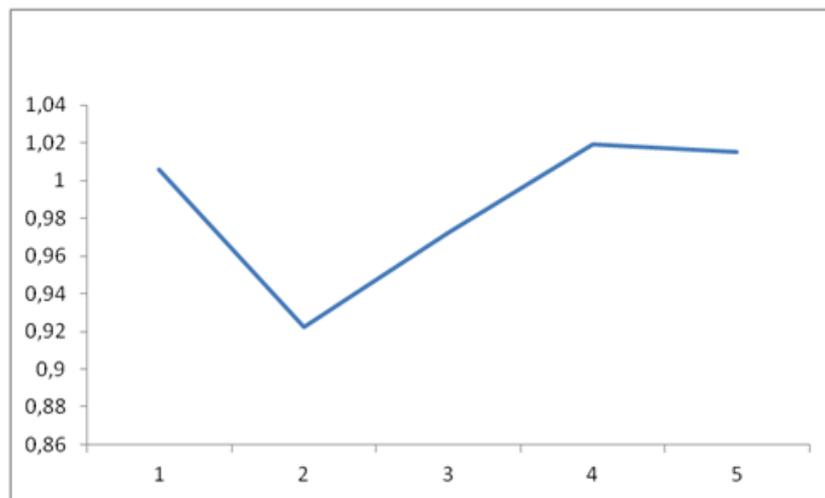


Рисунок 27 - Динамика изменений наибольшего поперечного размера опухоли на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха через 1,2,3 и 4 месяца после эндобилиарной ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели поперечных размеров опухоли, по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах

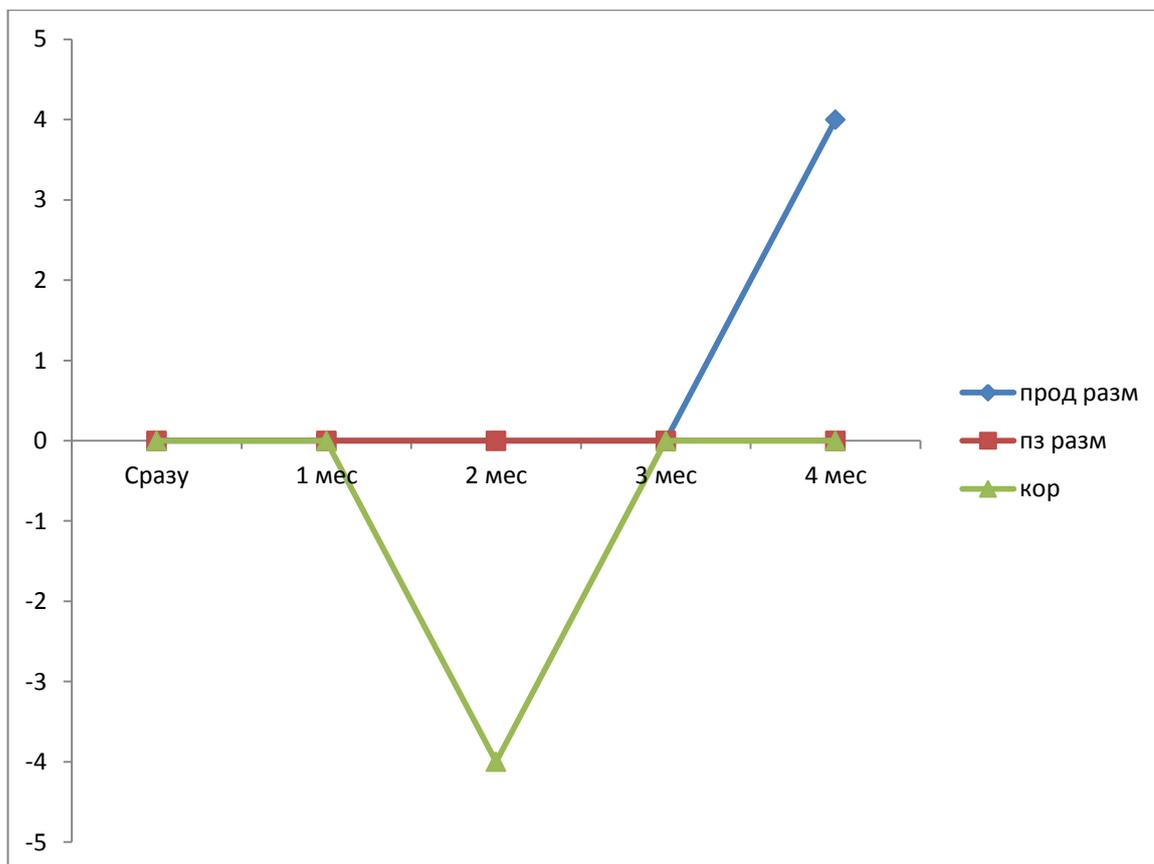


Рисунок 28 - Динамика изменений размеров опухоли через 1,2,3 и 4 месяца после эндобилиарной ФДТ. Синяя линия – наибольший продольный (лонгитудинальный) размер суммационного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; красная линия - наибольший поперечный (передне-задний) размер суммационного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; зеленая линия – наибольший поперечный размер на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха

3.2.2. Изменение интенсивности МР-сигнала в 1-5 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных, полученных до и на 1-5 сутки после эндобилиарной ФДТ, нами получено статистически достоверное увеличение интенсивности сигнала на TSE BLADE T2-ВИ (рисунки 29, 30) и HASTE T2-ВИ (рисунки 31,32) на уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (точки ROI2 и ROI3), соответствующих области фотодинамического воздействия. На уровне средней трети гепатикохоледоха (уровень условно здоровых тканей, точка ROI1) достоверного изменения интенсивности сигнала после ФДТ при T2ВИ не зарегистрировано.

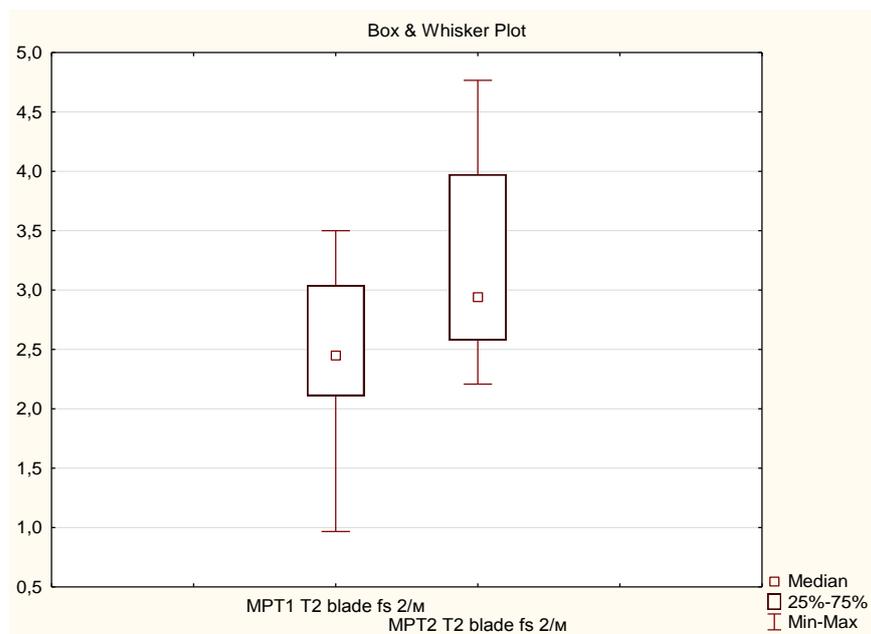


Рисунок 29 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T2-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,05$

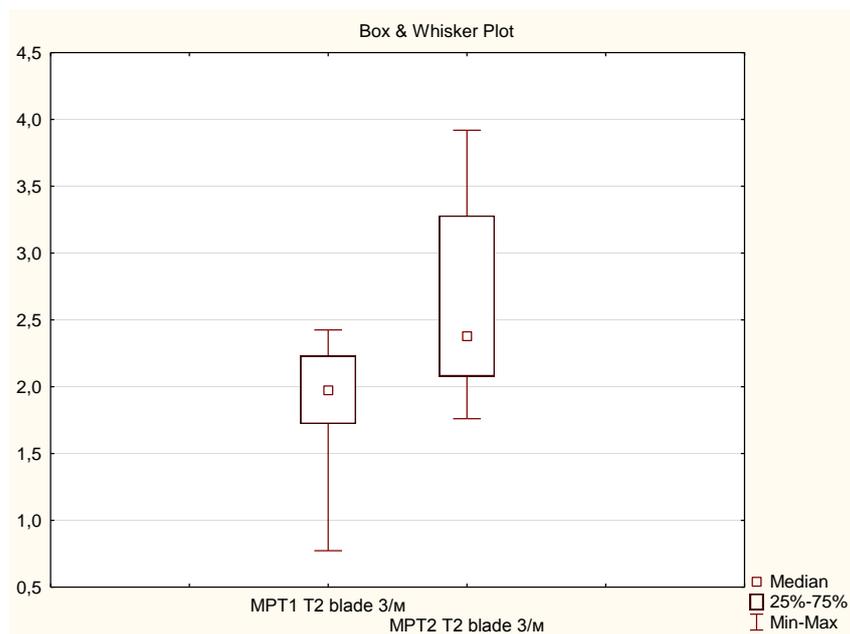


Рисунок 30 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T2-ВИ TSE BLADE в точке ROI3 (уровень конfluenceа долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,03$

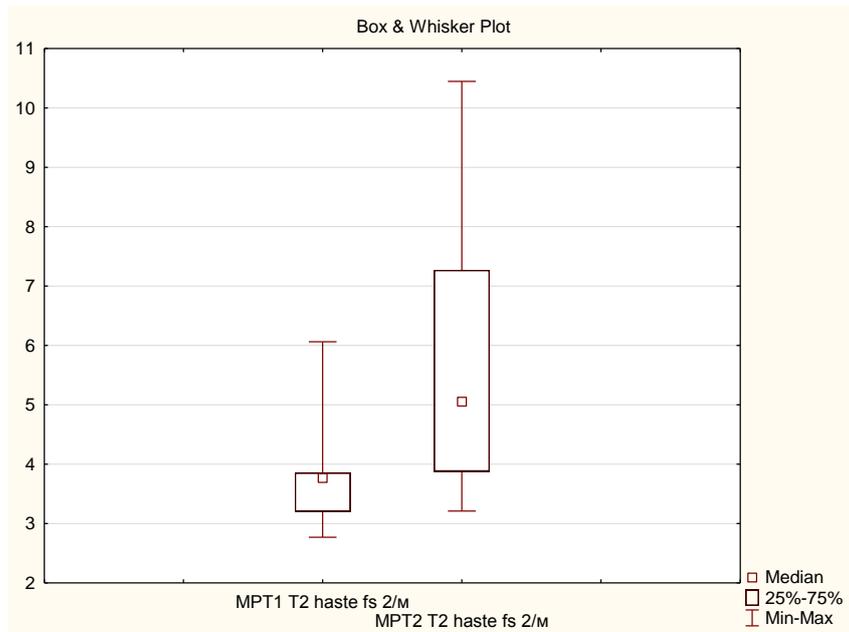


Рисунок 31 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T2-ВИ HASTE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,01$

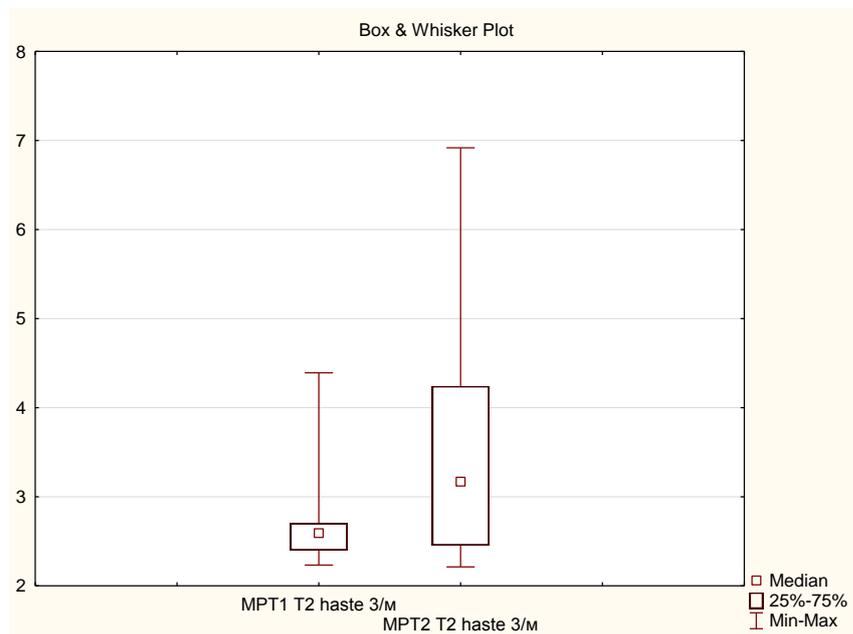


Рисунок 32 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T2-ВИ HASTE в точке ROI3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,03$

Как уже отмечалось ранее, основным методом периоперационной визуализации и планирования являлась МРТ, а с 2016 года в протокол исследования включен T1-ВИ VIBE с использованием внутривенного болюсного усиления в артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную фазы. В 12 наблюдениях нами было выполнено МРТ с контрастированием в ранние сроки (1-5 сутки) после ФДТ. При этом, по ходу установленных холангиостомических дренажей, где ранее выполнялось фотовоздействие, во всех наблюдениях были зарегистрированы перидуктальные зоны, не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования. Данные зоны не наблюдались на других импульсных последовательностях (рисунки 33, 34).

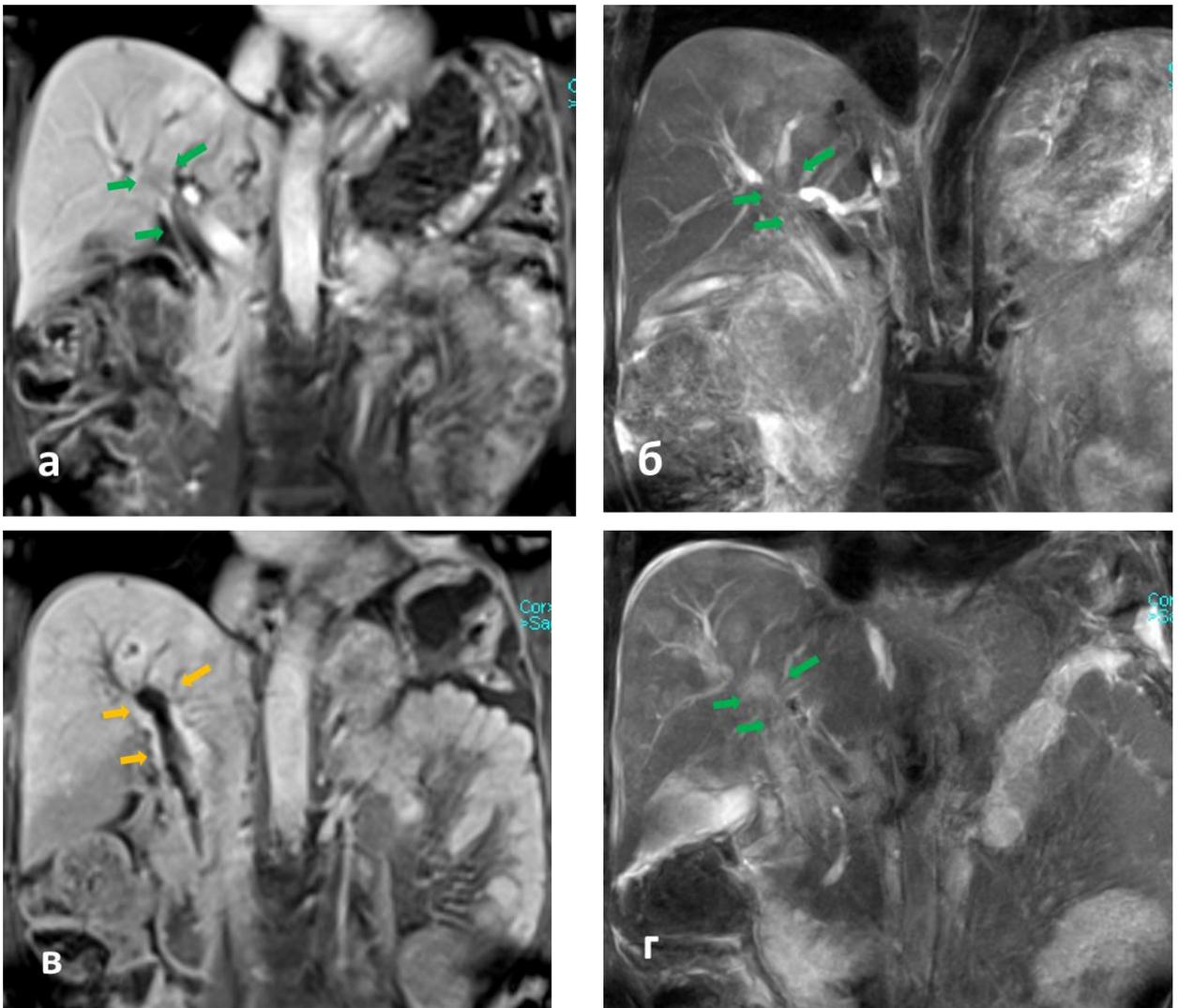


Рисунок 33 - Пациентка Г. 68 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). 3 сутки после сеанса эндобилиарной ФДТ. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ T1ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а,б) и на 3 сутки (в,г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

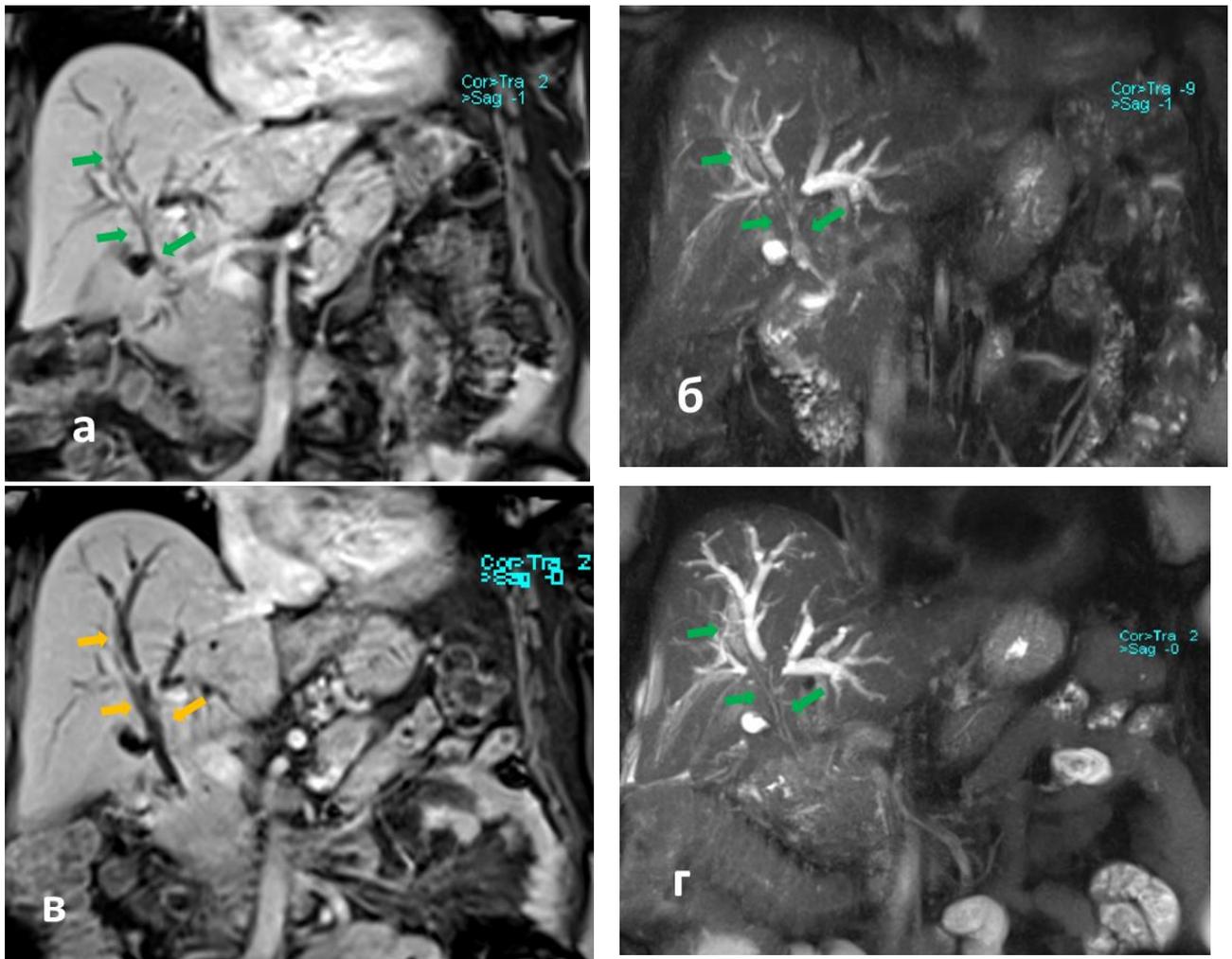


Рисунок 34 - Пациентка С. 64 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ T1ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а,б) и на 4 сутки (в,г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

При количественном измерении сигнала в зонах интереса (ROI1, ROI2, ROI3) и их сравнительном статистическом анализе в группах до и на 1-5 сутки после внутривнутрипротокового фотовоздействия были зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения:

1) На уровне конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия - точка ROI3) получено выраженное статистически достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в артериальную фазу контрастирования в группе пациентов на 1-5 сутки после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рисунок 35).

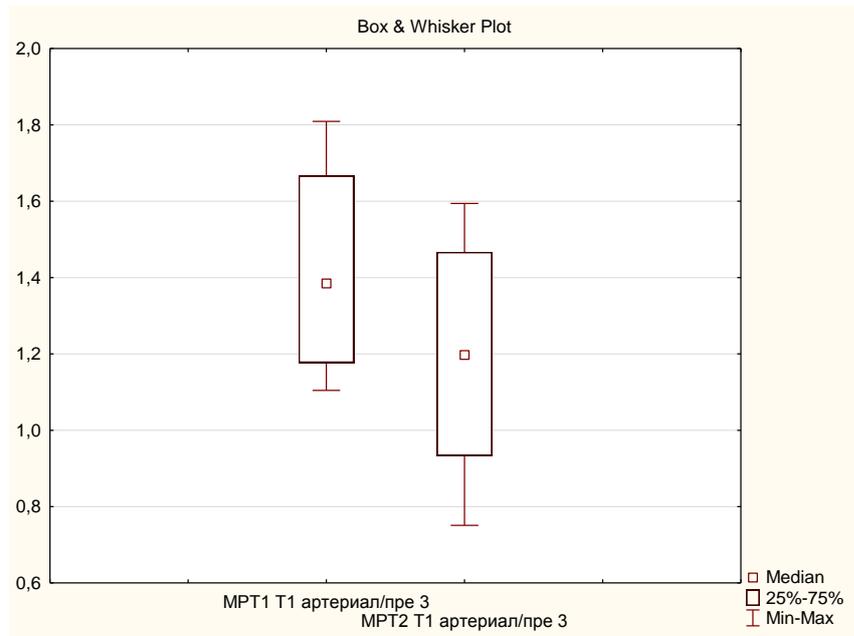


Рисунок 35 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутривенной ФДТ при T1-ВИ VIBE в артериальную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,04$

2) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия – точки ROI2 и ROI3) зарегистрировано выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в порто-венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1-5 сутки после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рисунки 36, 37).

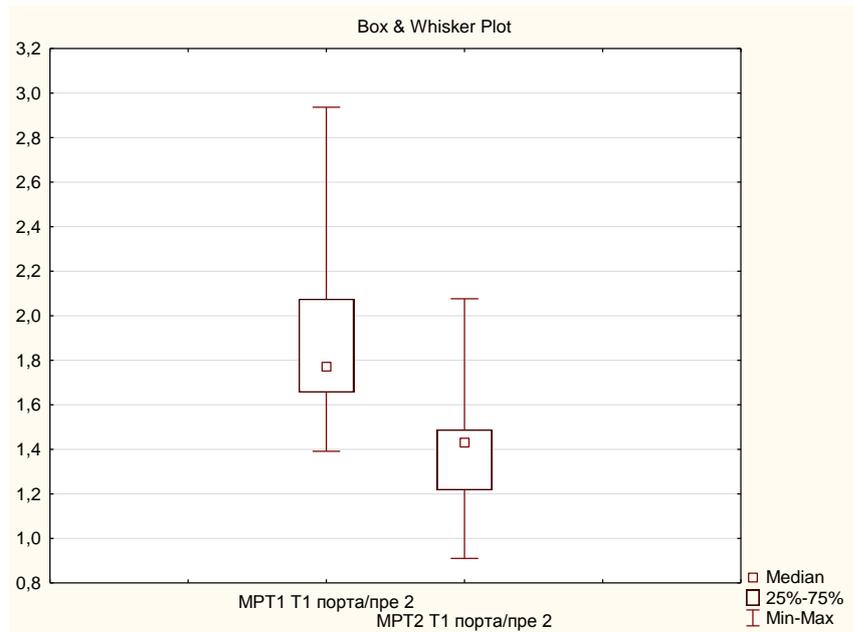


Рисунок 36 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T1-ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,004$

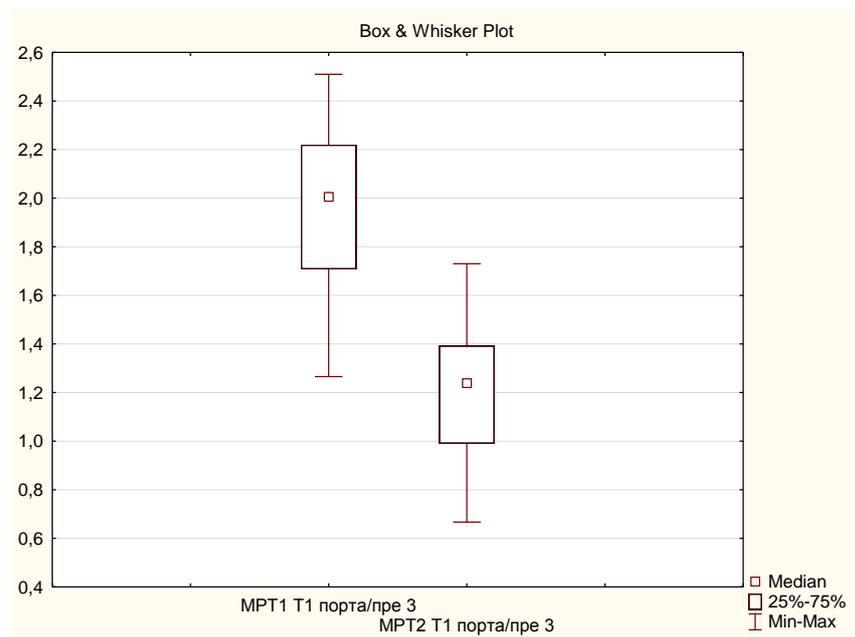


Рисунок 37 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T1-ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,004$

3) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия – точки ROI2 и ROI3) отмечено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1-5 сутки после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рисунки 38, 39).

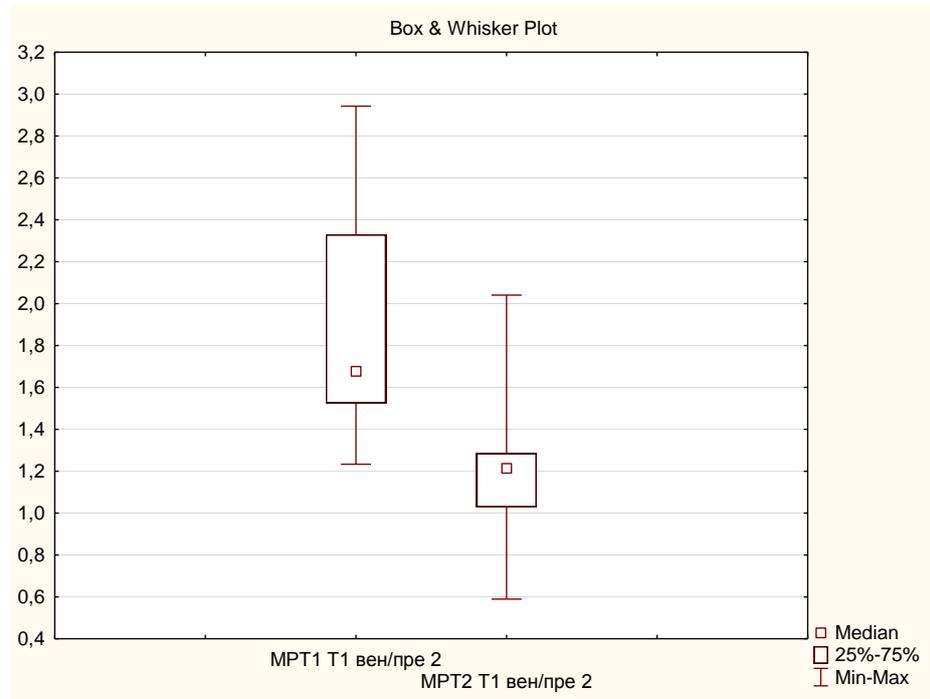


Рисунок 38 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T1-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,004$

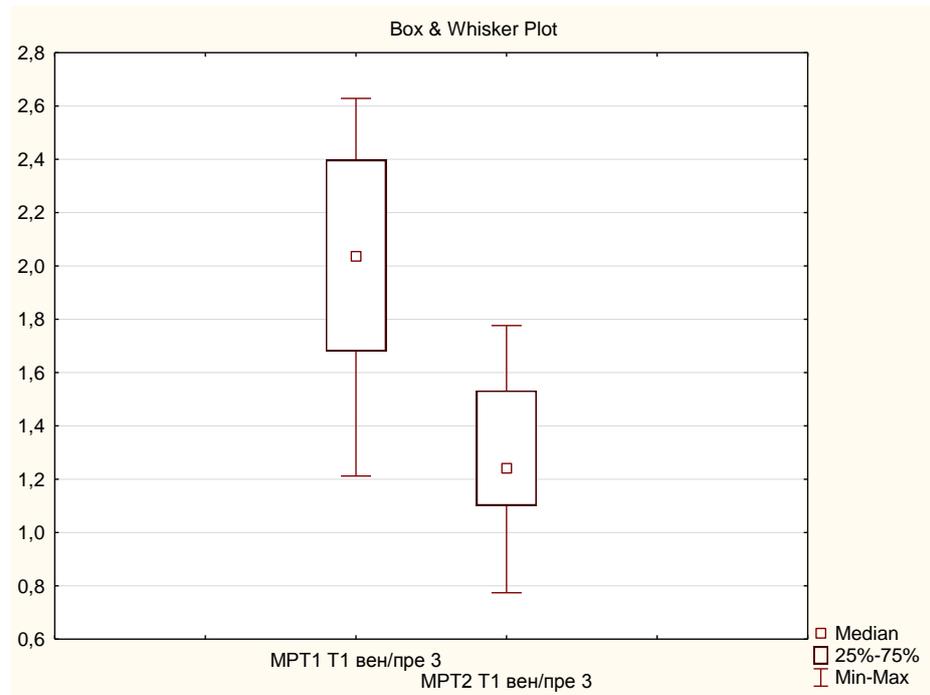


Рисунок 39 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутривенной ФДТ при T1-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,004$

4) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотоздействия – точки ROI2 и ROI3) получено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в отсроченную фазу контрастирования в группе пациентов на 1-5 сутки после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рисунки 40, 41).

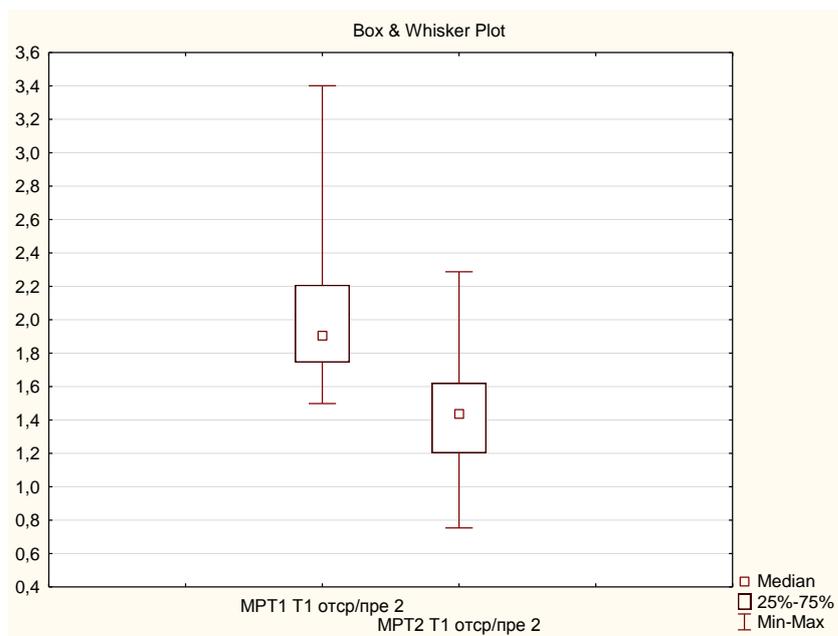


Рисунок 40 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T1-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,006$

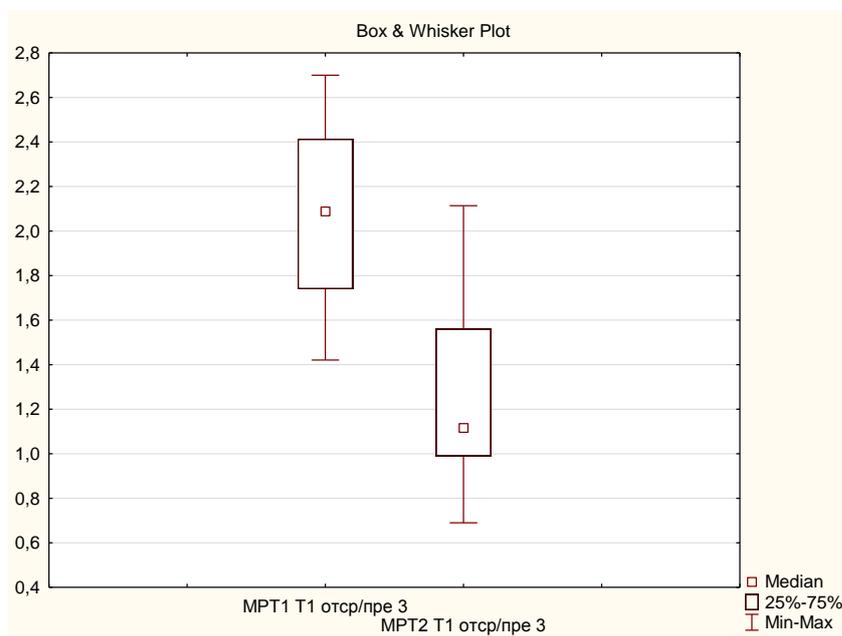


Рисунок 41 - Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1-5 сутки) после сеанса внутрипротоковой ФДТ при T1-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение на 1-5 сутки после ФДТ, $p=0,006$

3.2.3. Изменение интенсивности МР-сигнала в сроки 1-4 месяца после сеанса эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных МР-изображений, полученных до и в более поздние сроки наблюдений (через 1-4 месяца) после сеанса эндобилиарной ФДТ зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения:

1) На ИКД-картах получено выраженное статистически достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI1), а также достоверное, но менее выраженное, увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотозоной действия, ROI2) в группах пациентов до ФДТ и через 1 месяц после ФДТ (рисунок 42).

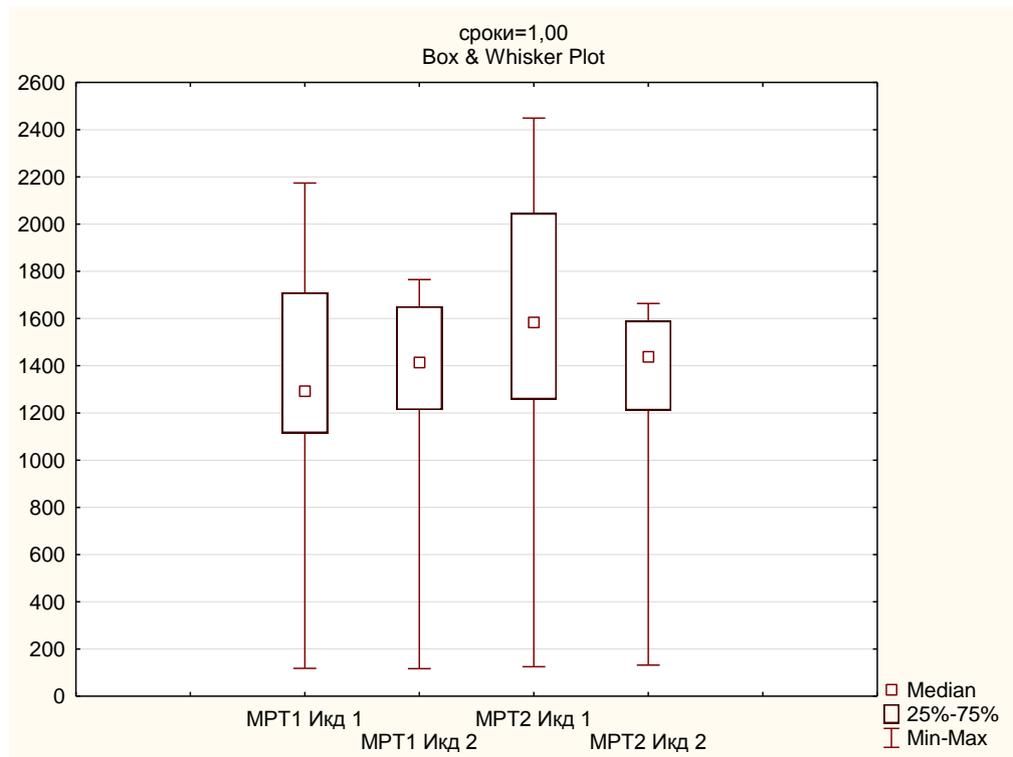


Рисунок 42 - Изменение интенсивности сигнала до и через 1 месяц после сеанса внутривенной ФДТ на ИКД-картах в точках ROI 1 и ROI2 (уровень средней и проксимальной трети гепатикохоледоха, соответственно). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы: 1) MPT 1 ИКД 1 – распределение до ФДТ в точке ROI1, 2) MPT 1 ИКД 2 - распределение до ФДТ в точке ROI2, 3) MPT 2 ИКД 1 - распределение через 1 месяц после ФДТ в точке ROI1, 4) MPT 2 ИКД 2 - распределение через 1 месяц после ФДТ в точке ROI2 , p=0,04

2) На T1ВИ VIBE в венозную и отсроченные фазы контрастирования, в аналогичные сроки наблюдения (через 1 месяц после ФДТ) отмечено достоверное выраженное увеличение

интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотовоздействия, точка ROI2), по сравнению с исходными значениями – до ФДТ (рисунки 43, 44).

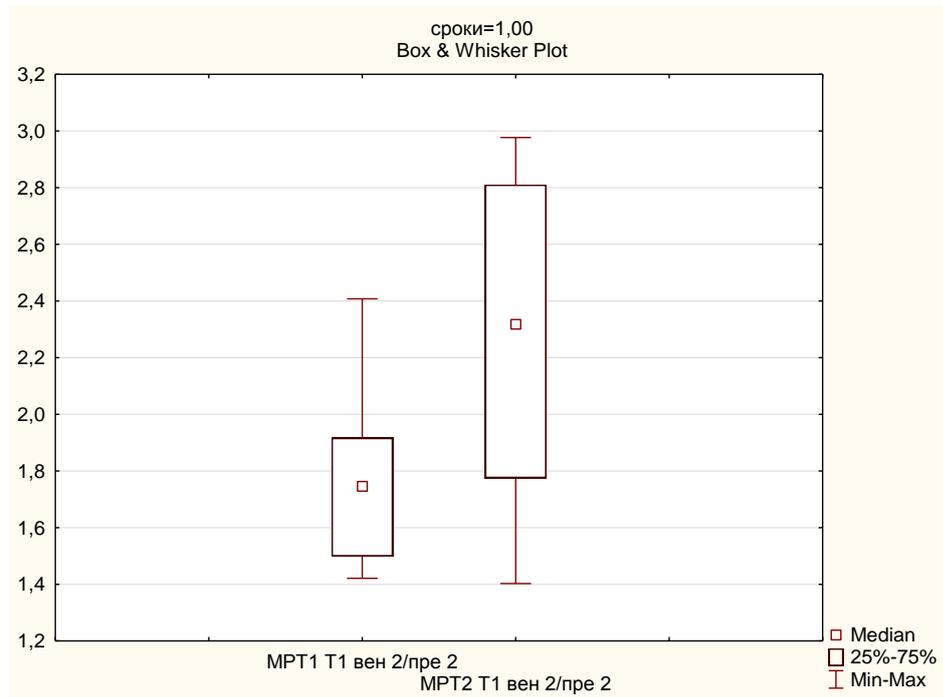


Рисунок 43 - Изменение интенсивности сигнала через 1 месяц после сеанса внутривенной ФДТ на T1-ВИ VIBE в венную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 1 месяц после ФДТ, $p=0,05$

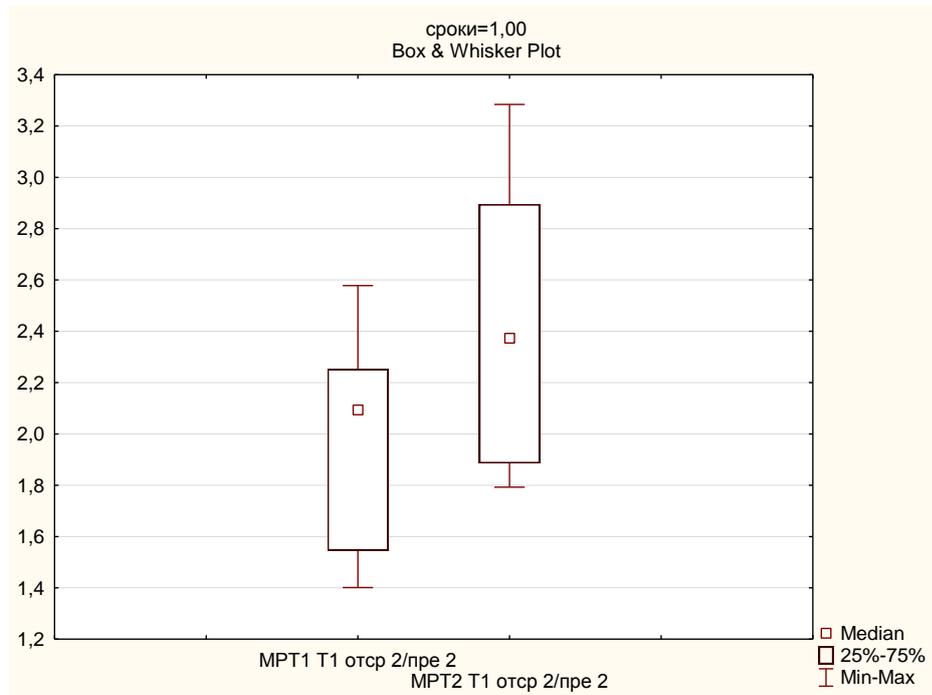


Рисунок 44 - Изменение интенсивности сигнала через 1 месяц после сеанса внутривенной ФДТ при T1-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 1 месяц после ФДТ, $p=0,05$

3) При этом, через 2 месяца после сеанса внутривенной ФДТ уровень контрастирования (васкуляризации) области опухолевого инфильтрата снова становится ниже исходного уровня до ФДТ: отмечено статистически достоверное уменьшение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотовоздействия, ROI2) при T1-ВИ VIBE в порто-венозную и отсроченную фазы контрастирования до и через 2 месяца после ФДТ (рисунки 45, 46).

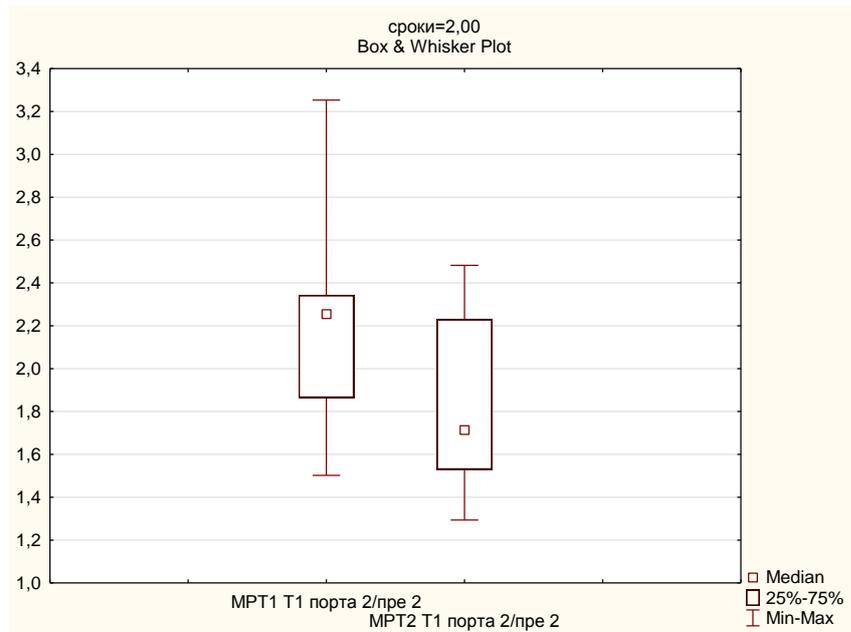


Рисунок 45 - Изменение интенсивности сигнала через 2 месяца после сеанса внутривенной ФДТ при T1-ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 2 месяца после ФДТ, $p=0,05$

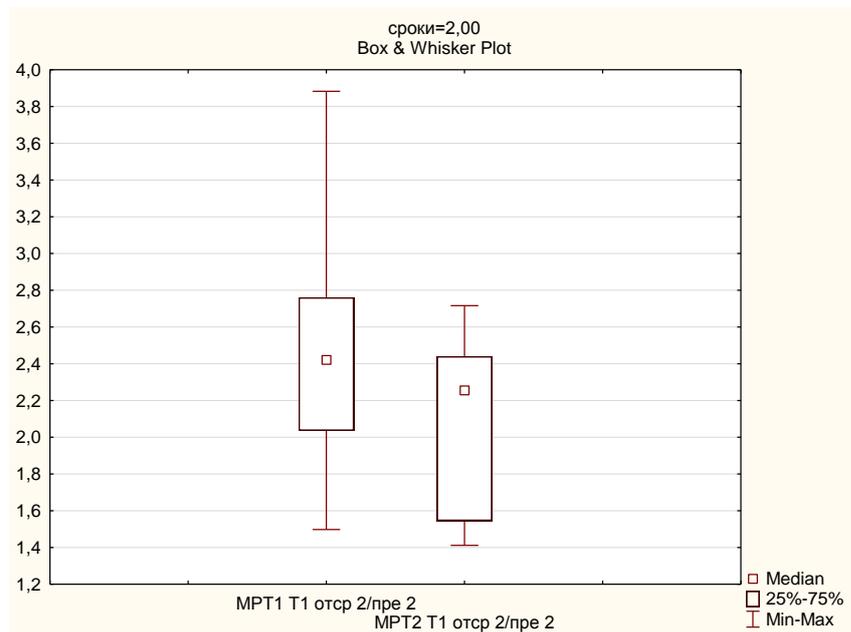


Рисунок 46 - Изменение интенсивности сигнала через 2 месяца после сеанса внутривенной ФДТ при T1-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 2 месяца после ФДТ, $p=0,03$

4) При сравнительном анализе уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах до и через 4 месяца после сеанса эндобилиарной ФДТ отмечено его несущественное, но статистически достоверное уменьшение по сравнению с исходным значением до ФДТ на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI1) (рисунок 47).

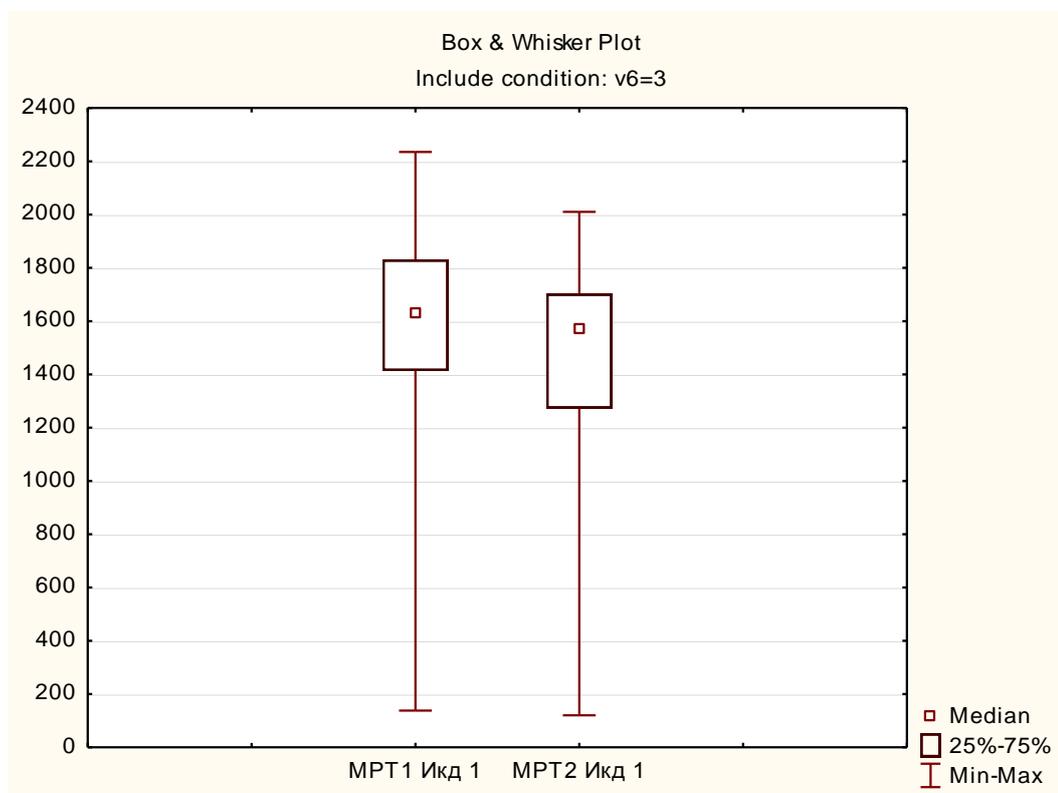


Рисунок 47 - Изменение интенсивности сигнала через 4 месяца после сеанса внутрипротоковой ФДТ на ИКД-картах в точке ROI 1 (уровень средней трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы пациентов: MPT1 – распределение до ФДТ; MPT2 – распределение через 4 месяца после ФДТ, $p=0,05$

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Безопасность чрескожной эндобилиарной ФДТ

Анализ как собственных результатов, так и данных других исследователей показал, что чрескожная эндобилиарная ФДТ является относительно безопасным интервенционным вмешательством. На 169 оперативных пособий, легших в основу данной работы, летальных исходов и тяжелых осложнений отмечено не было, что в целом соответствует литературным источникам [45,47,48,51,163,175,186,217,219,228].

Частота интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней (5,4 и 1,8 % на вмешательство, соответственно), а также послеоперационных осложнений средней степени тяжести (1,8% на вмешательство) представляется вполне приемлемой. Всего в 3 из 169 наблюдений (1,8% на вмешательство) эндобилиарная ФДТ послужила триггером формирования внутрипеченочных холангиогенных абсцессов печени и эмпиемы желчного пузыря, сопровождавшихся тяжелым общим состоянием пациента и потребовавших дополнительных интервенционных вмешательств – чрескожного дренирования под контролем рентгенотелевидения. Наиболее вероятно, что основным предрасполагающим фактором развития этих инфекционно-воспалительных осложнений было неадекватное предшествующее фотовоздействию билиарное дренирование отдельных желчных протоков или желчного пузыря. В пользу этой гипотезы выступает тот факт, что, по мере накопления опыта, мы больше не сталкивались с подобными осложнениями в ранние сроки после ФДТ. Во всех последующих случаях мы либо добивались полной декомпрессии всех отключенных желчных протоков и/или желчного пузыря (что зачастую требовало установки от 3 до 5 чреспеченочных дренажей), либо, при невозможности выполнить адекватное дренирование билиарной системы, вовсе отказывались от выполнения процедуры.

При статистической обработке более часто встречающихся (11,4% на вмешательство) осложнений легкой степени не удалось установить закономерностей между их развитием и параметрами и временем лазерного воздействия, видом и дозировкой ФС, по всей вероятности, из-за малого числа и разнородности наблюдений. Большую их часть составляют осложнения инфекционно-воспалительного характера (64% от числа всех осложнений), которые могут сопровождаться достаточно выраженными клинико-лабораторными изменениями. В их основе лежит, как и при любых других внутрипротоковых манипуляциях, повреждение билиарного эпителия и нарушение его барьерной функции, микробная транслокация и бактериемия.

Другие, более редкие ранние послеоперационные осложнения, могут иметь как инфекционно-воспалительный, так и другой патогенез. В частности, тяжелая нейтропения 3 и 4 степеней, вероятнее всего, также имеет инфекционно-воспалительную природу. Нарушения

гемодинамики, в свою очередь, могут возникать как вследствие обострения различных хронических заболеваний, так и в результате физиологической реакции на боль и эмоциональный стресс. В отдельных случаях, наиболее редко встречающиеся осложнения могут быть следствием висцеро-висцерального возбуждения афферентных волокон блуждающего нерва, к которому может приводить внутривисцеральные вмешательства. Это предположение подтверждается отсутствием или недостаточной эффективностью применения антиэметических препаратов центрального действия при повторяющейся рвоте, а также значительной эффективностью использования м-холинолитических препаратов при брадиаритмии (в единичном наблюдении у пациента интраоперационно развилась стойкая синусовая брадикардия до 40 уд./мин., купированная однократным введением сульфата атропина). Фототоксическая реакция была отмечена нами также лишь в единичном наблюдении (1,7% на вмешательство), что существенно меньше данных зарубежных авторов, в работах которых данное осложнение могло отмечаться до 11,11 % случаев [45,47,48,51,163,186,219,228]. Наиболее вероятно, это связано с тем, что мы использовали только ФС хлоринового ряда, тогда как зарубежные исследователи в основном применяли гематопорфирины, обладающие значительно большим временем полувыведения, липофильностью и фототоксичностью.

Кроме того, нами было отмечен ряд явлений, которые рассматривались нами не как осложнения, а как физиологическое следствие эндобилиарного вмешательства. В силу анатомо-физиологических особенностей желчных протоков любое внутривисцеральное воздействие (инструментальные манипуляции, в том числе в рефлексогенных зонах, гиперпрессия контрастным веществом или иными вводимыми жидкостями, химическое или световое раздражение) может сопровождаться такими клиническими проявлениями, как общая слабость, субфебрилитет, слабо или умеренно выраженные боли в эпигастральной области, несущественное повышение артериального давления, единичные эпизоды тошноты и рвоты. ФДТ не является исключением.

Но в тех случаях, когда эти симптомы приобретали выраженный и изнуряющий характер, а именно, отмечалось стойкое увеличение температуры тела более 38⁰С и потрясающий озноб, многократные эпизоды рвоты, выраженные болевые ощущения и гемодинамические нарушения, мы определяли их как ранние послеоперационные осложнения, которые уже требовали дополнительного лечения. В качестве стандартной терапии в раннем послеоперационном периоде все наши пациенты получали инфузионную, антибактериальную, антисекреторную и противорвотную терапию, обезболивающие препараты (в том числе сильнодействующие и наркотические анальгетики), что, безусловно, значительно снизило количество осложнений.

В результате анализа причин возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней, триггером которых, скорее всего, являются аналогичные ранним послеоперационным осложнениям механизмы, нами были определены факторы, достоверно увеличивающие риск их возникновения:

1) использование удельной мощности выше $73,3 \text{ мВт/см}^2$ (критический уровень) повышает риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней с вероятностью 12% ($p < 0,05$). Использование удельной мощности ниже этого уровня не приведет к развитию интраоперационных реакций с вероятностью 99% ($p < 0,05$);

2) использование ФС «Фотолон» повышает риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней с вероятностью 9,1 % ($p < 0,02$).

Индукцированные локальным фотодинамическим воздействием системные реакции организма находят свое отражение в изменении лабораторных показателей периферической крови. В частности, воспаление и отек перидуктальных тканей, как следствие лейкоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, проявляется в виде лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево на 1-3 сутки после фотовоздействия. Локальные отечно-воспалительные изменения гепатодуоденальной связки и ворот печени также могут приводить к повышению давления в системе воротной вены и венозному застою в селезенке с развитием синдрома гиперспленизма. Эти изменения сопровождаются незначительным повышением уровней общего и прямого билирубина и снижением уровня тромбоцитов периферической крови на 1-3 сутки наблюдения. В более поздние сроки эти показатели возвращаются к исходным значениям (не имеют достоверной разницы с уровнем до ФДТ), что говорит об их транзиторном характере. В то же время, отсутствие каких-либо значимых изменений уровней печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего белка и альбумина в послеоперационном периоде говорит об отсутствии прямого цитотоксического действия ФДТ на гепатоциты и влияния на белково-синтетическую функцию печени. Даже на фоне высоких показателей холестаза (при уровне билирубина до 300 мкмоль/л по нашим данным, и до 800 мкмоль/л по данным литературных источников) внутрипротоковое фотовоздействие не приводит к синдрому цитолиза гепатоцитов и печеночной недостаточности.

Резюмируя, эндобилиарная ФДТ в небольшом проценте случаев может приводить к умеренно выраженным интраоперационным реакциям и ранним послеоперационным осложнениям, вероятность возникновения которых может быть сведена к минимуму при правильной дооперационной подготовке и послеоперационном ведении пациентов. Большинство этих нежелательных проявлений полностью купируются консервативно, не приводя к выраженным клиническим и лабораторным нарушениям, и лишь в редких случаях в раннем операционном периоде может потребоваться проведение дополнительных

малоинвазивных вмешательств. Внутрипротоковое фотовоздействие не приводит к осложнениям тяжелой степени и летальным исходам в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, исходя из вышперечисленного, эндобилиарную ФДТ следует признать безопасным методом локорегионарного лечения пациентов с опухолью Клацкина.

4.2. Оценка объективного ответа после эндобилиарной ФДТ

Как уже отмечалось (*Глава №1*) оценка объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ является необычайно сложной задачей, и многие исследователи от нее отказываются, предлагая при оценке эффективности фотовоздействия опираться лишь на показатели выживаемости.

Нами впервые было предложено использовать МРТ для оценки объективного ответа глиусной холангиокарциномы на внутрипротоковое фотовоздействие, дополняя ее во всех случаях прямой контрастной холангиографией через установленные чреспеченочные дренажи. Данное сочетание диагностических технологий, по нашему мнению, является наиболее информативным в оценке инфильтративных поражений протоковой системы печени. Это объясняется тем, что МРТ обладает наиболее высоким контрастом для мягких тканей среди существующих методов неинвазивной лучевой диагностики. При условии строгого выполнения одного и того же набора импульсных последовательностей до и после ФДТ, можно одномоментно оценить в динамике размеры и структуру опухолевого инфильтрата, уровень разобщения билиарного дерева, адекватность дренирования сегментов печени, выраженность воспалительных изменений паренхимы печени и наличие очагового поражения паренхимы печени (холангиогенных абсцессов, метастатических очагов). Таким образом, МРТ позволяет провести интегральную оценку всех структур ГПДЗ, их изменений после эндобилиарной ФДТ, и ответить на большинство ключевых вопросов.

Предложенные в единичных работах такие критерии оценки объективного ответа, как реканализация и/или изменение протяженности билиарной стриктуры по данным прямой контрастной холангиографии, а также изменение толщины перидуктального инфильтративного компонента опухоли при внутрипротоковой эндосонографии, с нашей точки зрения, имеют ряд существенных недостатков, а именно, необходимость использования инвазивных оператор-зависимых методов визуализации, ограниченных в возможности проводить интегральную оценку всей совокупности желчных протоков и перидуктальных структур.

В нашей работе прямая контрастная холангиография являлась дополнительным диагностическим методом: в отличие от магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, наиболее информативной в отношении недренируемых сегментов (медленно текущей и вязкой жидкости), контролируемая гиперпрессия контрастного вещества в желчных протоках

позволяет дополнительно оценить их внутренние контуры в растянутом состоянии (узурацию, деформацию, протяженность стриктуры), эластичность/ригидность стенок, и кроме того, скорость эвакуации желчи в двенадцатиперстную кишку.

Внутрипротоковая эндосонография, по нашему представлению, может быть полезна в оценке внутри- и перипротоковых поражений более дистальной локализации – области средней и нижней третей гепатикохоледоха. При опухоли Клацкина муфтообразное перипротоковое поражение носит разветвленный характер, а эндосонографическому исследованию подвергается лишь проток, через который установлен холангиостомический дренаж; таким образом, прочие протоки могут выпасть из поля исследования.

Оценка объективного ответа с помощью такого общепринятого критерия как размер опухоли исходно представлялась нам наиболее простым и рациональным решением. Однако оказалось, что размерный критерий хорошо работал только у пациентов с такими формами глиусных холангиокарцином, при которых собственно объемный компонент можно было измерить вне связи с воротными структурами, т.е. при папиллярном и узловом типах опухоли, которые, к сожалению, составляли меньшинство наших наблюдений (рисунок 48).

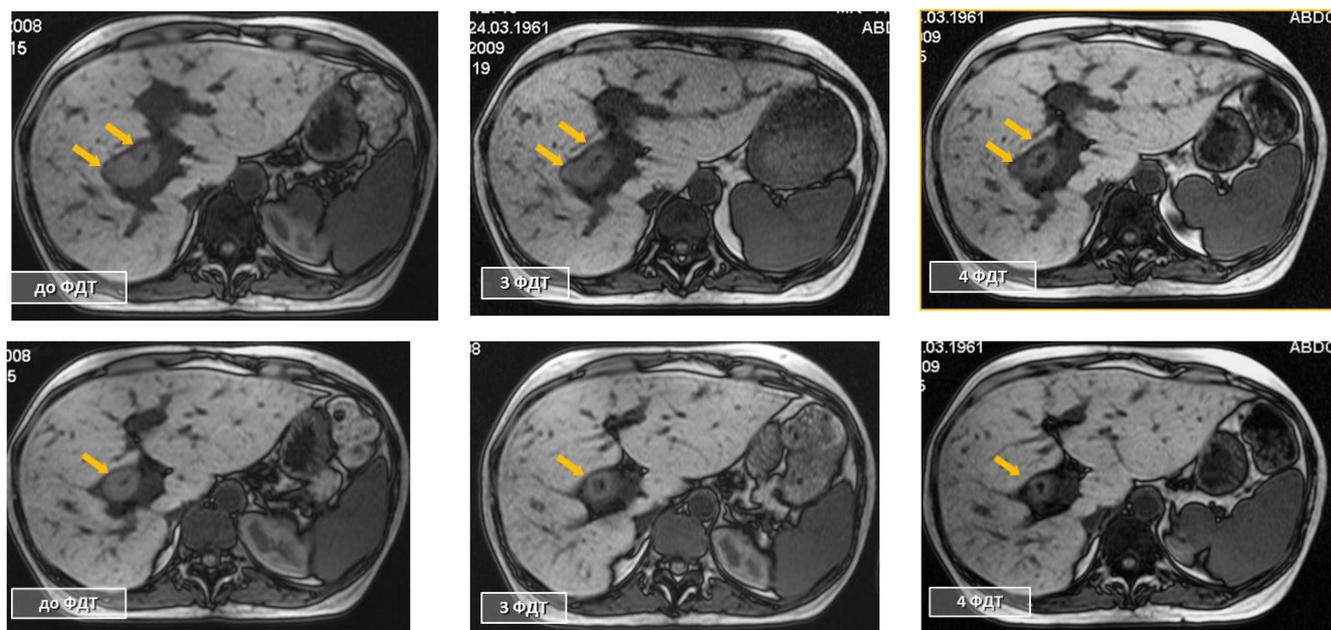


Рисунок 48 – Пациентка И., 47 лет. Опухоль Клацкина (папиллярная форма роста). Пример уменьшения внутрипротокового компонента опухоли в результате чрескожной эндобилиарной ФДТ

У 88% пациентов, включенных в исследование, опухоль Клацкина была представлена перидуктально-инфильтративным типом, что в целом, соответствует литературных данным. Такие опухоли макроскопически представляют из себя неравномерно утолщенные или же, наоборот, истонченные деформированные желчные протоки с образованием вокруг них муфтообразного инфильтрата – фибризированной ткани перипортальных трактов, содержащей

опухолевые клетки, опухоль-ассоциированные лейкоциты и фибробласты, лимфатические коллекторы и нервные стволы. С точки зрения размерного критерия это означает, что объемный компонент опухоли распределен вокруг трубчатых структур гепатодуоденальной связки, и не может быть измерен отдельно от них. Поэтому, помимо собственно опухолевой ткани, на суммационные размеры гилусного инфильтрата будут оказывать влияние ригидность/эластичность перидуктальных тканей, состояние сосудов и желчных протоков с установленными в них дренажами, выраженность отека/воспаления, реакция регионарных лимфоузлов.

Вопрос выбора уровней измерения размеров инфильтрата носил нетривиальный характер. Мы исходили из следующих представлений. Опухоль распространяется преимущественно в проксимальном направлении. При этом поперечный размер инфильтрата в области проксимальной трети гепатикохоледоха давал нам информацию о циркулярных границах опухоли. В области конfluence и долевых желчных протоков – за счет суммационного эффекта формируется «звездчатый» инфильтрат, как правило, с выраженным супрастеностическим расширением проксимальных отделов внутриспеченочных желчных протоков, который хорошо знаком врачам-рентгенологам. Поперечный и переднезадний размеры инфильтрата на этом уровне дают суррогатную возможность оценки лонгитудинального распространения опухоли в проксимальной части. Оценить визуализационно наружную границу муфтообразного инфильтрата вне зон суммации довольно затруднительно. Исходя из этих особенностей, мы определили в качестве контрольных показателей размерных характеристик при инфильтративном (базисном) типе роста опухоли Клацкина три размера на двух участках (глава №2, рисунок 10):

- наибольший поперечный размер суммационного инфильтрата на уровне проксимального отдела общего печеночного протока, измеряемый в коронарной проекции;
- наибольшие продольный и поперечный размеры суммационного «звездчатого» инфильтрата на уровне конfluence долевых желчных протоков, измеряемые в аксиальной проекции.

В результате проведенного анализа полученных данных мы зарегистрировали следующие статистически достоверные изменения: через 1 месяц после эндобилиарной ФДТ происходит уменьшение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха. В свою очередь к 4 месяцу после сеанса фотовоздействия отмечено достоверное увеличение продольного (лонгитудинального) размера суммационного «звездчатого» инфильтрата на уровне конfluence долевых желчных протоков. Достоверных изменений поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне конfluence

желчных протоков, учитывая аналогичное количество полученных данных, не было отмечено во все сроки наблюдения.

По нашим представлениям, изменение размеров гилусной холангиокарциномы может быть обусловлено целым рядом фотоиндуцированных механизмов, а именно:

1) На 1-5 сутки после эндобилиарной ФДТ происходит некроз патологических тканей в области воздействия на глубину ~ до 0,5 см (глубина проникновения красного света, см. Главу №1). По мере отторжения участков некроза происходит постепенное уменьшение размеров опухоли (рисунок 49: 3а, 4а);

2) Фотоиндуцированное повреждение не является селективным для опухолевых клеток, так как значительное количество молекул ФС может накапливаться в опухолеассоциированных фибробластах, макрофагах и воспалительных клетках (см. Главу №1). В результате их гибели происходит уменьшение вертикального размера муфтообразного компонента опухоли, деформация стенок желчных протоков и образование в них поперечных складок (гофрированием). Это может приводить к постепенному формальному увеличению поперечного размера опухоли, который мы можем определить визуально (рисунок 49, 3б - 4б; рисунок 50);

3) Отечно-воспалительные и/или рубцовые изменения структур гепатодуоденальной связки и ворот печени, находящие свое отражение на МРТ, могут быть расценены как увеличение размеров опухолевого инфильтрата.

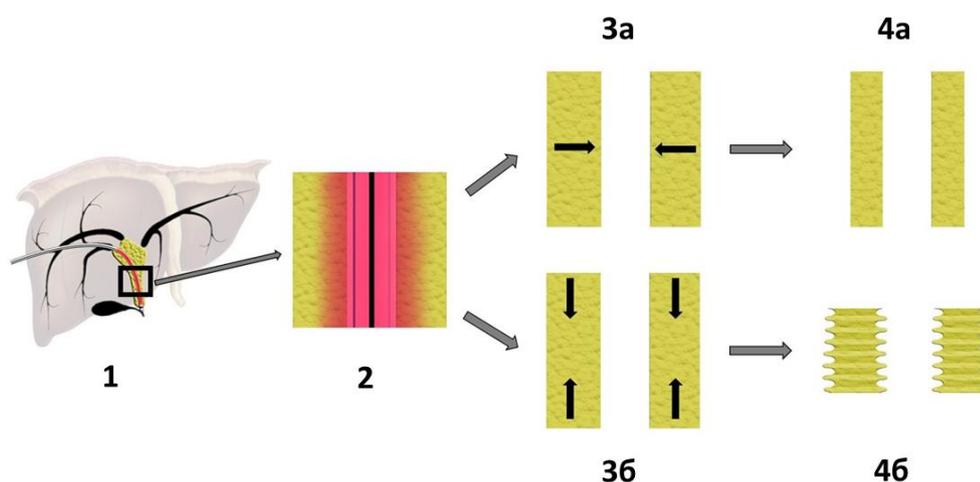


Рисунок 49 - Изменение размеров опухолевого инфильтрата при гилусной холангиокарциноме в результате эндобилиарной ФДТ. 1 – оптоволоконный световод с цилиндрическим светорассеивателем (красный свет) установлен в просвет опухолевоизмененных желчных протоков; 2 – эндобилиарное фотовоздействие, проникновение красного света в инфильтрат на глубину ~0,5 см; 3а, 4а – уменьшение

поперечных размеров опухоли вследствие отторжения некротизированных участков; 3б, 4б – уменьшение вертикального размера инфильтрата при одновременном увеличении поперечного размера вследствие гибели стромального компонента опухоли, деформации и гофрирования стенок желчных протоков

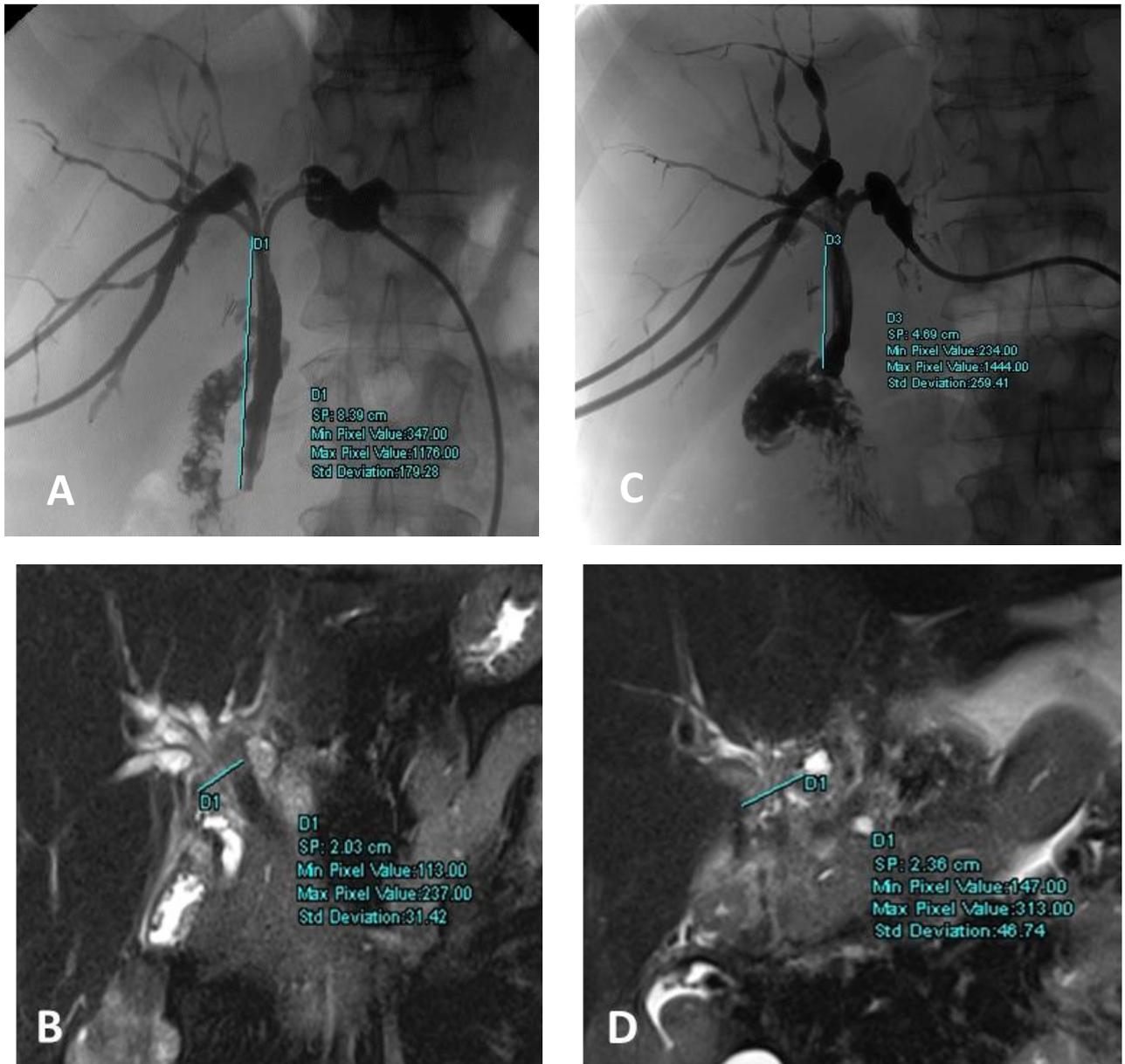


Рисунок 50 - Пациент С. 54 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). Состояние после ЧЧХС, эксплоративной лапаротомии, 5 курсов ПХТ. Прямая контрастная холангиография и МРТ T2ВИ TSE BLADE FS до (А,В) и после 2 курсов эндобилиарной ФДТ (С,Д). Уменьшение вертикального размера гепатикохоледоха с 8,39 до 4,69 см (на 40%) при одновременном увеличении наибольшего поперечного размера инфильтрата с 2,03 до 2,36 см (>16%) после 2 курсов воздействия (4 месяца с момента первого курса)

Как следует из данного клинического примера и вышесказанного, увеличение или уменьшение размеров муфтообразного инфильтрата при МРТ к 4 месяцу наблюдения может быть следствием различных и разнонаправленных фотоиндуцированных процессов. Таким образом, размерные характеристики нельзя рассматривать в качестве критерия оценки объективного ответа при базисном перидуктально-инфильтративном типе опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ.

В связи с неоднозначными результатами оценки объективного ответа с помощью размерных характеристик мы также исследовали изменения структуры перидуктальных тканях, основываясь на изменении интенсивности МР-сигнала на разных импульсных последовательностях до- и после эндобилиарной ФДТ.

В *Главе №3 (рисунки 33, 34)* были описаны крупные перидуктальные зоны, не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования, которые мы отмечали при МРТ на 1-5 сутки после эндобилиарной ФДТ. При анализе литературных источников мы не обнаружили работ, в которых имелись бы упоминания подобных или других ранних изменений структуры опухоли Клацкина в ответ на ФДТ, зарегистрированных при МРТ. Поэтому, с целью интерпретации этих изменений, мы измерили показатели интенсивности сигнала в различные сроки наблюдения в трех контрольных точках: - на уровне условно здоровых тканей в средней трети гепатикохоледоха (ROI 1), - на уровне опухолевого инфильтрата в проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2), - на уровне суммационного «звездчатого» компонента опухоли в конfluence долевых желчных протоков (ROI 3).

При количественном измерении уровня интенсивности сигнала мы зарегистрировали его достоверное, выраженное снижение на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и долевых печеночных желчных протоков (ROI 3) во все фазы контрастирования (артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную) в ранние сроки (1-5 сутки) после чрескожной эндобилиарной ФДТ. При этом через 1 месяц после внутрипротокового фотовоздействия показатели интенсивности сигнала были достоверно выше уровня до ФДТ на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и по-прежнему достоверно ниже исходного уровня на уровне конfluence долевых протоков (ROI 3). В последующем, к 4 месяцу наблюдения, достоверной разницы уровня интенсивности сигналов в аналогичных точках нами зарегистрировано не было. Как уже описано в *Главе № 1* одним из ключевых биологических механизмов фотоиндуцированного повреждения тканей является повреждение эндотелиальных клеток, ведущее к микрососудистому коллапсу, возникающему в результате вазоконстрикции или вазодилатации, агрегации эритроцитов, тромбоза и остановки кровотока [72,87]. Мы предполагаем, что острые изменения на 1-5 сутки после ФДТ, которые мы наблюдаем на МРТ с контрастным усилением в различные фазы контрастирования, являются

следствием фотоиндуцированного повреждения эндотелия и сосудистого коллапса – острой ишемической реакции интра- и перидуктальных тканей. Последующее увеличение степени васкуляризации в зоне фотовоздействия (уровня интенсивности сигнала) по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями объясняется этапами классического развития раневого процесса [38]. К 1 месяцу после внутривидеоточковой ФДТ мы регистрируем процессы образования молодой, незрелой соединительной грануляционной ткани и волокнистой соединительной ткани, структура которых отличается высоким содержанием капилляров, артериол и венул, необходимых для заживления раны и формирования рубца (фаза регенерации раны). Отсутствие достоверной разницы уровня васкуляризации (интенсивности МР-сигнала) в аналогичных участках опухоли и перидуктальных тканей до и через 4 месяца после ФДТ является, по нашему мнению, следствием двух процессов: формированием в области ишемического повреждения зрелой соединительной ткани (основу которой составляют коллагеновые волокна, фиброциты и относительно небольшое количество кровеносных сосудов, фаза организации рубца и эпителизации), а также возможной неоваскуляризацией, то есть формированием незрелой сосудистой сети внутри опухоли вследствие ее ишемического повреждения, что также может сопровождаться и увеличением ее размеров.

При количественном анализе показателей других импульсных последовательностей было отмечено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала при Т2ВИ на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха (ROI 2) и конfluence доливых желчных протоков (ROI 3) в ранние сроки (1-5 сутки) наблюдения по сравнению с уровнями до ФДТ. Через 1 месяц после эндобилиарной ФДТ получено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями на ИКД-картах в точках, соответствующих уровням средней и проксимальной трети гепатикохоледоха.

Динамика таких изменений при МРТ подробно освещена в работах, посвященных оценке объективных изменений тканей головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу [138,184]. Согласно литературным данным, ишемическое повреждение сопровождается цитотоксическим отеком тканей головного мозга, что определяется зоной гиперинтенсивности сигнала при Т2ВИ и снижением сигнала на ИКД-картах, начиная с подострой стадии инсульта (~24 часа). Через 4 недели после ишемического повреждения в головном мозге происходит формирование лакуны или зоны глиоза, определяемые как зоны повышенного сигнала при Т2ВИ и на ИКД-картах. Похожие изменения также отмечены в экспериментальных работах Hueper K. et al., изучавших ишемическое повреждение тканей печени и почек у лабораторных крыс [114,115]. Авторами продемонстрировано достоверное, значительное увеличение уровня интенсивности сигнала при Т2-ВИ в различные сроки наблюдения, возникшее в результате отека паренхимы почек и

печени как следствия их ишемического повреждения. Более того, процент отечной ткани печени значительно и достоверно увеличивался с увеличением времени ишемии печени, а интенсивность сигнала при T2-ВИ имела достоверную корреляционную связь с повышением уровня трансаминаз ($p < 0,001$), гистологическими признаками повреждения паренхимы печени ($p < 0,001$) и выраженностью нейтрофильной инфильтрации ($p < 0,001$) [114].

Мы считаем, что полученные нами результаты свидетельствуют о похожих острых и подострых изменениях интра- и перидуктальных тканей: в области внутрипротокового фотодинамического воздействия в ранние сроки (1-5 сутки наблюдения) происходит отек и воспалительная инфильтрация как патологических (точка ROI 2 – уровень проксимальной трети гепатикохоледоха), так и условно здоровых тканей (точка ROI 1– уровень средней трети гепатикохоледоха), являющиеся следствием фотоиндуцированного некроза и ишемического повреждения как опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток, так и микрососудистой сети. Эти изменения выражаются в достоверном увеличении уровня интенсивности сигнала при T2-ВИ. Через 1 месяц после внутрипротокового фотовоздействие мы регистрируем фазу регенерации, то есть формирования грануляционной и волокнистой соединительной ткани, что выражается в увеличении уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах по сравнению с исходными значениями (до ФДТ).

Описанные изменения можно визуально проследить на примере вторичного имплантационного метастаза гилусной холангиокарциномы на передней брюшной стенке, который был подвергнут ФДТ (рисунок 51).

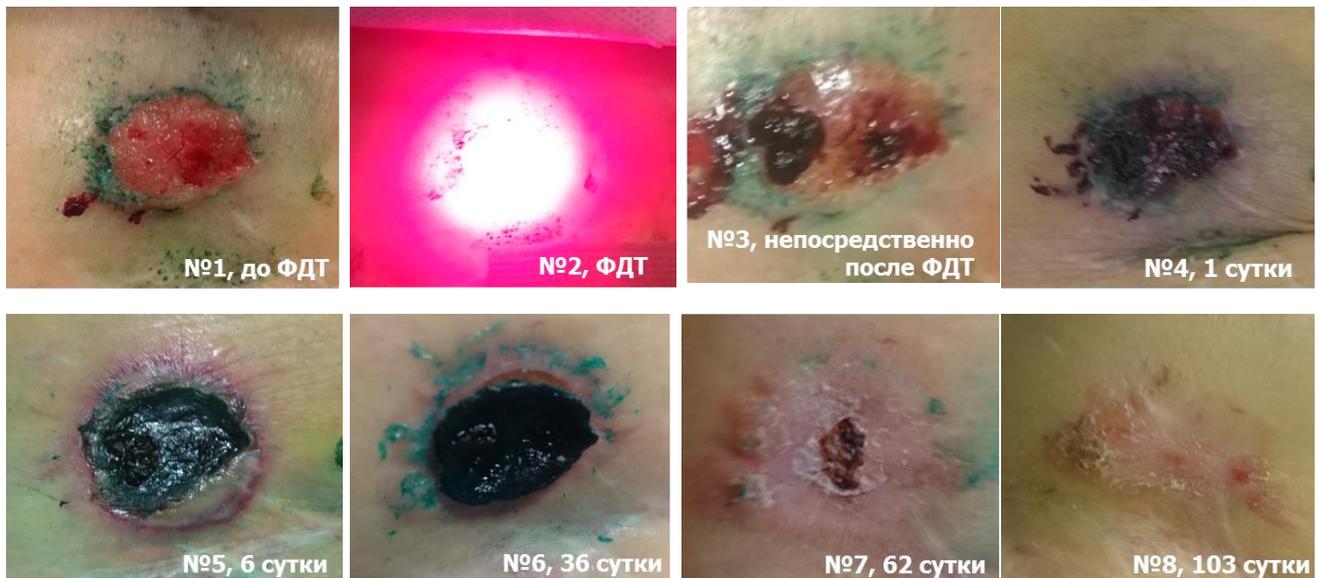


Рисунок 51 - Пациентка Ш., 56 лет. Гилусная холангиокарцинома (тип IV по Bismuth-Corlette). Импантационный метастазаз в области ранее установленного операционного дренажа (1, гистологическое исследование: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием, в зоне изъязвления с разрастаниями умереннодифференцированной

аденокарциномы); фотодинамическое воздействие на метастатический очаг (2); некроз патологического участка с перифокальным отеком окружающих тканей в ранние сроки после ФДТ (3-5); формирование раны под струпом (6); отторжение струпа и формирование молодой грануляционной соединительной ткани, фаза регенерации (7); формирование грубой рубцовой соединительной ткани в области фотовоздействия, фаза рубцевания и эпителизации (8)

Резюмируя, в результате эндобилиарной ФДТ опухоли Клацкина, нами определены следующие изменения со стороны патологических и условно здоровых внутри- и перидуктальных тканей (сосудисто-секреторных элементов гепатодуоденальной связки и окружающей паренхимы печени), которые мы регистрируем в различные сроки наблюдений при помощи мультипараметрической МРТ:

1) Некроз опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток в области фотодинамического воздействия, который сопровождается формированием раневого струпа с последующим отторжением некротизированных участков и уменьшением поперечных размеров визуально определяемого опухолевого инфильтрата в ранние сроки наблюдений (1-5 сутки);

2) Повреждение эндотелия сосудов в области фотодинамического воздействия с развитием острого ишемического повреждения патологических тканей. Это находит свое отражение на 1-5 сутки наблюдения в виде визуально определяемых зон, не накапливающих контрастный препарат во все фазы контрастирования, и резкого достоверного снижения уровня интенсивности сигнала в их структуре при T1-ВИ VIBE в артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную фазы контрастирования; глубина зоны деваскуляризации от источника света составляет от 0,45 до 0,85 см (медиана 0,55), что в целом соответствует полученным экспериментальным данным и, вероятно, представляет из себя участок некроза;

3) Воспалительная инфильтрация и отек как патологических, так и условно здоровых перидуктальных тканей (структур гепатодуоденальной связки, паренхимы печени), определяемые достоверным увеличением интенсивности сигнала при T2-ВИ в ранние сроки наблюдений;

4) Формирование грануляционной и волокнистой соединительной ткани (фаза регенерации), богатой капиллярами, артериолами и венулами в области фотовоздействия, что определяется как увеличение степени васкуляризации тканей в области фотовоздействия (увеличение интенсивности сигнала на T1VIBE и на ИКД-картах) к 1 месяцу наблюдений;

5) Формирование зрелой соединительной ткани (фаза организации рубца и эпителизации) с деформацией и гофрированием стенок желчных протоков в области

фотовоздействия и увеличением поперечных суммационных размеров опухолевого инфильтрата (рисунок 49) к 4 месяцу наблюдений;

б) Увеличение размеров опухоли, достоверно определяемое нами к 4 месяцу наблюдений, может также являться следствием роста и увеличения истинных размеров опухоли в результате ангиогенеза, неоваскуляризации в ответ на ишемическое повреждение.

ВЫВОДЫ

1) Разработана и внедрена в клиническую практику рентгенохирургическая методика чрескожной эндобилиарной ФДТ с использованием препаратов, лазерного оборудования, источников и устройств доставки света отечественного производства. Технический успех вмешательства составил 100%;

2) Показаниями к вмешательству является морфологически подтвержденный диагноз гилусной холангиокарциномы при условии наличия или возможности выполнения адекватного моно-/билатерального чрескожного чреспеченочного доступа в протоковую систему печени. Абсолютными противопоказаниями к вмешательству является наличие не поддающихся контролю тяжелых сопутствующих заболеваний и гнойно-септических осложнений, а также отсутствие или невозможность обеспечения адекватного моно-/билатерального доступа в протоковую систему печени;

3) Эндобилиарная ФДТ является безопасным методом лечения неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой. Интраоперационные реакции средней и тяжелой степеней отмечается в 5,4 и 1,8 % вмешательств, соответственно. Ранние послеоперационные осложнения средней и легкой степени тяжести развились после 1,8% и 11,7% сеансов эндобилиарной ФДТ, соответственно. Летальные исходы и тяжелые послеоперационные осложнения отсутствовали.

4) А. Подавляющее большинство осложнений эндобилиарной ФДТ носит неспецифический характер, т.е. является общим для всех эндобилиарных манипуляций; специфическое осложнение (фототоксическая реакция) при использовании ФС хлоринового ряда было отмечено лишь в 0,6% наблюдений;

Б. Факторами, увеличивающими риск развития интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней, являются фотовоздействие с удельной мощностью выше 73,3 мВт/см², повышающее риск их возникновения с вероятностью 12% ($p < 0,05$), и применение ФС «Фотолон», увеличивающее риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней с вероятностью 9,1 % ($p < 0,02$).

5) А. МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, при условии строго выполнения набора импульсных последовательностей и соблюдения сроков повторных исследований, следует рассматривать в качестве предпочтительного метода дооперационной диагностики, планирования эндобилиарной ФДТ и оценки объективного ответа у больных гилусной холангиокарциномой. Прямая холангиография является ценным методом дополнительной диагностики, который позволяет оценить внутренние контуры и протяженность опухолевой стриктуры;

Б. Полученные результаты данных МРТ позволяют предположить, что эндобилиарная ФДТ индуцирует некроз и острое ишемическое повреждение перидуктального опухолевого инфильтрата на глубину от 0,45 до 0,85 см (медиана 0,55), отек и воспаление перидуктальных условно здоровых тканей;

В. МРТ следует выполнять до, на 1-5 сутки и через 6-8 недель после эндобилиарной ФДТ. Критериями оценки объективного ответа являются: визуально определяемые на 1-5 сутки после вмешательства перидуктальные зоны, не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования при T1ВИ VIBE, топографически соответствующие позиции источника света; уровень интенсивности сигнала в структуре опухолевого инфильтрата на T1ВИ VIBE во все фазы контрастирования, T2ВИ TSE BLADE и T2ВИ HASTE, ИКД-картах. Размерные характеристики опухолевого инфильтрата не следует рассматривать в качестве критериев оценки объективного ответа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Эндобилиарную ФДТ следует проводить при первично неоперабельных опухолях Клацкина, в адьювантном режиме в случаях нерадикальных резекций печени и/или желчных протоков (R1, R2), а также в случаях развития локальных рецидивов в области билиодигестивных анастомозов;

2) Особое внимание следует уделять дооперационному дренированию билиарной системы: отсутствие свободного желчеоттока от каких-либо сегментарных протоков и/или желчного пузыря может привести к возникновению холангиогенных абсцессов печени, эмпиеме желчного пузыря;

3) В раннем послеоперационном периоде всем пациентам следует проводить адекватную инфузионную, антибактериальную, противорвотную, антисекреторную и обезболивающую терапию;

4) Оценку объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы на эндобилиарной ФДТ следует проводить на 1-5 сутки и через 6-8 недель после вмешательства при помощи МРТ с внутривенным контрастным усилением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
ГПДЗ – гепатопанкреатодуоденальная зона
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
КТ – компьютерная томография
МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство
МРТ – магнитно-резонансная томография
ФДТ – фотодинамическая терапия
ФС – фотосенсибилизатор
ХТ – химиотерапия
ЧЧХС – чрескожная чреспеченочная холангиостомия
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Блознетите, Э.Л. Эффективность фотодинамической терапии опухолей различной гистологической структуры / Э.Л. Блознетите, И.В.Пономарев // Российский онкологический журнал. – 1997. - №4.
- 2) Борисов, В.А. Биоуправляемая фотодинамическая терапия и реабилитация онкологических пациентов / В.А. Борисов, С.Л. Загускин // Журнал «Онкохирургия». – 2009. - том 1, № 2.
- 3) Бредер, В.В. Рак желчевыводящей системы / В.В. Бредер // Практическая онкология. – 2012. - Т. 13, №4.
- 4) Васильев, Н.Е. Антимикробная фотодинамическая терапия / Н.Е. Васильев, А.П. Огиренко // Лазерная медицина. - 2002. – Т.6, №1. - С. 32-38.
- 5) Вишневский, В.А, Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоль Клатскина) / В.А. Вишневский, Т.И. Тарасюк // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 126–134.
- 6) Галлингер, Ю.И. Эндоскопическое эндопротезирование при рубцовых и бластоматозных поражениях гепатикохоледоха / Ю.И. Галлингер, В.Ф. Аныкин, Д. Висанта // Материалы Всероссийской научной конференции хирургов. – Свердловск, 1990. - 20-21с.
- 7) Гауэр, Дж. Оптические системы связи: Пер. с англ. / Дж. Гауэр // М.: Радио и связь. -1989. — 504 с.
- 8) Гинтовт, О. И. Применение внутрипротокового фотооблучения в комплексном лечении больных холангитом доброкачественной этиологии: Автореф. дис....канд. мед. наук / О. И. Гинтовт. – Санкт-Петербург, 2008. - С.18.
- 9) Горяинов, С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга / С.А. Горяинов с соавт. // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2014. - 78(2). - 22-31.
- 10) Денисова, Е.Д. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия остроконечных кондилом вульвы/ Е.Д. Денисова, И.А. Аполихина, Н.Н. Булгакова, Акушерство и Гинекология. – 2011. - №8.
- 11) Дешук, А. Н. Фотодинамическая терапия экспериментального острого холецистита / А. Н. Дешук, П. В. Гарелик // Новости хирургии. - 2012. - Т.20, № 5. – С. 3-10.
- 12) Долгушин, Б.И. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных / Б.И. Долгушин, О.Н. Сергеева, Д.Ю. Францев с соавт. // Анналы хирургической гепатологии. - 2016. - Том 21, №3. - с. 106-118.
- 13) Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). Клинические рекомендации EASL: трансплантация печени // Journal of Hepatology. – 2016. - Vol. 64. – P. 433–485

- 14) Ерохов, С.В. Выбор метода лечения больных раком проксимального отдела внепеченочных желчных протоков / С.В. Ерохов // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва — 2007. - 27с.
- 15) Ефимова, Е.Г. Антимикробные эффекты фотодинамической терапии / Е.Г. Ефимова, А.А. Чейда, Е.В. Гарасько с соавт. // Рос. биотер. журн. - 2007. - № 1. - С.15.
- 16) Зыков, А.Е. Лазерная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки / А.Е. Зыков // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва. – 2011. - с. 21.
- 17) Иванов, А.В. Волоконная оптика / А.В. Иванов // М.: Компания Сайрус системс. - 1999. – 342 с.
- 18) Ившин, В.Г., Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, О.Д. Лукичев. - Тула. – 2000. - 312с.
- 19) Исаев, С.К. Физика волоконно-оптических устройств // С.К. Исаев // М.: МГУ. - 1986. – 219 с.
- 20) Коробейников, А.Г. Технологические методы снижения уровня оптических потерь в микроструктурированных волоконных световодах / А.Г. Коробейников, Ю.А. Гатчин, К.В. Дукельский, Е.В. Тер-Нерсисянц // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики (Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics). – 2014. - №1 (89).
- 21) Кукушкин, А.В. Профилактика и лечение осложнений антеградных рентгенэндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / А.В. Кукушкин // Дисс. канд. мед. наук. М. – 2005. - с. 14, 233.
- 22) Кулезнева, Ю.В. Чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков. Показания, методика, результаты / Ю.В. Кулезнева, Р.Е. Израилов, Н.А. Уракова // Диагностическая интервенционная радиология. – 2008. - Том 2, № 4. - С. 87–92.
- 23) Лихванцева, В.Г. Способ дифференциальной диагностики новообразований кожи век / В.Г. Лихванцева, Е.А. Осипова, В.Б. Лощенов, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов // Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней Российской академии медицинских наук» (ГУ НИИ ГБ РАМН), Государственное унитарное предприятие международный научный и клинический центр "Интермедбиофизхим". – 2009.
- 24) Маады, А.С. Миниинвазивные технологии дренирования желчных путей при нерезектабельных опухолях гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической

желтухой / А.С. Маады // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – 2015. - С. 10-11, 133, 137, 263.

25) Майстренко, Н.А. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) / Н.А. Майстренко, С.Б. Шейко, А.В. Алентьев, Ф.Х. Азимов // Практическая онкология. – 2008. - 9:4. – С. 229—236.

26) Макаров, Е.С. Внутрипротоковая лучевая терапия неоперабельных больных холангиоцеллюлярным раком: технические аспекты и отдаленные результаты / Е.С. Макаров с соавт. // Анналы хирургической гепатологии. - 2014. - Т.19, №4. - С.48-55.

27) Маркичев, Н.А. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда / Н.А. Маркичев, В.И. Елисеенко, Ю.В. Алексеев, А.А. Армичев // Лазерная медицина. – 2005. - Т.9, вып.1.

28) Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Трансплантация печени // Национальные клинические рекомендации. – 2013. - 42с.

29) Пантелеев, В.С. Фотодинамическое воздействие в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-септическими осложнениями / В.С. Пантелеев // Автореф. дис....докт. мед. Наук, Уфа. - 2012. – С.24-35.

30) Патютко, Ю.И. Хирургическое и комбинированное лечение больных холангиоцеллюлярным раком / Ю.И. Патютко, А.Н. Поляков, А.Г. Котельников, И.В. Сагайдак, А.Д. Гахраманов, О.В. Чистякова, Е.А. Мороз // Хирургия. журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – 11. – С.11-24.

31) Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2018. - 250 с.

32) Решетников, А.В. Фотосенсибилизаторы в современной клинической практике (обзор)/ А.В. Решетников // Материалы научно-практической конференции оториноларингологов ЦФО РФ «Лазерные технологии в оториноларингологии»// А.В. Решетников, под ред. В.Г. Зенгера и А.Н. Наседкина, Тула. - 26-28 сентября, 2007г.

33) Русаков, И.Г. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря / И.Г. Русаков, А.А. Теплов, Р.В. Ульянов, Е.В. Филоненко // Biomedical photonics. – 2015. – № 3. – С. 29–35.

34) Седов, А.П. Опухоль Клатскина: проблема диагностики и лечения / А.П. Седов, И.П. Парфенов, А.М. Мишустин, А.А. Карпачев, О.М. Ждановский -. 2006. - 11: 3. – С.11—16.

- 35) Сергеева, О.Н. Радиочастотная абляция при очаговых образованиях печени / О.Н. Сергеева // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва. – 2005. - стр. 91-92; 131с.
- 36) Смирнова, З.С. Фотодинамическая терапия опухолей мозга крыс с использованием фотосенса / З.С. Смирнова, И.Ю. Кубасова с соавт. // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. - №3 Том 4.
- 37) Странадко, Е.Ф. Источники света для фотодинамической терапии / Е.Ф. Странадко, А.В. Армичев, А.В. Гейниц // Лазерная медицина - 2011. – Т. 15, вып. 3.
- 38) Супильников, А.А. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор) / А.А. Супильников, А.А.Девяткин, О. Н. Павлова, О.Н. Гуленко // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2016. - №3(23).
- 39) Тарасюк, Т.И. Хирургическое лечение рака проксимальных желчных протоков. / Т.И. Тарасюк, В.А. Вишневский // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. - Том 8. №2. - С. 33-42.
- 40) Труфанов, Г.Е. Лучевая терапия: учебник // Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян. 2010. - Т.2. - 192 с.
- 41) Узденский, А.Б. Клеточно-молекулярные механизмы фотодинамической терапии / А.Б. Узденский // «Наука», Санкт-Петербург. - 2010, стр.3-4, 327с.
- 42) Филатов, В.В. Исследование эффективности различных режимов лазерного излучения на живые клетки при фотодинамическом воздействии / В.В. Филатов // Электронное научно-техническое издание «Наука и образование». - 2011. - №10.
- 43) Францев, Д.Ю. Методические аспекты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гильозной холангиокарциномой / Д.Ю. Францев, М.А. Шориков М.А., М.Г. Лаптева // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Под редакцией В.А. Вишневого, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой. - 2017. - С.260-261.
- 44) Цыб, А.Ф. Фотодинамическая терапия / А.Ф. Цыб с соавт. // "Медицинское информационное агентство», Москва. - 2009.
- 45) Чиссов, В.И. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия, спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций / В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Н.Н. Булгакова, Е.В. Филоненко // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т.5, №4. – С.42-56.

- 46) Шаповальянц, С.Г. Эндоскопические методы в лечении рубцовых послеоперационных стриктур желчевыводящих протоков / С.Г. Шаповальянц с соавт. // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2002. - Т.2, №2. - С.70-77.
- 47) Ширяев, А.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака / А.А. Ширяев, Г.Х. Мусаев, М.В. Лощенов с соавт. - 2016. - Т.5, № 4. - С.15-24.
- 48) Ярославцева-Исаева, Е.В. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда / Е.В. Ярославцева-Исаева с соавт. // *Biomedical Photonics*. - 2018. - Т.7, №1. - С.13-20.
- 49) Agostinis, P. Photodynamic therapy of cancer: an update / P. Agostinis // *CA Cancer J Clin*. - 2011, Jul-Aug. - 61(4). P.250-81.
- 50) Ahrendt, S.A. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / S.A. Ahrendt // *J Gastrointest Surg*. - 1999, Jul-Aug. - 3(4). P.357-67.
- 51) Akopov, A.L. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics / A.L. Akopov et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. - 2017, Sep. - 19:73-77.
- 52) Altemeier, W.A. Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts / W.A. Altemeier et al. // *Arch . Surg*. - 1957.- 75:450 .
- 53) Ammar, T.A. Monochromatic Infrared Photo Energy versus Low Level Laser Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis / T.A. Ammar // *J. Lasers Med. Sci*. - 2014. - 5(4). - P.176-182.
- 54) Ariffin, A.B. Releasing pressure in tumors: what do we know so far and where do we go from here? A review / A.B. Ariffin // *Cancer Res*. - 2014, May. - 15;74(10). - P.2655-62.
- 55) Axiotis, C.A. Sclerosing carcinoma of the right hepatic duct at the porta hepatis: anicteric presentation of early hilar cholangiocarcinoma / C.A. Axiotis, G.J. Smith // *Am J Gastroenterol*. - 1982, Jun. - 77(6):414-8.
- 56) Berg, K. Lysosomes as photochemical targets / K. Berg, J. Moan // *Int J Cancer*. -1994, Dec. - 15;59(6):814-22.
- 57) Berg, K. Lysosomes and microtubules as targets for photochemotherapy of cancer / K. Berg, J. Moan // *Photochem Photobiol*. - 1997, Mar. - 65(3):403-9.
- 58) Berns, M.W. // *Lasers Surg. Med*. — 1984.- Vol. 4. -P. 87-92, 259-262.
- 59) Berquist, T.H. Percutaneous biliary decompression: internal and external drainage in 50 patients / T.H. Berquist et al. // *Am J Roentgenol*. - 1981. - 136:901-906.
- 60) Brancalion, L. Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy / L. Brancalion, H. Moseley // *Lasers Med Sci*. - 2002. - 17:173-186.

- 61) Burak, K. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / K. Burak et al. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.99. – P.523-526.
- 62) Burckhardt, H. Versuche uber die Punktion der Gallenblase und ihre Rontgendarstellung / H. Burkhardt, W. Muller // *Deutsch. Zschr. Chirurg.* – 1921. – № 7. – 161–169.
- 63) Buscarini, L. Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocauthery / L. Buscarini et al. // *Gastrointest Endosc.* – 1995, Jan. - 41(1). P. 68-70.
- 64) Buytaert, E. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy / E. Buytaert et al. // *Biochim Biophys Acta* . 2007. - 1776(1). – P. 86–107.
- 65) Cadamuro, M. Animal models of cholangiocarcinoma: What they teach us about the human disease / M. Cadamuro et al. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2018, Oct. - 42(5). – P.403-415.
- 66) Cao, L.Q. Hematoporphyrin derivative-mediated photodynamic therapy inhibits tumor growth in human cholangiocarcinoma in vitro and in vivo / L.Q. Cao et al. // *Hepatol Res.* – 2009, Dec. - 39(12) – P.1190-7.
- 67) Carrasco, C.H. Malignant biliary obstruction: complications of percutaneous biliary drainage / C.H. Carrasco et al. // *Radiology* – 1984, Aug. - 152(2). – P.343-6.
- 68) Cavin, S. Interstitial fluid pressure: A novel biomarker to monitor photo-induced drug uptake in tumor and normal tissues / S. Cavin et al. // *Lasers Surg Med.* – 2017, Oct. - 49(8). P. 773-780.
- 69) Cecilia, G. E. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease / G.E. Cecilia et al. // *Ann Surg.* – 2018, May. - 267(5). P. 797-805.
- 70) Chandrasekhara, V. Biliary radiofrequency ablation: burning issues / V. Chandrasekhara, M. Topazian // *Gastrointest Endosc.* – 2018, Sep. - 88(3). P. 519-520.
- 71) Chernyak, B.V. Production of reactive oxygen species in mitochondria of HeLa cells under oxidative stress / B.V. Chernyak et al. // *Biochim Biophys Acta.* – 2006, May-Jun. - 1757(5-6):. P. 525-34.
- 72) Chen, B. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor / B. Chen, B.W. Pogue, I.A. Goodwin et al. // *Radiat. Res.* - 2003.- №160.- P.452–459.
- 73) Chen, Y.J. Influence of Photodynamic Therapy on Apoptosis and Invasion of Human Cholangiocarcinoma QBC939 Cell Line. / Y.J. Chen et al. // *Chin Med Sci J.* – 2015, Dec. - 30(4). – P. 252-9.
- 74) Cheon, Y.K. Experimental interstitial photodynamic therapy of the Morris 7777 hepatoma in the rat / Y.K. Cheon et al. // *Korean J Med.* – 2004. – 66. – P.397–403.

75) Cheon, Y.K. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. / Y.K. Cheon et al. // *Korean J Gastroenterol.* – 2004. – 44. – P. 280-287.

76) Cheon, Y.K. Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy / Y.K. Cheon et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007, Oct. - 102(10). – P.2164-70.

77) Cheon, Y.K. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma / Y.K. Cheon et al. // *HPB (Oxford).* – 2012, Mar. - 14(3). – P. 185-93.

78) Cho, J.H. Safety and effectiveness of endobiliary radiofrequency ablation according to the different power and target temperature in a swine model / J.H. Cho et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2017, Feb. - 32(2). – P. 521-526.

79) Cho, J.H. Long-term results of temperature-controlled endobiliary radiofrequency ablation in a normal swine model / J.H. Cho et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2018, Apr. - 87(4). – P.1147-1150.

80) Chung, C.W. Aminolevulinic acid derivatives-based photodynamic therapy in human intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma cells / C.W. Chung et al. // *Eur J Pharm Biopharm.* – 2013, Nov. - 85(3 Pt A). P. 503-10.

81) Davies, M.J. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences / M.J. Davies // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2003, Jun 6. - 305(3). – P.761-70.

82) Deoliveira, M.L. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma / M.L. Deoliveira et al. // *Hepatology (Baltimore, Md.).* – 2011. - 53:4. – P.1363—1371.

83) Deviere, J. Long-term follow-up of patients with hilar malignant stricture treated by endoscopic internal biliary drainage / J. Deviere et al. // *Gastrointest Endosc.* – 1988, Mar-Apr. - 34(2). P. 95-101.

84) Diniz, I.M. Evaluation of antibacterial photodynamic therapy effects on human dental pulp cell cultures / I.M. Diniz et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2014, Sep. - 11(3). P. 300-6.

85) Dolak, W. Endoscopic radiofrequency ablation for malignant biliary obstruction: nationwide retrospective study of 84 consecutive applications / W. Dolak et al. // *SurgEndosc.* – 2014, Mar. - 28(3). – P. 854-60.

86) Dougherty, T.J. Photodynamic therapy / T.J. Dougherty et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. - 90(12). – P. 889-905.

87) Dougherty, T.J. An update on photodynamic therapy applications / T.J. Dougherty // *J Clin Laser Med Surg.* – 2002, Feb. - 20(1). P. 3-7.

- 88) Douillard, S. In vitro and in vivo evaluation of Radachlorin(R) sensitizer for photodynamic therapy / S. Douillard et al. // *Photochem Photobiol Sci.* – 2009, Mar. - 8(3). P. 405-13.
- 89) Douillard, S. In vitro evaluation of Radachlorin sensitizer for photodynamic therapy / S. Douillard et al. // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* – 2010. – P. 128–137.
- 90) Dumoulin, F.L. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma / F.L. Dumoulin et al. // *GastrointestEndosc.* – 2003. – 57. – P. 860-867.
- 91) Eckel, F. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials / F. Eckel et al. // *Brit. J. Cancer.* – 2007. – Vol.96. – P.896-902.
- 92) Ede, R.J. Endoscopic management of inoperable cholangiocarcinoma using iridium-192 / R.J. Ede et al. // *Br J Surg.* – 1989, Aug. - 76(8). P. 867-9.
- 93) Everhart, J.E., Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. / J.E. Everhart et al. // *Gastroenterology.* – 2009, Apr. -136(4). – P. 1134-44.
- 94) Freitas, A.C. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols / A.C. Freitas // *Photomed. Laser Surg.* – 2014. - 32(2). – P. 81–87.
- 95) Friman, S. Cholangiocarcinoma – current treatment options. / S. Friman // *Scand J Surg.* – 2011. – 100. – P. 30-34.
- 96) Fukutomi, A. Effect of biliary drainage on chemotherapy in patients with biliary tract cancer: an exploratory analysis of the BT22 study / A. Fukutomi et al. // *HPB (Oxford).* – 2012, Apr. - 14(4). – P.221-7.
- 97) Fumes, A.C. Effect of aPDT on *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* present in the dental biofilm: Systematic review / A.C. Fumes et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2018, Mar. – 21. – P. 363-366.
- 98) Gerhards M.F. Results of postoperative radiotherapy for resectable hilar cholangiocarcinoma / M.F. Gerhards et al. // *World J Surg.* – 2003, Feb. - 27(2). – P.173-9.
- 99) Ghali, P. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience / P. Ghali et al. // *Liver Transpl.* – 2005. – 11. – P.1412–1416.
- 100) Girotti, A.W. Photodynamic lipid peroxidation in biological systems / A.W. Girotti // *Photochem Photobiol.* – 1990, Apr. - 51(4). – P. 497-509.
- 101) Gkika, E. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma / E. Gkika et al. // *BMC Cancer.* – 2017, Nov. - 21;17(1):781.
- 102) Glimelius, B. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer / B. Glimelius et al. // *Ann. of Oncology.* – 1996. – Vol.7. – P.593-600.

- 103) Gores, G.J. Liver transplantation for perihilar cholangiocarcinoma / G.J. Gores et al. // *Dig Dis.* – 2013. - 31(1). – P.126-9.
- 104) Goldman, L. The biomedical laser: technology and clinical application / L. Goldman // N.Y.: Springer-Verlag. – 1981. - P. 342.
- 105) Gollnick, S.O. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity / S.O. Gollnick et al. // *Lasers Surg Med.* – 2006, Jun. - 38(5). – P. 509-15.
- 106) Gollnick, S.O. Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy / S.O. Gollnick et al. // *Immunol Res.* – 2010, Mar. - 46(1-3). – P. 216-26.
- 107) Goydos, J.S. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker / J.S. Goydos et al. // *Ann Surg.* – 1998, Mar. - 227(3). P. 398-404.
- 108) Groot, K.B. Recurrence Rate and Pattern of Perihilar Cholangiocarcinoma after Curative Intent Resection / K.B. Groot et al. // *J Am Coll Surg.* – 2015, Dec. - 221(6). P. 1041-9.
- 109) Heimbach, J.K. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma / J.K. Heimbach et al. // *Semin Liver Dis.* – 2004. -24(2). – P.201-7.
- 110) Heimbach, J.K. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma / J.K. Heimbach et al. // *Transplantation.* – 2006. – 82. – P. 1703– 1707.
- 111) Heiskanen V. Photobiomodulation: lasers vs. light emitting diodes? / V. Heiskanen et al. // *Photochem Photobiol Sci.* – 2018, Aug 8. - 17(8). – P.1003-1017.
- 112) Henderson, B.W. How does photodynamic therapy work? / B.W. Henderson et al. // *Photochem. Photobiol.* – 1992. - 55 (1). – P. 145-157.
- 113) Hsieh, Y.J. Subcellular localization of Photofrin determines the death phenotype of human epidermoid carcinoma A431 cells triggered by photodynamic therapy: when plasma membranes are the main targets / Y.J. Hsieh et al. // *J Cell Physiol.* – 2003, Mar. - 194(3). – P.363-75.
- 114) Hueper, K. Assessment of liver ischemia reperfusion injury in mice using hepatic T2 mapping: Comparison with histopathology. / K. Hueper et al. // *J Magn Reson Imaging.* – 2018, Dec. - 48(6). – P.1586-1594.
- 115) Hueper, K. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology/ K. Hueper et al. // *Invest Radiol.* – 2013, Dec. - 48(12). P. 834-42.
- 116) Itoi, T. Evaluation of effects of a novel endoscopically applied radiofrequency ablation biliary catheter using an ex-vivo pig liver / T. Itoi et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2012, Sep. - 19(5). – P. 543-7.

117) Jarnagin, W.R. Intrahepatic biliary enteric bypass provides effective palliation in selected patients with malignant obstruction at the hepatic duct confluence / W.R. Jarnagin et al. // *Am J Surg.* – 1998, Jun. - 175(6). – P. 453-60.

118) Jarnagin, W.R. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. / W.R. Jarnagin et al. // *Cancer.* - 2003, Oct. - 15;98(8). – P. 1689-700.

119) Javed, F. Treatment of oral fungal infections using antimicrobial photodynamic therapy: a systematic review of currently available evidence. / F. Javed et al. // *Photochem Photobiol Sci.* – 2014, May. - 13(5). P. 726-34.

120) Jun, Ho Ji Natural history of metastatic biliary tract cancer (BTC) patients with good performance status (PS) who were treated with only best supportive care (BSC) / Ho Ji Jun // *Jpn J Clin Oncol.* – 2015, Mar. - 45(3). P. 256-60.

121) Kiesslich, T. Comparative characterization of the efficiency and cellular pharmacokinetics of Foscan- and Foslip-based photodynamic treatment in human biliary tract cancer cell lines. / T. Kiesslich et al. // *Photochem Photobiol Sci.* – 2007, Jun. - 6(6). – P. 619-27.

122) Kim, C.H. Effect of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy via reactive oxygen species in human cholangiocarcinoma cells / C.H. Kim et al. // *Int J Nanomedicine.* – 2011. – 6. – P. 1357-63.

123) Kishi, K. Usefulness of diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic diagnosis for the detection of peritoneal micrometastasis in advanced gastric cancer / K. Kishi et al. // *Oncology.* – 2014. - 87(5). P. 257-65.

124) Klatskin, G. Adenocarcinoma of the hepatic ducts at its bifurcation within the porta hepatis / G. Klatskin // *Am J Med.* – 1965. – 38. – P. 241–56.

125) Klimenko, V.V. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. / V.V. Klimenko et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2016, Mar. – 13. – P. 101-7.

126) Korbelik M. Distribution of Photofrin between tumour cells and tumour associated macrophages / M. Korbelik et al. // *Br. J. Cancer.* – 1991. – 64. – P.508-512.

127) Korbelik, M. Photofrin accumulation in malignant and host cell populations of various tumours / M. Korbelik et al. // *British Journal of Cancer.* – 1996. – 73. – P.506-513.

128) Kuang, D. Hilar cholangiocarcinoma: Pathology and tumor biology / D. Kuang et al. // *Front Med China.* – 2010. – 4. – P. 371–7.

129) Lee, T.Y. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma / T.Y. Lee et al. // *World J Gastroenterol.* – 2012. -18. – P.5589-5594

- 130) Lee, T.Y. Current Status of Photodynamic Therapy for Bile Duct Cancer / T.Y. Lee et al. // *Clinical Endoscopy*. – 2013. - 46(1). – P.38-44.
- 131) Lee, T.Y. Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous Cholangioscopic Versus Peroral Transpapillary Approach / T.Y. Lee et al. // *Photomed Laser Surg*. – 2016, Apr. - 34(4). – P.150-6.
- 132) Lim J.H. Pathology of cholangiocarcinoma / J.H. Lim et al. // *Abdominal Imaging*, September. – 2004. - Volume 29, Issue 5. – P.540–547.
- 133) Lima, A.C. Low-Level Laser and Light-Emitting Diode Therapy for Pain Control in Hyperglycemic and Normoglycemic Patients Who Underwent Coronary Bypass Surgery with Internal Mammary Artery Grafts: A Randomized, Double-Blind Study with Follow-Up / A.C. Lima et al. // *Photomed. Laser Surg*. – 2016. - 34(6). – P. 244–251.
- 134) Lima, A.C. Photobiomodulation (Laser and LED) on Sternotomy Healing in Hyperglycemic and Normoglycemic Patients Who Underwent Coronary Bypass Surgery with Internal Mammary Artery Grafts: A Randomized, Double-Blind Study with Follow-Up / A.C. Lima et al. // *Photomed. Laser Surg*. – 2017. - 35(1). – P. 24–31.
- 135) Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 4th ed. Tokyo: Kanehara. - 2000.
- 136) Livraghi, T. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study / T. Livraghi et al. // *Radiology*. – 2003, Feb. - 226(2). – P. 441-51.
- 137) Loeuillard, E. Animal models of cholangiocarcinoma / E. Loeuillard et al. // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2018, Apr 5. - pii: S0925-4439(18)30124-8.
- 138) Maarten, G. Evolution of Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion-weighted, and T2-weighted Signal Intensity of Acute Stroke / G. Maarten et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, April. - 22:637-644.
- 139) Magistrelli, P. Changing attitudes in the palliation of proximal malignant biliary obstruction / P. Magistrelli et al. // *J Surg Oncol Suppl*. – 1993. – 3. – P. 151-3.
- 140) Maguchi, H. Preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma / H. Maguchi et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. – 2007. - 14(5). – P. 441-6.
- 141) Matthew, J. W. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma / J.W. Matthew et al. // *Langenbecks Arch Surg*. – 2014. - 399:679–692.
- 142) Mahadevan, A. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Intrahepatic and Hilar Cholangiocarcinoma / A. Mahadevan et al. // *J Cancer*. – 2015, Aug. - 1;6(11). – P. 1099-104.
- 143) McCaughan, J.S. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts / J.S. McCaughan et al. // A case report. *Arch Surg*. – 1991, Jan. - 126(1). – P. 111-3.

- 144) McGahan, J.P. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model / J.P. McGahan et al. // *J Vasc Interv Radiol.* – 1992, May. - 3(2). P. 291-7.
- 145) Melo, C.A. Characterization of light penetration in rat tissues. / C.A. Melo. - *J Clin Laser Med Surg.* – 2001, Aug. - 19(4). P. 175-9.
- 146) Mendoza-Garcia, J. Ex vivo evaluation of the effect of photodynamic therapy on skin scars and striae distensae / J. Mendoza-Garcia et al. // *Photodermatol photoimmunol photomed.* - 2015. – 31. – P. 239–251.
- 147) Meyer, C.G. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients / C.G. Meyer et al. // *Transplantation.* – 2000. - 69:1633–1637.
- 148) Moan, J. The biophysical foundations of photodynamic therapy / J. Moan et al. // *Endoscopy.* – 1998, May. - 30(4). P. 387-91.
- 149) Molina, V. Klatskin tumor: Diagnosis, preoperative evaluation and surgical considerations / V. Molina et al. // *Cir Esp.* – 2015, Nov. - 93(9). – P. 552-60.
- 150) Moole, H. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review / H. Moole et al. // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. - 2016:4726078.
- 151) Moole, H. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. / H. Moole et al. // *World J Gastroenterol.* - 2017, Feb. - 23(7). P. 1278-1288.
- 152) Namdar, T. Intrahepatic cholestasis without jaundice / T. Namdar et al. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2009, Feb. - 8(1). – P. 103-5.
- 153) Namikawa, T. Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer. / T. Namikawa et al. // *World J Gastroenterol.* – 2015, Aug. - 7;21(29). – P. 8769-75.
- 154) Nanashima, A. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study / A. Nanashima et al. // *J Gastroenterol.* – 2004, Nov. - 39(11). – P. 1095-101.
- 155) Natsume, S. Clinical significance of left trisectionectomy for perihilar cholangiocarcinoma: an appraisal and comparison with left hepatectomy / S. Natsume et al. // *Ann Surg.* – 2012, Apr. - 255(4). – P. 754-62.
- 156) Navaneethan, U. Radiofrequency ablation devices / U. Navaneethan et al. // *VideoGIE.* - 2017. – 2. – P. 252-9.
- 157) Nennstiel, S. Drainage-related Complications in Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage: An Analysis Over 10 Years / S. Nennstiel et al. // *J Clin Gastroenterol.* – 2015, Oct. - 49(9). – P. 764-70.
- 158) Neuhaus, H. Self-expanding biliary stents: preliminary clinical experience / H. Neuhaus et al. // *Endoscopy.* – 1989, Sep. - 21(5). P. 225-8.

- 159) Nuzzo, G. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients / G. Nuzzo et al. // *Arch Surg.* – 2012, Jan. - 147(1). – P. 26-34.
- 160) Ohnishi, H. External radiotherapy for biliary decompression of hilar cholangiocarcinoma / H. Ohnishi et al. // *Hepatogastroenterology.* – 1995, Jul. - 42(3). – P. 265-8.
- 161) Onoe, S. Prognostic delineation of papillary cholangiocarcinoma based on the invasive proportion: a single-institution study with 184 patients / S. Onoe et al. // *Surgery.* – 2014, Feb. - 155(2). – P. 280-91.
- 162) Ortner, M.A. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma / M.A. Ortner et al. // *Gastroenterology.* – 1998, Mar. - 114(3). – P. 536-42.
- 163) Ortner, M.E. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study / M.E. Ortner et al. // *Gastroenterology.* – 2003. - 125(5). – P. 1355-1363.
- 164) Papanicolaou, D.A. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease (An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13 March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD) / D.A. Papanicolaou et al. // *Ann Intern Med.* – 1998. - 128:127—37.
- 165) Park, J. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy: A Large-Scale Observational Study / J. Park et al. // *Gut Liver.* – 2009. - 3(4). – P. 298-305.
- 166) Parsa, P. Optical properties of rat liver between 350 and 2200 nm / P. Parsa et al. // *Appl Opt.* – 1989, Jun. - 15;28(12):2325-30.
- 167) Patel, T. Cholangiocarcinoma / T. Patel // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – 3. – P. 33–42.
- 168) Paul, A. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification / A. Paul et al. // *Am Surg.* – 2011, Dec. - 77(12). P. 1695-9.
- 169) Pe, M.B. Tumour destruction and proliferation kinetics following periodic, low power light, haematoporphyrin oligomers mediated photodynamic therapy in the mouse tongue / M.D. Pe et al // *Eur J Cancer B Oral Oncol.* – 1994, May. - 30B(3):174-8.
- 170) Pereira, S.P. Safety and long term efficacy of porfimer sodium photodynamic therapy in locally advanced biliary tract carcinoma / S.P. Pereira et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2012, Dec. - 9(4). – P. 287-92.
- 171) Perentes, J.Y. Low-Dose Vascular Photodynamic Therapy Decreases Tumor Interstitial Fluid Pressure, which Promotes Liposomal Doxorubicin Distribution in a Murine Sarcoma Metastasis Model / J.Y. Perentes et al. // *Transl Oncol.* – 2014, May. - pii: S1936-5233(14)00045-X.

- 172) Pizova, K. Photodynamic therapy for enhancing antitumour immunity / K. Pizova et al. // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2012, Jun. - 156(2). – P.93–102.
- 173) Plaetzer, K. Characterization of the cell death modes and the associated changes in cellular energy supply in response to ALPcS4-PDT / K. Plaetzer et al. // *Photochem Photobiol Sci.* – 2002, Mar. - 1(3). P. 172-7.
- 174) Pollom, E.L. Does radiotherapy still have a role in unresected biliary tract cancer? / E.L. Pollom et al. // *Cancer Med.* – 2017, Jan. - 6(1). – P. 129-141.
- 175) Prasad, G.A. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma / G.A. Prasad et al. // *ClinGastroenterolHepatol.* – 2007. – 5. – P.743-748.
- 176) Profio, A.E. Transport of light in tissue in photodynamic therapy / A.E. Profio et al. // *Photochem Photobiol.* – 1987. – 46. – P. 591–9.
- 177) Reeds, K.B. Non-coherent light for photodynamic therapy of superficial tumours in animals / K.B. Reeds et al. // *Vet Comp Oncol.* – 2004, Sep. - 2(3). – P. 157-63.
- 178) Righi, D. Percutaneous treatment of hilar cholangiocarcinoma completed by high-dose rate brachytherapy. Experience in the first 5 cases / D. Righi et al. // *Radiol Med.* – 1994, Jul-Aug. - 88(1-2):79-85.
- 179) Rizvi, S. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma / S. Rizvi et al. // *Gastroenterology.* – 2013. - 145:6. – P. 1215—1229.
- 180) Rossi, S. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma / S. Rossi et al. // *Cancer J Sci Am.* – 1995, May-Jun. - 1(1). – P. 73-8.
- 181) Rovers, J.P. Effective treatment of liver metastases with photodynamic therapy, using the second-generation photosensitizer meta-tetra(hydroxyphenyl) chlorine (mTHPC), in a rat model / J.P. Rovers et al. // *Br J Cancer,* - 1999. – 81. – P. 600–8.
- 182) Shackley, D.C. Light penetration in bladder tissue: implication for the intravesical photodynamic therapy of bladder tumours / D.C. Shackley et al. // *BJU Int.* – 2000. - 186. – P. 638–43.
- 183) Sharma, S. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin-IX accumulation and associated phototoxicity in macrophages and oral cancer cell lines / S. Sharma et al. // *J Photochem Photobiol B.* – 2007, Sep. - 88(2-3). – P. 156-62.
- 184) Shen The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction / Shen et al. // *BMC Medical Imaging.* – 2011. - 11:2.
- 185) Shim, R. Preclinical Study of Antineoplastic Sinoporphyrin Sodium-PDT via In Vitro and In Vivo Models / R. Shim et al. // *Molecules.* – 2017, Jan. - 11;22(1). - pii: E112.
- 186) Shim, C.S. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment / C.S. Shim et al. // *Endoscopy.* – 2005, May. - 37(5). – P. 425-33.

- 187) Shimada, H. The infiltration of bile duct carcinoma along the bile duct wall / H. Shimada et al. // *IntSurg.* – 1988, Apr-Jun. - 73(2). – P. 87-90.
- 188) Shimizu, S. Diagnostic ERCP / S. Shimizu et al. // *Endoscopy.* – 1992, Jan-Feb. - 24(1-2). – P. 95-9.
- 189) Shin, H.R. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors / H.R. Shin et al. // *Cancer Science.* – 2010. – Vol.101. – P.579-585.
- 190) Shinohara, E.T. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma / E.T. Shinohara et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2008. – 72. – P. 1495–1501.
- 191) Shinohara, E.T. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas / E.T. Shinohara et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2009. – 74. – P. 1191–1198.
- 192) Siddiqui, S.H. Bactericidal efficacy of photodynamic therapy against *Enterococcus faecalis* in infected root canals: a systematic literature review / S.H. Siddiqui et al. // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2013, Dec. - 10(4). – P. 632-43.
- 193) Silvia, A. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer / A. Silvia et al. // *Annu Rev Pathol.* – 2017, Jan. – 12. – P. 153–186.
- 194) Sirica, A.E. A novel "patient-like" model of cholangiocarcinoma progression based on bile duct inoculation of tumorigenic rat cholangiocyte cell lines / A.E. Sirica et al. // *Hepatology.* – 2008, Apr. - 47(4). – P. 1178-90.
- 195) Soares, K.C. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management / K.C. Soares et al. // *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* – 2014. - 3: 1. – P. 18—34.
- 196) Soehendra, N. Palliative bile duct drainage – a new endoscopic method of introducing a transpapillary drain / N. Soehendra et al. // *Endoscopy.* – 1980, Jan. - 12(1). – P. 8-11.
- 197) Somer, L. Origin and pathological characteristics of Klatskin tumor: a case report and literature review / L. Somer et al. // *Pol J Pathol.* – 2012. - 63 (1). – P. 65–70.
- 198) Steel, A.W. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction / A.W. Steel et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2011, Jan. - 73(1). – P. 149-53.
- 199) Suarez-Munoz, M.A. Risk factors and classifications of hilar cholangiocarcinoma / M.A. Suarez-Munoz et al. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology.* – 2013. - 5:7. – P. 132—138.
- 200) Tal, A.O. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction / A.O. Tal et al. // *World J Gastrointest Endosc.* - 2014. - 6:13-9.

- 201) Tang, Z. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis / Z. Tang et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017, Oct. - 96(43):e8372.
- 202) Thielen, P. Light diffusing device for photodynamic treatment of organs / P. Thielen et al. // *United States Patent 6315775 Medlight S.A. (Ecublens, CH)*, - 11/13/2001.
- 203) Topazian, M. Hepatic artery pseudoaneurysm formation following intraductal biliary radiofrequency ablation / M. Topazian et al. // *Endoscopy*, - 2013. - 45(Suppl 2 UCTN):E161-2.
- 204) Tsavaris, N. Weekly gemcitabine for the treatment of biliary tract and gallbladder cancer / N. Tsavaris et al. // *Investigational New Drugs*. – 2004. – Vol.22. – P.193-198.
- 205) Tyson, G.L. Risk factors for cholangiocarcinoma / G.L. Tyson et al. // *Hepatology*. – 2011. - 54: 1: 173—184.
- 206) Tzerkovsky, D.A. Multiple-field interstitial photodynamic therapy of subcutaneously transplanted cholangiocellular carcinoma RS-1 in rats / D.A. Tzerkovsky // *Exp Oncol*. – 2017, Jul. - 39(2). – P. 117-120.
- 207) Valls, C. Radiological diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma / C. Valls et al. // *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. – 2013. - 5:7. – P. 115—126.
- 208) van Hillegersberg R. Interstitial photodynamic therapy in a rat liver metastasis model / R. van Hillegersberg et al. // *Br J Cancer*. – 1992. - 66:1005–14.
- 209) Wagner, A. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin / A. Wagner et al. // *PhotochemPhotobiolSci* 2013. – 12. – P. 1065-1073.
- 210) Wagner, A. Neoadjuvant Down-Sizing of Hilar Cholangiocarcinoma with Photodynamic Therapy--Long-Term Outcome of a Phase II Pilot Study / A. Wagner et al. // *Int J Mol Sci*. – 2015, Nov 6. - 16(11). – P.26619-28.
- 211) Wan, J. Wu. Low dose photodynamic-therapy induce immune escape of tumor cells in a HIF-1 α dependent manner through PI3K/Akt pathway / J. Wu. Wan et al. // *Int Immunopharmacol*. – 2015, Sep. - 28(1). – P. 44-51.
- 212) Wang, J.B. Therapeutic effect of photodynamic therapy using hematoporphyrin monomethyl ether (HMME) on human cholangiocarcinoma cell line QBC939 / J.B. Wang et al. // *Neoplasma*. – 2010. - 57(1). – P. 79-85.
- 213) Wang, X. Photodynamic Therapy-Induced Apoptosis of Keloid Fibroblasts is Mediated by Radical Oxygen Species In Vitro / X. Wang et al. // *Clin Lab*. – 2015. - 61(9). – P. 1257-66.
- 214) Wang, J. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation Combined with Biliary Stent Placement for Nonresectable Malignant Biliary Obstruction Improves Stent Patency but not Survival / J. Wang et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2016, Apr. - 95(15):e3329.

- 215) Wiechel, K.L. Percutaneous transhepatic cholangiography. technique and application. with studies of the hepatic venous and biliary duct pressures, the chemical changes in blood and bile and clinical results in a series of jaundiced patients / K.L. Wiechel // *Acta Chir Scand Suppl.* – 1964. - 24.
- 216) Wiedmann, M. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study / M. Wiedmann et al. // *Cancer.* – 2003. – 97. – P. 2783–2790.
- 217) Wiedmann, M. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study / M. Wiedmann et al. // *GastrointestEndosc.* – 2004. – 60. – P. 68-75.
- 218) Willey, A. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study / A. Willey et al. // *Dermatol Surg.* – 2015, Nov. - 41(11). – P. 1290-5.
- 219) Witzigmann, H. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection / H. Witzigmann et al. // *Ann Surg.* – 2006. – 244. – P. 230-239.
- 220) Wong Kee Song, L.M. Experimental interstitial photodynamic therapy with AR. Mono-L-aspartyl chlorin e6 (NPe6) and hematoporphyrin derivative (HpD) in photodynamic therapy administered to a human cholangiocarcinoma model / L.M. Wong Kee et al. // *Cancer.* – 1998. – 82. – P. 421–427.
- 221) Xu, X. A Systematic Review and Meta-analysis of Intraluminal Brachytherapy Versus Stent Alone in the Treatment of Malignant Obstructive Jaundice / X. Xu et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2018, Feb. - 41(2). – P. 206-217.
- 222) Yi, Lu Biao Gong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis / Lu Yi et al. // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* - 2015.
- 223) Yoshioka, Y. Impact of intraluminal brachytherapy on survival outcome for radiation therapy for unresectable biliary tract cancer: a propensity-score matched-pair analysis / Y. Yoshioka et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2014, Jul. 89(4). – P. 822-9.
- 224) Zacharoulis, D. Habib EndoHPB: a novel endobiliary radiofrequency ablation device. An experimental study / D. Zacharoulis et al. // *J Invest Surg.* – 2013, Feb. - 26(1). – P. 6-10.
- 225) Zhang, L.J. Evaluation of a bacteriochlorin-based photosensitizer's anti-tumor effect in vitro and in vivo / L.J. Zhang et al. // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2015, Nov. - 141(11). – P. 1921-30.
- 226) Zhang, L.J. Synthesis and antitumor activity evaluation of a novel porphyrin derivative for photodynamic therapy in vitro and in vivo / L.J. Zhang et al. // *Tumour Biol.* – 2016, May. - 37(5). – P. 6923-33.

227) Zhang, C. Photodynamic therapy induces antifibrotic alterations in primary human vocal fold fibroblasts / C. Zhang et al. // *Laryngoscope*. – 2018, Sep. - 128(9):E323-E331.

228) Zoepf, T. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy / T. Zoepf et al. // *Am. J.Gastroenterol.* – 2005. - 100(11). – P. 2426-2430.