

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Долгушин Борис Иванович
Котельников Алексей Геннадьевич

Официальные оппоненты:

Кулезнева Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом лучевых методов диагностики и лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы

Таразов Павел Гадельгараевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением ангиографии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» февраля 2020 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан « » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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 (Park J. et al., 2009).

Большинство больных глиозной 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 печеночно-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). Впоследствии эти результаты были неоднократно воспроизведены (Yi Lu et al., 2015; Moole H. et al., 2007), что способствовало активному внедрению метода в клиническую практику.

Однако, несмотря на увеличивающийся в последние годы интерес отечественных клиник гепатопанкреатобилиарного профиля к применению эндобилиарной ФДТ у больных опухолью Клацкина, до сих пор не разработаны показания и противопоказания к проведению вмешательства, вопросы доступа и техники его выполнения, рентгенохирургическое оборудование, 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 (Долгушин Б.И. с соавт., 2016). 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.

Методы и методология исследования

Диссертационная работа основана на ретро- и проспективном анализе данных обследования и лечения 65 пациентов (169 сеансов эндобилиарной ФДТ), находившихся на 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. Исследование выполнялось параллельно в несколько этапов. На первом этапе проводился анализ доступной отечественной и зарубежной

литературы по теме диссертационной работы. На втором этапе разрабатывалась и совершенствовалась рентгенохирургическая методика, инструментарий для чрескожного внутривенного фотозондирования, а также методы визуализационной оценки результатов вмешательства. На третьем этапе анализировались собственные данные, проводилась их статистическая обработка. На основании собственных результатов была проведена оценка безопасности и непосредственных результатов эндобилиарной ФДТ.

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 фотозондирования, 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 внутривидеокапсульного фотозондирования. Чрескожная эндобилиарная ФДТ внедрена в клиническую практику лечения неоперабельных больных гильозной холангиокарциномой НИИ клинической и экспериментальной радиологии и НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Личный вклад

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, осуществлен набор клинического и архивного материала, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнено более 20 интервенционных вмешательств, включенных в исследование.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки»), конкретно п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и п.5 «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохимиотерапии» и паспорту специальности 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки»), конкретно п.1 «Лучевая диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п.3 «Диагностика любых заболеваний; лечение в основном злокачественных онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Эндобилиарная ФДТ является безопасным методом лечения неоперабельных больных гильозной 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 фотозондирования выше 73,3 мВт/см² 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 глиусной холангиокарциномой.

Внедрение результатов исследования

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

Апробация

Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXIII Международном Конгрессе Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (Минск, 2016); «Юбилейном конгрессе российского общества рентгенологов и радиологов» (Москва, 2016); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2017» (Москва, 2017); The 6th Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR 2017) "Toward Systematic and Standardized Abdominal Imaging" (2017, Busan); The 16th International Photodynamic Association (IPA 2017) World Congress (2017, Coimbra); 34th Annual Scientific Meeting of European Society for Magnetic Resonance in Medicine & Biology (2017, Barselona); 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); Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) (2018, Lisbon); XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2019» (Москва, 2019); Конгрессе «Роль диагностического комплекса и рентгеноэндovasкулярных технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи» (Владикавказ, 2019); Казанском онкологическом дискуссионном клубе «Поволжский эмболизационный курс» (Казань, 2019); The 7 the Asian Congress of Abdominal Radiology and The 20th Chinese Congress of Abdominal Radiology (ACAR 2019 & CCAR 2019) (2019, Chengdu).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций,

иллюстрирована 51 рисунком и 8 таблицами. Список литературы содержит 228 источника, из них 48 отечественных и 180 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала

В настоящей работе проанализирован опыт лечения 65 пациентов, которым выполнялась чрескожная эндобилиарная ФДТ по поводу гилусной холангиокарциномы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2007 по 2019 год. 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 1).

Таблица 1 - 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

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%).

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%).

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).

Методы исследования

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. 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.

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.

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 2.

Таблица 2 - 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 производилась замена по проводнику ранее установленных холангиостомических дренажей на специальное устройство доставки и позиционирования оптического волокна. После апробации нескольких инструментальных наборов, мы остановились на прозрачном катетере (наружный диаметр 7 Fr) с рентгеноконтрастной меткой и «открытым» торцевым концом (рисунок 1), который был разработан в нашей лаборатории в 2016 году совместно с компанией «Минимально инвазивные технологии» (ООО «МИТ», г. Железнодорожный, РФ).



Рисунок 1 - Рентгенинтервенционный инструментарий для эндобилиарной ФДТ: внизу - прозрачный катетер (наружный диаметр 7 Fr) с рентгеноконтрастной меткой и «открытым» торцевым концом (ООО «МИТ», г. Железнодорожный, РФ); сверху – оптоволоконный световод с рассеивающей частью 2 см

Рентгеноконтрастная метка катетера позиционировались в точке начала фотовоздействия (“start point”), соответствующей дистальному концу опухолевой стриктуры. Устройство доставки фиксировалось к коже в месте пункции и заполнялось физиологическим раствором, 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.

В качестве источника света использовались оптоволоконные световоды диаметром до 600 мкм с длиной рассеивающей части (диффузором) 2,3 или 6 см, осуществляющим цилиндрическое светорассеяние. 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 2).

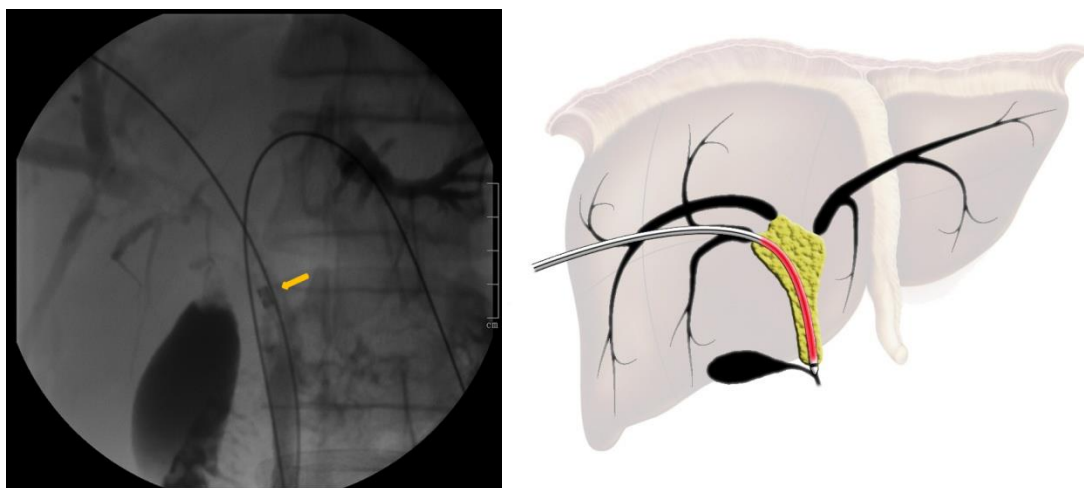


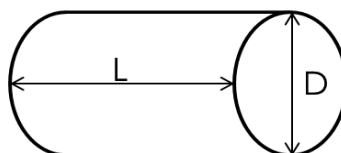
Рисунок 2 – Катетер для доставки и позиционирования световода установлен в S-VI-VII желчных протоках. Стрелкой указана рентгеноконтрастная метка, которая расположена на уровне устья пузырного протока («start point»).

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.

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.

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 внутрипротокового 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.

В ряде случаев мы отмечали интраоперационные реакции, потребовавшие снижения мощности/дозы облучения или полной остановки процедуры. Эти реакции включали в себя болевой синдром различной степени выраженности, нарушения гемодинамики (эпизоды гипер-/гипотонии, тахи-/брадикардии), тошноту и/или рвоту, 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.

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.

Для оценки непосредственных эффектов ФДТ в качестве области интереса (region of interest, ROI) было определено несколько участков измерения (рисунок 4). 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. 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.

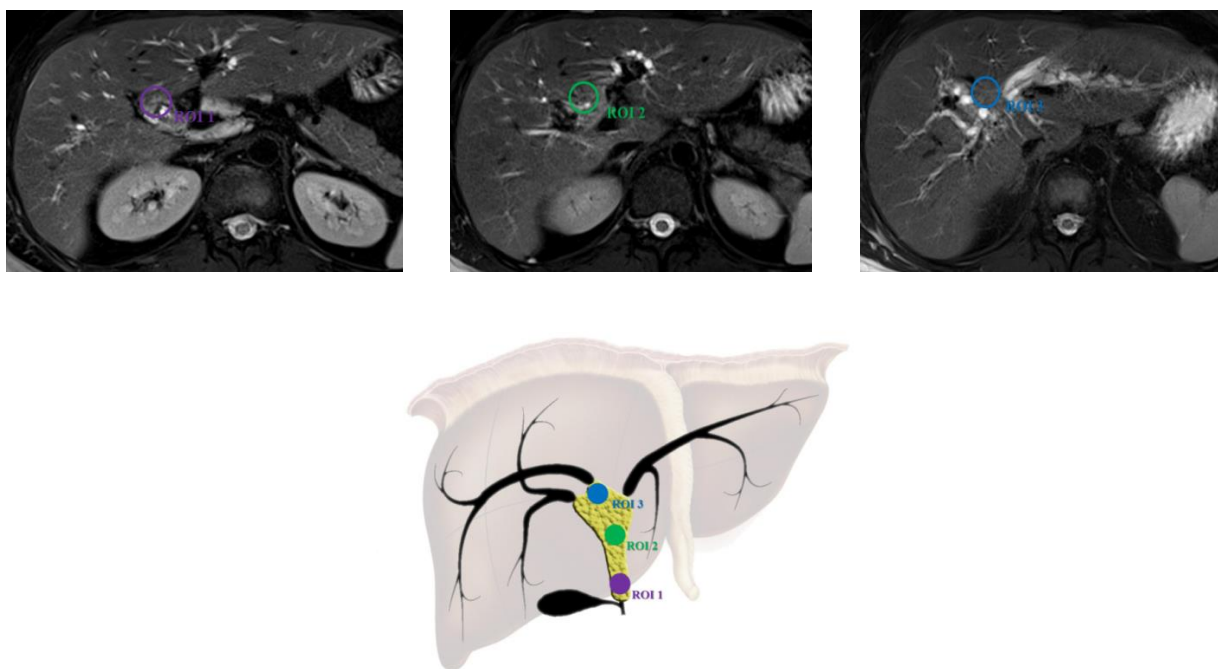


Рисунок 4 - Участки измерения (region of interest, ROI) количественных показателей при помощи МРТ

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. 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;

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 пособиях, легших в основу данной работы, *летальных исходов и тяжелых осложнений отмечено не было*, что в целом соответствует литературным источникам.

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.

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 внутрипротоковые 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. Фототоксическая реакция была отмечена нами также лишь в единственном наблюдении (1,7% на вмешательство), что существенно меньше данных зарубежных авторов (до 11,11%). 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.

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 общего периферического сопротивления в желчных протоках и давления в системе воротной вены, преходящему 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 вышеперечисленного, эндобилиарную ФДТ следует признать безопасным методом локорегионарного лечения пациентов с опухолью Клацкина.

Оценка объективного ответа после эндобилиарной ФДТ

Известно, что оценка объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ является настолько сложной задачей, что многие исследователи от нее отказываются, предлагая при контроле эффективности опираться лишь на показатели выживаемости. В данной работе нами впервые было предложено использовать в качестве метода оценки непосредственных эффектов фотовоздействия МРТ, позволяющей в силу высокого контраста мягких тканей регистрировать перидуктальные изменения в разные сроки после вмешательства. На основании полученных результатов впервые были разработаны воспроизводимые и объективные критерии оценки эффектов внутрипротоковой ФДТ при опухоли Клацкина.

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 гилусных 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. У 88% пациентов, включенных в исследование, опухоль Клацкина была представлена перидуктально-инфильтративным типом, что в целом, соответствует литературных данным.

В результате проведенного анализа полученных данных мы отмечали 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 доливых желчных протоков.

По нашим представлениям, изменение размеров гиллюсной 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). По мере отторжения участков некроза происходит постепенное уменьшение размеров опухоли;

2) Фотоиндуцированное повреждение не является селективным для опухолевых клеток, так как значительное количество молекул ФС может накапливаться в опухолевых ассоциированных фибробластах, макрофагах и воспалительных клетках. 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;

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.

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 тканей, основываясь на изменении интенсивности МР-сигнала на разных импульсных последовательностях до- и после эндобилиарной ФДТ.

Более того, у тех пациентов, которым была выполнена МРТ с контрастным усилением, нами впервые были обнаружены крупные перидуктальные зоны, не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования, которые мы отмечали при МРТ на 1-5 сутки после эндобилиарной ФДТ (рисунок 5).

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).

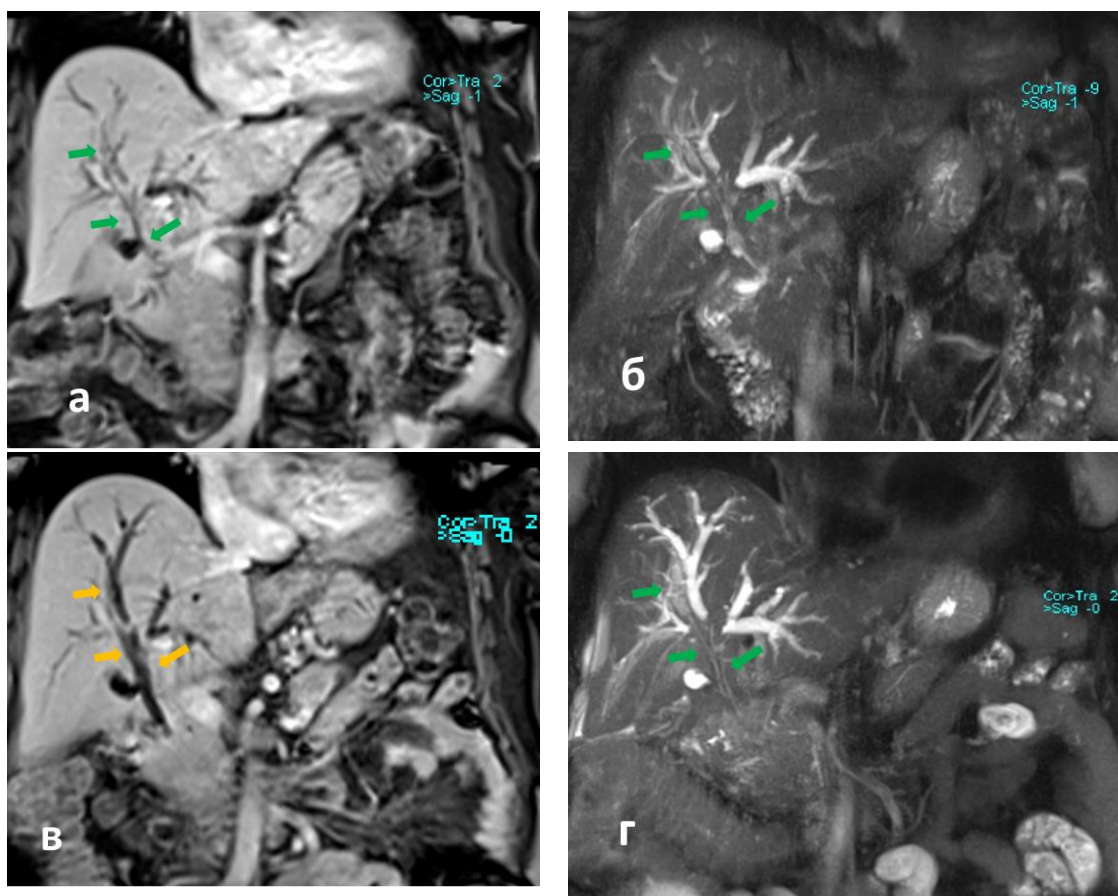


Рисунок 5- Пациентка С. 64 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ T1ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а,б) и на 4 сутки (в,г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

При количественном измерении 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. 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 (Супильников А.А. с соавт., 2016). К 1 месяцу после внутрипротоковой 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.

Мы считаем, что полученные нами результаты свидетельствуют об 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 Т2-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). Похожие изменения при МРТ подробно освещены в работах,

посвященных оценке объективных изменений тканей головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу (Maarten G. et al., 2001; Shen et al., 2011), а также в экспериментальных работах Hueper K. et al., изучавших ишемическое повреждение тканей печени и почек у лабораторных крыс [Hueper K. et al., 2013, 2018].

Описанные изменения можно визуально проследить на примере вторичного имплантационного метастаза гиллюсной холангиокарциномы на передней брюшной стенке, который был подвергнут ФДТ (рисунок 6).

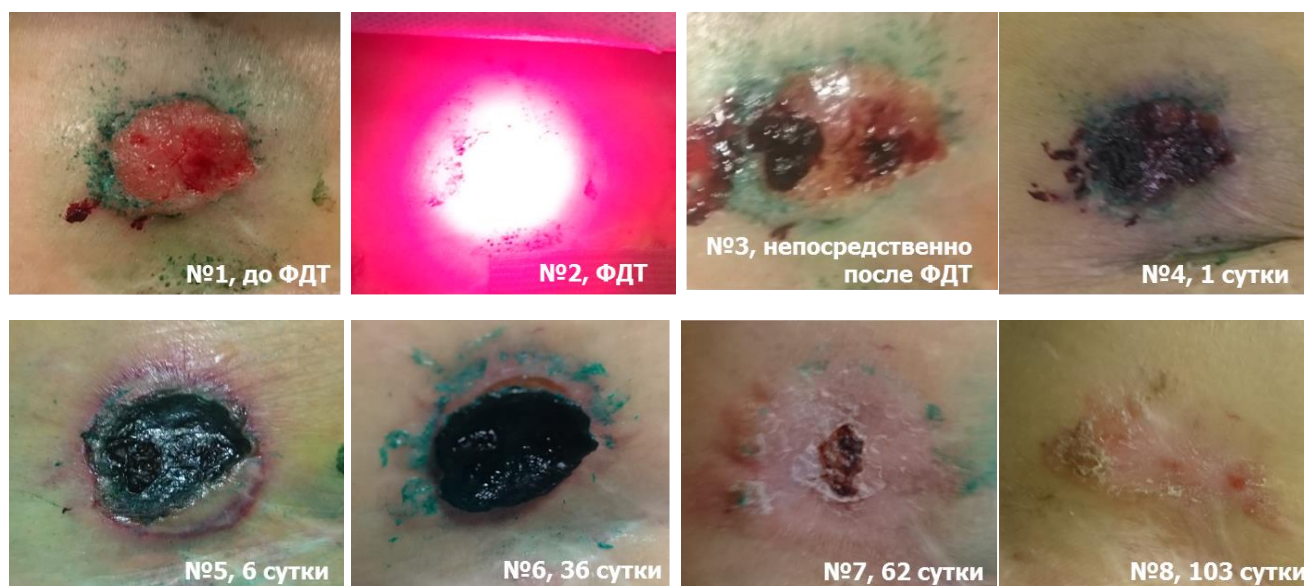


Рисунок 6 - Пациентка Ш., 56 лет. Гиллюсная холангиокарцинома (тип IV по Bismuth-Corlette). Имлантационный метастаз (1) умереннодифференцированной аденокарциномы; фотодинамическое воздействие на метастатический очаг (2); некроз патологического участка с перифокальным отеком окружающих тканей в ранние 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;

6) 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 гиллюсной 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 гиллюсной 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в научно-практических медицинских журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Долгушин, Б.И. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных / Б.И. Долгушин, О.Н. Сергеева, **Д.Ю. Францев**, А.В. Кукушкин, В.О. Панов, Э.Р. Виршке, В.Ю. Косырев, В.А. Черкасов, И.А. Трофимов, О.В. Чистякова, Е.А. Мороз, И.В. Погребняков, Н.А. Шишкина // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т.21. – № 3. – С. 106-118.
2. Лаптева, М.Г. Аномалия развития сосудисто-секреторных элементов печени: правосторонняя круглая связка и ложный левосторонний желчный пузырь / М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, А.В. Кукушкин, В.А. Жадько, М.А. Шориков, **Д.Ю. Францев**, А.Н. Поляков, Е.А. Мороз, О.Н. Карп, В.О. Панов, Б.И. Долгушин // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2017. – Т.7. №2. – С. 163-174.
3. **Францев, Д.Ю.** Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса / **Д.Ю. Францев**, О.Н. Сергеева, Б.И. Долгушин // *Сибирский онкологический журнал*. – 2019. – Т.18. – №1. – С.103-115.