



Новый подход к лечению рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки и внутрипечёночных желчных протоков методом фотодинамической терапии

Странадко Е. Ф.¹, Баранов А. В.¹, Дуванский В. А.¹, Лобаков А. И.², Морохотов В. А.², Рябов М. В.¹

¹ ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О. К. Скобелкина» Федерального медико-биологического агентства РФ, Российская Федерация, 121165, Москва, ул. Студенческая, д. 40

² ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, Российская Федерация, 129110, г. Москва, ул. Щепкина д. 61/2, корпус 15

Для цитирования: Странадко Е. Ф., Баранов А. В., Дуванский В. А., Лобаков А. И., Морохотов В. А., Рябов М. В. Новый подход к лечению рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки и внутрипечёночных желчных протоков методом фотодинамической терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;201(5): 78–85. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-78-85

✉ Для переписки:

Рябов

Михаил

Владимирович

riabov@narod.ru

Странадко

Евгений

Филиппович

seph04@yandex.ru

Странадко Евгений Филиппович, д.м.н., профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии

Баранов Алексей Викторович, д.м.н., профессор, директор

Дуванский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе; руководитель отделения эндоскопической хирургии

Лобаков Александр Иванович, д.м.н., профессор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей

Морохотов Владимир Александрович, доцент кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей, врач-хирург

Рябов Михаил Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии

Резюме

Сообщается о применении фотодинамической терапии (ФДТ) у 29 пациентов с аденокарциномой внепечёночных желчных протоков (ВЖП) и большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК) в сравнении с 50 больными хронологического контроля, которым выполнялись только паллиативные желчеотводящие операции. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности применения повторных курсов ФДТ у неоперабельных больных со злокачественной опухолью данных локализаций в отношении улучшения качества и продолжительности их жизни.

Для лечения 29 больных применяли паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ. Количество курсов ФДТ составило от 1 до 3 в течение года. В общей сложности 29 больным проведено 52 курса ФДТ. Оценивали переносимость метода и продолжительность жизни больных. Медиана дожития больных, которым выполнили 1 курс ФДТ в течение года, составила 12,5 мес, а среди больных, которым с интервалом 4–6 мес. выполнено 2–3 курса ФДТ в течение года, она достигала 15–60 мес., в среднем — 29 мес.

ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных злокачественными новообразованиями БСДК и ВЖП, не сопровождается тяжелыми осложнениями и удовлетворительно переносится пациентами. Для лечения и продления жизни больных, радикальное хирургическое лечение которых сопряжено с высоким риском развития летального исхода, ФДТ представляется оптимальным вариантом терапии. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями. Повторное проведение ФДТ с интервалом 4–6 месяцев улучшает качество и значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: рак большого сосочка двенадцатиперстной кишки, рак внепеченочных желчных протоков, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, повторные курсы ФДТ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: QDGMPP





New approach to the treatment of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts with photodynamic therapy

E. Ph. Stranadko¹, A. V. Baranov¹, V. A. Duvansky¹, A. I. Lobakov², V. A. Morokhotov², M. V. Riabov¹

¹ Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine, Build. 40, Studencheskaya str., Moscow, 121165, Russia

² Moscow Regional Research and Clinical Institute "MONIKI", Build. 61/2, 15, Schepkina str. Moscow, 129110, Russia

For citation: Stranadko E. Ph., Baranov A. V., Duvansky V. A., Lobakov A. I., Morokhotov V. A., Riabov M. V. New approach to the treatment of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts with photodynamic therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;201(5): 78–85. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-78-85

✉ Corresponding author:

Eugeny F. Stranadko

seph04@yandex.ru

Mikhail V. Riabov

riabov@narod.ru

Eugeny F. Stranadko, MD, Dr. Sci. (med), professor, head of department of laser oncology and photodynamic therapy;

ORCID: 0000-0002-1589-7661

Alexey V. Baranov, MD, Dr. Sci. (med), professor, director; ORCID: 0000-0002-7995-758X

Vladimir A. Duvansky, MD, Dr. Sci. (med), professor, head of department of endoscopic surgery; ORCID: 0000-0001-5880-2629

Alexandre I. Lobakov, MD, Dr. Sci. (med), professor; ORCID: 0000-0001-7661-5528

Vladimir A. Morokhotov, MD, surgeon; ORCID: 0000-0001-9784-3917

Mikhail V. Riabov, MD, PhD, senior researcher, department of laser oncology and photodynamic therapy; ORCID: 0000-0002-4768-1005

Summary

The study is based on the treatment of 79 patients with adenocarcinoma of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts. 29 patients received palliative bile drainage operations with PDT. 50 patients in the group of chronological control only palliative bile drainage operations had been performed. Patients in research group received from 1 to 3 PDT courses in a year. In total 29 patients received 52 PDT courses. Outcomes were assessed by determining the median survival.

The treatment was well-tolerated by the patients. The median survival time was 18 months (11–60 months). In patients who had only one PDT session during the year median survival was 12,5 months; in patients who had two or more PDT sessions median survival was 29 months (15–60 months).

Results of PDT treatment for cancer of this localization are comparable with the results of radical surgeries and overcome palliative surgeries. Decrease of tumor growth rate and longer survival period in patients after PDT are determined by vascular mechanisms produced by PDT (vascular thrombosis and impaired tumor blood supply), these factors provide long-term process stabilization. Repeated PDT courses significantly improve treatment results.

Keywords: cancer of large duodenal papilla, cancer of extrahepatic bile ducts, Photodynamic therapy, photosensitizer, laser

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – локо-регионарный метод лечения рака различных стадий и локализаций [1,11], а также целого ряда неопухолевых заболеваний, при котором фотосенсибилизатор (ФС), селективно накапливающийся в тканях с повышенным метаболизмом, активируется светом с длиной волны, соответствующей длинноволновому пику поглощения ФС. Возникающая в присутствии кислорода тканей фотодинамическая реакция вызывает генерацию синглетного и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые клетки, что в последующем приводит к резорбции опухоли [5, 6].

Действие активных форм кислорода проявляется или путем прямого цитотоксического повреждения опухоли, или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов. Кроме того, ФДТ стимулирует иммунные реакции организма против опухоли путем прямого притока лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в подвергнутые ФДТ ткани опухоли, что само по себе приводит к замедлению роста опухоли за счет выброса макрофагами фактора некроза опухоли, и за счет действия цитокинов (особенно интерлейкина 6 и интерлейкина 10), ответственных за противоопухолевый эффект ФДТ [12–15].

ФДТ расширяет возможности онкологов для радикального и паллиативного лечения рака, когда традиционные методы лечения уже исчерпаны, оказались не эффективными или вообще не применимы.

Эта статья посвящена развитию методов лечения одной из наиболее агрессивных и труднодоступных локализаций злокачественных новообразований, оценке эффективности ФДТ в терапии рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки и внепеченочных желчных протоков.

Анализ литературных источников с целью поиска публикаций по применению различных методов ликвидации обтурационной желтухи при холангиокарциноме, хирургическому, комбинированному и комплексному методам лечения холангиокарциномы, включая многочисленные обзоры литературы с охватом 2246 больных, подвергнутых чрезкожному чрезпеченочному билиарному дренированию и 8100 больных, подвергнутых эндоскопическому билиарному дренированию

[18], свидетельствует о единодушном мнении исследователей о том, что применение ФДТ для лечения рака БСДК и ВЖП возможно при высоком риске хирургического вмешательства у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, а также при наличии распространенной, технически не удаляемой опухоли (паллиативная ФДТ, рассчитанная на снятие тягостного симптома механической желтухи вследствие обтурации опухолью желчевыводящих путей), и у больных с локальными рецидивами и отдаленными метастазами. Имеются убедительные данные о том, что лучевая и химиотерапия в монорежиме и в виде комбинированного лечения малоэффективны при данной локализации рака и не увеличивают продолжительности жизни. И даже комбинированное лечение, включающее ФДТ с химио- и лучевой терапией, дает незначительное, статистически недостоверное увеличение продолжительности жизни по сравнению с ФДТ в монорежиме, а переносится больными значительно тяжелее [21].

Материалы и методы

Работа основана на сравнительном анализе эффективности ФДТ двух групп больных раком желчевыводящих путей, не подлежащих радикальному хирургическому лечению.

У 29 больных в 2001–2015 гг. на первом этапе лечения применяли чрезкожное чрезпеченочное дренирование, эндоскопическую установку стентов или оставление Т-образного дренажа во время пробной лапаротомии и на втором этапе – после ликвидации или уменьшения желтухи – ФДТ. У всех больных при гистологической верификации диагноза выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки.

В клинической картине у пациентов преобладали явления механической желтухи, в связи с чем большинству больных были выполнены различные паллиативные хирургические вмешательства в зависимости от локализации опухоли: 3 больным раком БСДК явления механической желтухи удалось ликвидировать консервативной терапией и методом ФДТ, в результате которой произошла реканализация опухолевого стеноза и наступило улучшение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. В последующем этим пациентам в связи с возобновившимся ростом опухоли произведено стентирование протока БСДК и терминального отдела холедоха через 6, 9 и 11 мес. после ФДТ. В среднем «безжелтушный» период после ФДТ в монорежиме составил 7,8 мес.

Для оценки целесообразности и сроков проведения повторных курсов ФДТ больные разделены на две подгруппы: пациентам первой подгруппы (14 человек) помимо дренирующих процедур проведен один курс ФДТ, а 15 пациентам второй подгруппы в течение года проведено 2–3 курса ФДТ (всего от 2 до 5 курсов). К необходимости проведения повторных, профилактических (предупредительных) курсов ФДТ при данной патологии через 4–6 мес. пришли на основании собственных наблюдений о наиболее частых периодах возврата

обтурационной желтухи и анализе сообщений некоторых авторов, зарегистрировавших объективное увеличение опухоли после эффективной ФДТ. Например, C. S. Shim и соавторы, используя метод внутривнутрипротоковой ультрасонографии и измеряя толщину опухоли до и ежемесячно после ФДТ с производным гематопорфирина, отметили уменьшение массива опухоли с $8,7 \pm 3,7$ мм до $5,8 \pm 2$ мм через 3 мес. после ФДТ, а позже заметили увеличение толщины стенок желчного протока в зоне расположения опухолевой стриктуры до $7,0 \pm 3,7$ мм через 4 мес. после ФДТ [20].

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и условий, созданных предшествующими лечебными вмешательствами, мы применяли различные методы подведения света.

В случае эндоскопического подведения света световод с цилиндрическим диффузором вводили через биопсийный канал эндоскопа под визуальным контролем в просвет холедоха сквозь устье БСДК или папиллосфинктеротомическое отверстие.

При использовании световода со шлифованным плоским торцом или с микролинзой на конце последний также вводили через биопсийный канал эндоскопа и под визуальным контролем осуществляли световое воздействие на опухоль БСДК.

Чрезфистульное облучение проводили пациентам, у которых в качестве способа разрешения механической желтухи ранее были выполнены хирургические вмешательства в объеме наружного дренирования желчных протоков. Выполняли фистулографию, во время которой оценивали протяженность опухолевой стриктуры и адекватность стояния дренажа. Затем через дренажную трубку вводили световод с цилиндрическим диффузором и рентгенконтрастными метками, расположенными на границах диффузора. Ориентируясь на рентгеноконтрастные металлические метки, диффузор располагали внутри стенозированного опухолью

Рисунок 1. Вариант чрезфистульного облучения стенозирующего рака общего желчного протока после транспеченочного дренирования. Рентгеноконтрастные метки, ограничивающие цилиндрический диффузор световода, указаны стрелками.

Figure 1. Variation of transfistular irradiation in a patient with cancer of Choledohus after transhepatic draining. Radiopaque marks are indicated by arrows.

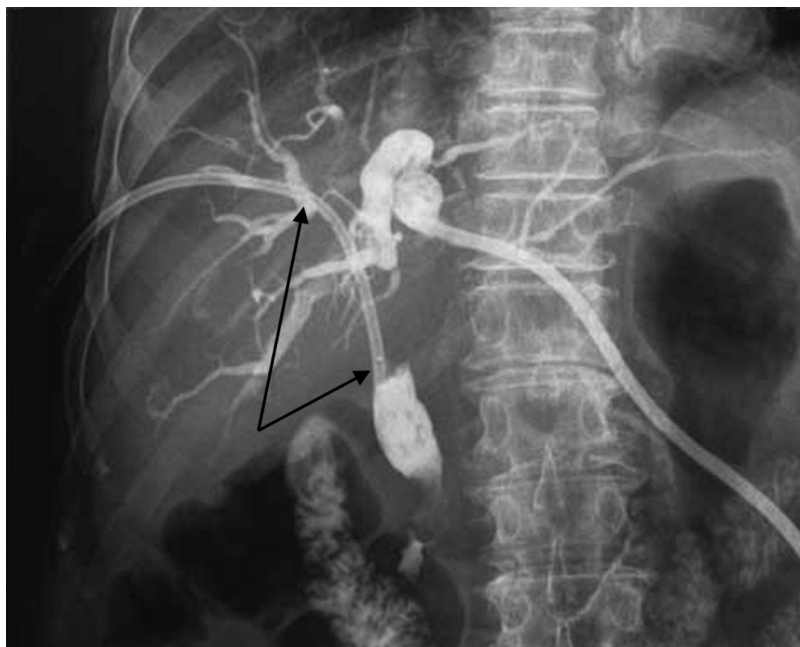
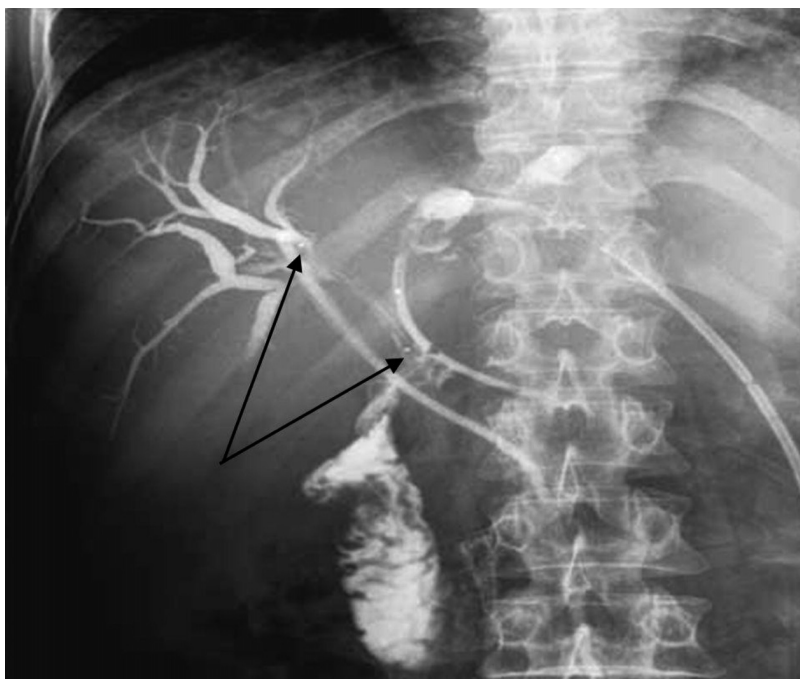


Рисунок 2. Вариант чрезфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV с метастазами в печень и легкие после раздельного транспеченочного дренирования правого и левого печеночных протоков (продолжительность жизни 23 месяца после ФДТ). Рентгеноконтрастные метки одного из световодов указаны стрелками.

Figure 2. Variation of transfistular irradiation in a patient with cancer of liver port Bismuth-IV after transcutaneous cholangiostomy. Radiopaque marks are indicated by arrows



желчного протока так, чтобы он перекрывал зону стеноза на 0,5 см по каждому краю опухоли (рис. 1, 2). Ориентируясь на размер опухоли по протяженности стеноза, использовали световоды с диффузором соответствующей длины.

После установки световода в адекватной позиции дренажную трубку подтягивали или извлекали для того, чтобы избежать частичного поглощения лазерного излучения стенками дренажа. При протяженности стеноза более 4–5 см световое воздействие проводили из нескольких позиций диффузора, перемещая световод под рентгено-телевизионным контролем. После окончания процедуры ФДТ световод извлекали, а дренажную трубку устанавливали в прежнем положении под рентгенологическим контролем.

Чрезфистульное облучение было выполнено 13 (46,4%) пациентам. У 4 из них установить дренаж в прежней позиции не удалось. Пассаж желчи у них осуществлялся благодаря расширению стенозированного опухолью участка желчного протока под действием ФДТ.

Продолжительность сеанса светового воздействия в процессе ФДТ рассчитывалась исходя из размеров опухоли, длины диффузора используемого световода и необходимой заданной плотности энергии подводимого лазерного излучения. Данная процедура выполнялась в эндоскопическом или рентгеновском кабинете в зависимости от выбранного способа доставки лазерного излучения. Выполнение какого-либо обезболивания в процессе процедуры не потребовалось.

При эндоскопическом способе облучения с целью профилактики возможного развития острого панкреатита назначали ингибиторы протеазы и спазмолитики в обычных дозировках. Данная профилактика проводилась в зависимости от ситуации в течение 2–3 дней после проведения ФДТ.

Несмотря на удовлетворительную переносимость процедуры всеми пациентами, у 25 больных (89,3%) в послеоперационном периоде отмечались температурная реакция и болевой синдром разной степени выраженности в зависимости от интенсивности фотодинамической реакции со стороны опухоли. Боли появлялись, как правило, через 3–5 ч после сеанса ФДТ вследствие развивающегося отека тканей локализовались в правом подреберье и эпигастральной области и полностью купировались на 2–4 сутки. У 6 больных для купирования болевого синдрома потребовалось назначение наркотических анальгетиков. Температурную реакцию как воспалительный компонент ФДТ наблюдали у 22 пациентов (75,8%). Температура тела нормализовалась на 3–4 сутки после сеанса ФДТ. У остальных 4 больных побочных реакций, связанных с проведением ФДТ, не отмечали.

В качестве ФС использовали сульфированный фталоанилин алюминия – фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение PN000199/02 от 04.03.2010) и производное хлорина e_6 – фотодитазин (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение № ЛС 001246 от 18.05.2012). У фотосенса концентрация в опухоли выше, чем в здоровых тканях, в 1,5–2 раза. Фотодитазин характеризуется быстрым накоплением в опухоли в максимальной концентрации через 2–3 ч с последующим постепенным снижением концентрации через 4–5 ч. Через 24 ч в крови обнаруживаются лишь следовые значения препарата, что позволяет избежать длительной

кожной светочувствительности, свойственной ФС первого поколения. Фотодитазин имеет высокую тропность к опухолевым тканям: разница накопления в сравнении со здоровыми тканями равна 10. Максимальный коэффициент контрастности в зависимости от нозологической формы опухоли варьирует от 5 до 20. Фотосенс вводили в дозах 0,8–1,0 мг/кг, фотодитазин чаще всего вводили в дозах 0,6–0,7 мг/кг, реже 0,8–0,9 мг/кг.

Сеанс ФДТ проводили через определенный промежуток времени, соответствующий времени максимального накопления ФС в опухоли. В случае использования фотосенса лазерное световое воздействие проводили через 24 часа от момента введения препарата, при использовании фотодитазина – через 2,5–3 часа.

В качестве источников лазерного излучения использовали полупроводниковый аппарат «Латус» (ООО «Аткус», Россия) с максимальной выходной оптической мощностью 2 Вт и длиной волны 662 нм и лазерную установку для фотодинамической терапии ЛФТ-02-Биоспек (ООО «БИОСПЕК», Россия) с выходной оптической мощностью до 2,5 Вт.

Лазерное облучение проводили с помощью гибких кварцевых моноволоконных световодов с цилиндрическим диффузором и с рентгеноконтрастными метками, с торцевым диффузором или микролинзой на конце (ЗАО «Полупроводниковые приборы», ООО «Полироник», ООО «Эломед», Россия).

Выходная мощность лазера при световом воздействии составляла 0,5 и 1,0 Вт, плотность мощности 200–500 мВт/см² или 200–500 мВт/см длины диффузора. Плотность энергии при внутрисветном облучении с использованием световодов с цилиндрическим диффузором составляла от 50–100 Дж/см длины диффузора до 250–300 Дж/см (у большинства больных).

Результаты

Нам удалось проследить продолжительность жизни у всех пациентов. Непосредственные результаты применения ФДТ оценивались на основании клинко-инструментальных данных (рентгеновской компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии и холангиопанкреатографии, ультразвукового исследования, дуоденоскопии с биопсией при опухоли БСДК). Количество курсов ФДТ варьировало от 1 до 3 в течение года. Контрольный осмотр больных осуществлялся с интервалом в 3, 6 и 12 мес.

Несмотря на относительно удовлетворительную переносимость процедуры пациентами, после 12 (23%) курсов ФДТ из проведенных 52 наблюдались побочные реакции и осложнения. Наибольшее количество осложнений наблюдалось у больных раком БСДК при эндоскопическом способе подведения лазерного излучения. Наибольшее количество побочных реакций и осложнений отмечалось в виде явлений холангита, возникшего через 12–24 часов после сеанса ФДТ и проявляющегося повышением температуры до 38–38,5°, пожелтением кожных покровов и склер, повышением уровня билирубина крови за счет прямой фракции. Холангит был купи-

рован на фоне консервативной терапии в течение 3–4 суток. Мы не склонны рассматривать явления холангита как специфическое осложнение ФДТ. Холангит может возникнуть в результате любого рентгеноконтрастного исследования или эндоскопического вмешательства на ВЖП. Несмотря на проводимую всем больным профилактику, у одного больного наблюдались явления панкреатита. Они также были купированы консервативными мероприятиями в течение 3 дней. Явления световой фоточувствительности в виде эритемы открытых участков кожи были зафиксированы у 1 пациента и связаны с длительным выведением из организма фотосенса и несоблюдением больным ограничений светового режима.

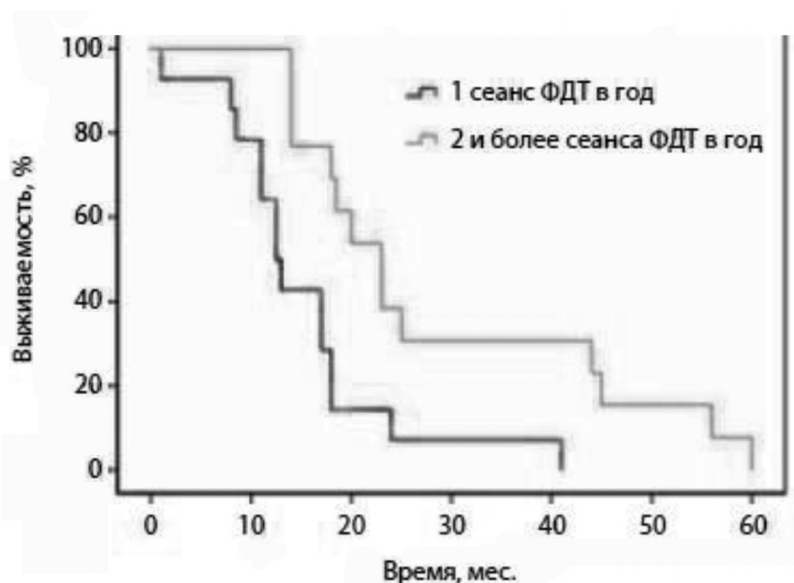
Наиболее тяжелым осложнением явился фибринозно-язвенный дуоденит, который возник в 3 наблюдениях, в одном из них – с явлениями частичной непроходимости двенадцатиперстной кишки, что потребовало более длительной консервативной терапии. Явления фибринозно-язвенного дуоденита наблюдались при использовании фотосенса и связаны, по нашему мнению, с его меньшей тропностью к тканям опухоли

Рисунок 3.

Медиана времени дожития больных в зависимости от количества проведенных в течение года сеансов ФДТ (по Каплан-Мейеру)

Figure 3.

Patients' survival time in dependency of number of PDT courses (Kaplan–Meier estimator)



по сравнению с препаратами хлориновой группы.

Общее количество осложнений также было больше при использовании в качестве ФС фотосенса (58,3%) в сравнении с фотодитазин (41,7%). Поэтому в последнее десятилетие мы применяем только фотодитазин. Летальных исходов не было.

Медиана дожития больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес. (минимальное – 12,5 мес., максимальное – 60 мес.)

При анализе эффективности и времени дожития в зависимости от кратности сеансов ФДТ (рис. 3) оказалось, что в группе больных, которым выполнен 1 курс ФДТ в течение года, медиана времени дожития составила 12,5 мес. (10–41 мес.), а среди больных, которым выполнено 2–3 курса ФДТ, медиана времени дожития составила 29 мес. (минимальное время – 14 мес.; максимальное – 60 мес.).

Обсуждение

После успешного лечения рака БСДК методом ФДТ у больного 67 лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в 1998 г. [16, 17] мы начали практиковать этот метод лечения у больных, неоперабельных по распространенности процесса или в связи с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Лечение методом ФДТ мы осуществляли двумя способами: части больных проводили сеансы лазерного воздействия с использованием эндоскопического подведения света, а в ряде случаев свет к опухоли подводили в рентгеновской операционной под рентгенотелевизионным контролем через транспеченочный катетер или дренажи, установленные во время пробной лапаротомии или паллиативной разгрузочной операции. У одной больной с поражением общего печеночного протока и обоих правого и левого печеночных протоков (тип IV по классификации Бисмута) на протяжении 7 см подведение света осуществляли одновременно с использованием двух лазеров. Световоды с цилиндрическим диффузором длиной, соответствующей протяженности поражения желчного протока, устанавливали так, чтобы их длина превышала размеры опухолевого стеноза минимум на 0,5 см в обе стороны. Это предотвращает развитие рецидива опухолевого стеноза вдоль стенки протока. В результате у всех больных была достигнута адекватная резорбция опухоли с восстановлением нормального пассажа

желчи, что выражалось в значительном улучшении общего состояния пациентов, разрешении желтухи, нормализации биохимических показателей крови. Проведенная этим неоперабельным больным ФДТ привела к увеличению продолжительности жизни и значительному улучшению качества жизни пациентов

В Российской Федерации имеются немногочисленные публикации по применению ФДТ в лечении холангиокарциномы [1–3]. Данных об улучшении результатов лечения методом ФДТ за счет повторных «профилактических» курсов в отечественной литературе мы не встретили.

Детальные аналитические обзоры литературы последних 10 лет убеждают в том, что ФДТ эффективна в лечении неоперабельной холангиокарциномы [5, 8, 10, 18, 21].

Наши данные по анализу эффективности ФДТ рака БСДК и ВЖП у неоперабельных больных в сравнении с результатами дренирующих и других паллиативных операций сопоставимы с результатами, полученными другими авторами. Более того, нами было показано, что применение повторных курсов ФДТ оказывается эффективным в предупреждении возобновления опухолевого роста при неполной резорбции опухоли и значительно увеличивает продолжительность жизни этой тяжелой категории больных.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком БСДК и ВЖП, не сопровождается тяжелыми осложнениями и хорошо переносится пациентами. ФДТ является оптимальным методом для лечения и продления жизни соматически отягощенных пациентов, радикальное хирургическое лечение которым противопоказано или сопряжено с большим риском развития летального исхода.

Разработанные способы подведения лазерного излучения (эндоскопическое поверхностное, эндоскопическое внутриспросветное, парастентальное, чрезфистульное внутриспросветное) обеспечивают

адекватный доступ ко всем отделам ВЖП для проведения ФДТ.

Используемые для проведения ФДТ препараты фотодитазин и фотосенс сопоставимы по своей клинической эффективности, однако применение фотодитазина наиболее предпочтительно в виду меньшего количества побочных реакций и осложнений.

Результаты ФДТ по продолжительности жизни вполне сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций. Для более успешного лечения больных раком БСДК и ВЖП, не подлежащих радикальной операции, показано проведение повторных курсов ФДТ с интервалом 4–6 мес. Это значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов.

Литература | References

- Stranadko E.F., Baranov A.V., Duvansky V.A., Lobakov A.I., Morokhotov V.A., Riabov M.V. Photodynamic therapy of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts, *Biomedical Photonics*, 2020;9(2):18–28 (in Russ.). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28
Странадко Е. Ф., Баранов А. В., Дуванский В. А., Лобаков А. И. и др. Фотодинамическая терапия рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки и внепеченочных желчных протоков // *Biomedical Photonics* / – Т. 9, № 2. – С. 18–28. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.
- Dolgushin B.I., Sergeeva O.N., Frantsev D. Yu., et al. Intraductal photodynamic therapy for portal cholangiocarcinoma in inoperable patients, *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 2016;21(3):106–118. (in Russ.)
Долгушин Б. И., Сергеева О. Н., Францев Д. Ю., и др. Внутриспросветная фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 106–118.
- Lazarev S.M., Savinov I.P., Ivanov A.S., Drach L.L., Muradov G.G. Ways to increase the effectiveness of photodynamic therapy of Klatskin tumors, *Lazernaya meditsina*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 66. (in Russ.)
Лазарев С. М., Савинов И. П., Иванов А. С., Драч Л. Л., Мурадов Г. Г. Пути повышения эффективности фотодинамической терапии при опухолях Клатскина // *Лазерная медицина*. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 66.
- Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Dolgushin B.I., et al. [The possibilities of modern oncology in the diagnosis and treatment of malignant diseases]. Moscow, 2003. pp. 96–99. (in Russ.)
Нечушкин М. И., Патютко Ю. И., Долгушин Б. И. и др. Современная стратегия лечения рака внепеченочных желчных протоков. В кн.: Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний. – Москва, 2003. – С. 96–99.
- Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*. Jul-Aug 2011;61(4):250–81. doi: 10.3322/caac.20114
- Stranadko E.F. Mechanisms of photodynamic therapy, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2000, no. 4, pp. 52–56. (in Russ.)
Странадко Е. Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // *Российский онкологический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
- Abulafi A.M., Allardice J.T., Williams N.S., van Somern N., Swain C.P., Ainley C. Photodynamic therapy for malignant tumors of the ampulla of Vater. *Gut*. 1995 Jun;36(6):853–6. doi: 10.1136/gut.36.6.853
- Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):95–111. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.157
- Gao F., Bai Y., Ma S.R., Liu F., Li Z.S. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010 Mar;17(2):125–31. doi: 10.1007/s00534–009–0109–3
- Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., Mosconi S., Beretta G., Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:11–31. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.012
- Fayter D., Corbett M., Heirs M., Fox D., Eastwood A. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barretts oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technol Assess*. 2010 Jul;14(37):1–288. doi: 10.3310/hta14370
- Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of the photodynamic therapy in vivo. *Cancer Res*. 1997 Sep 15;57(18):3904–9.
- Gollnick S.O., Owczarczak B., Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity. *Lasers Surg Med*. 2006 Jun;38(5):509–15. doi: 10.1002/lsm.20362
- Korbelik M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines: relevance of tumour cell death expression. *Br J Cancer*. 2007 Nov 19;97(10):1381–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604059
- Korbelik M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy. *Int J Cancer*. 2008 Mar 15;122(6):1411–7. doi: 10.1002/ijc.23248
- Stranadko E.F., Meshkov V.M., Vasilenko Yu.V., Ryabov M.V., Makhinya V.A., Volkova N.N. Photodynamic therapy of major duodenal papilla cancer. *Lazernaya meditsina*. 2002;6(1):9–13. (in Russ.)

- Странадко Е. Ф., Мешков В. М., Василенко Ю. В., Рябов М. В., Махиня В. А., Волкова Н. Н. Фото-динамическая терапия рака Фатерова соска // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 9–13.
17. Stranadko E. F., Vasilenko Yu.V., Lobakov A. I., et al. Possibilities of palliative photodynamic therapy in endoscopic practice. *Annaly khirurgii*, 2003, no. 2, pp. 20–24. (in Russ.)
Странадко Е. Ф., Василенко Ю. В., Лобаков А. И., Мешков В. М. и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
 18. Duan F, Cui L, Bai Y, Li X, Yan J, Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2017 Oct 16;17(1):27. doi: 10.1186/s40644–017–0129–1
 19. Nesbigall T., Huttenberger D., Albert F. W. Outcome of Patients with Cholangiocarcinoma after Local Treatment with Photodynamic Therapy. IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5–9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine. Vancouver. 2001. pp. 27–28.
 20. Shim C. S., Cheon Y. K., Cha S. W., et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*. 2005 May;37(5):425–33. doi: 10.1055/s-2005–861294
 21. Talreja J. P., Degaetani M., Ellen K., Schmitt T., Gaidhane M., Kahaleh M. Photodynamic therapy in unresectable cholangiocarcinoma: not for the uncommitted. *Clin Endosc*. 2013 Jul;46(4):390–4. doi: 10.5946/ce.2013.46.4.390