https://doi.org/10.25512/DIR.2020.14.1.08

# ЭНДОБИЛИАРНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ

**ЧАСТЬ 2:** КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

***Д.Ю. Францев** – аспирант, врач-рентгенолог
**О.Н. Сергеева** – к.м.н., ст. науч. сотрудник лаборатории интервенционной радиологии
**М.А. Шориков** – аспирант, врач-рентгенолог
**Б.И. Долгушин** – д.м.н., профессор, академик РАН, директор НИИ Клинической и Экспериментальной Радиологии

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*
***115478 Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 24***

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:**

- гилюсная холангиокарцинома
- опухоль Клацкина
- локорегионарные технологии
- фотодинамическая терапия
- ФДТ

**АННОТАЦИЯ:**
**Актуальность темы:** описанные в первой части обзора преимущества эндобилиарной фотодинамической терапии (ФДТ), а именно: безопасность вмешательства, предсказуемость и воспроизводимость эффекта, отсутствие грубого рубцевания желчных протоков, возможность повторения процедур, доступность в финансово-экономическом отношении – делают эту технологию предпочтительной среди других локорегионарных воздействий у больных гилюсной холангиокарциномой.
**Цель исследования:** рассмотреть ФДТ с позиции клинического специалиста: осветить динамику накопления фотосенсибилизатора (ФС) опухолью in vivo, описать инструментарий для доставки света в просвет желчных протоков и техника вмешательства, рассказать об особенностях световой дозиметрии и проанализировать непосредственные и отдаленные результаты внутрипротокового фотовоздействия.
**Материал и методы:** проанализировано 66 отечественных и зарубежных литературных источника.
**Заключение:** эндобилиарная фотодинамическая терапия является безопасным и эффективным методом локорегионарного лечения больных гилюсной холангиокарциномой, который существенно увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни ранее считавшихся инкурабельных пациентов

***Для цитирования:*** *Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Долгушин Б.И. «ЭНДОБИЛИАРНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ГИЛЮСНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ. ЧАСТЬ 2: КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» Ж. Диагностическая и интервенционная радиология, 2020, 14(1):71–83*

# ENDOBILIARY PHOTODYNAMIC THERAPY IN PATIENTS WITH HILAR CHOLANGIOCARCINOMA

**PART 2:** CLINICAL PRACTICE (LITERATURE REVIEW)

***Frantsev D.Yu.** – MD, post-graduate,
**Sergeeva O.N.** – MD, PhD,
**Shorikov M.A.** – MD, post-graduate,
**Dolgushin B.I.** – MD, PhD, professor, academician of RAS, chief of NRI of Clinical and Experimental Radiology

*Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation;*
***24, Kashirskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 115478***

**KEY-WORDS:**

- hilar cholangiocarcinoma
- Klatskin tumor
- loco-regional technologies
- photodynamic therapy
- PDT

**ABSTRACT:**
**Background:** advantages of endobiliary photodynamic therapy (PDT) described in the first part of review, namely: the safety of the intervention, the predictability and reproducibility of the effect, the absence of rough scarring of bile ducts, the possibility of repeating of procedures, affordability financially and economically -make this technology preferred among others locoregional effects in patients with hilus cholangiocarcinoma.
**Aim:** was to get a clinical specialist' view of endobiliary PDT as the perspective method: to describe dynamics of photosensitizer (PS) accumulation by tumor in vivo, to describe tools for delivering light into the lumen of bile ducts and intervention technique, to describe characteristics of light dosimetry, and to analyze immediate and long-term results of intra-duct photo exposure.
**Material and methods:** 66 domestic and foreign literary sources were analyzed.
**Conclusion:** endobiliary photodynamic therapy is a safe and effective method of locoregional treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma, which significantly increases the duration and improves the quality of life of previously considered incurable patients

****Адрес для корреспонденции (Correspondence to):** Францев Дмитрий Юрьевич ( Frantsev D.Yu.), e-mail: frantsev_d@mail.ru*

Статья поступила в редакцию в ноябре 2019 года.

## Введение

Фотодинамическая терапия – это бинарный метод лечения, который включает в себя относительно селективное накопление опухолью и зоной перифокального воспаления химического агента, называемого фотосенсибилизатором, с последующей его активацией при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели патологических клеток. Эндобилиарное фотовоздействие, помимо собственно противоопухолевого, обладает также выраженным антибактериальным и иммуномодулирующими эффектами, и не приводит к формированию рубцовых билиарных стриктур, что делает эту технологию предпочтительной в лечении неоперабельных больных гилюсной холангиокарциномой среди других локорегионарных методик. Подробное описание физико-химических и биологических механизмов действия этого метода было приведено авторами в первой части обзора.

Вторая часть обзора адресована клиническим специалистам. В ней описываются специфика накопления фотосенсибилизатора в опухоли/здоровых тканях in vivo, способы доставки света в просвет билиарной системы и техника вмешательства, световая дозиметрия на геометрически сложных поверхностях желчных протоков, проводится анализ ранних и отдаленных результатов фотовоздействия.

**Методологические аспекты клинической эндобилиарной фотодинамической терапии**

*Фотосенсибилизатор в клинических условиях: регистрация накопления в опухоли и выбор времени фотоактивации*

Накопление фотосенсибилизатора (ФС), определяемое обычно по интенсивности его флуоресценции в опухоли, является одним из ключевых факторов успеха проводимой фотодинамической терапии (ФДТ) [1]. 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 [1-7]. Динамика же накопления ФС и вовсе описана только у пациентов с поверхностными образованиями [8]. 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 внутри одной нозологической формы высокогетерогенны по своей структуре. Более того, в одной и той же опухоли могут присутствовать участки различного строения [9]. 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 Df, 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 [4, 8]. Вторым параметром является отношение интенсивности флуоресценции препарата в опухоли к таковому в здоровой ткани, известное в литературе как «индекс флюоресценции», «индекс флюоресцентной контрастности», «индекс контрастности» или просто «флюоресцентная контрастность»; он отражает селективность накопления ФС опухолью [1, 4, 8]. 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 выше перечисленным 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 Df 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 [4]. 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 [2], для базальноклеточного рака кожи расположен в широком диапазоне от 1,3 до 20 [3-5], для плоскоклеточного рака кожи – от 2,3 до 3,6 через 3 часа после введения ФС [3], 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 [6], для рака шейки матки от 3,1 до 3,3 [7], для опухолей пищевода показатель индекса флуоресценции составляет 1,4, для опухолей верхних дыхательных путей и центрального рака легкого он варьирует от 5 до 20 [4]. Сводные данные показателя индекса контрастности для различных нозологий представлены в **таблице 1.**

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 [4, 10, 11].

Возвращаясь к холангиоцеллюлярному раку, нам удалось найти единственную работу наших соотечествен-

Таблица 1. **Показатели индекса контрастности для различных заболеваний**

| Авторы, год | Нозология | Индекс флюоресцентной контрастности | ФС | Время после введения ФС, ч |
|---|---|---|---|---|
| С. А. Горяйнов с соавт. [2], 2014 | Глиобластома человека | 9 - 54 | Аласенс (5-АЛК) | 4 |
| Ярославцева-Исаева Е.В с соавт. [3], 2018 | Базалиома | 1,3 – 9,5 | Фотодитазин | 3 |
| | | 6,9 – 8,0 | Фотолон | 3 |
| | Плоскоклеточный рак | 2,3 – 3,6 | Фотолон | 3 |
| Чиссов В.И. с соавт. [4], 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 А.Е. [7], 2011 | Рак шейки матки | 3,1 – 3,3 | Флюренат, Аласенс (5- | 1 – 5 |
| Русаков И.Г. с соавт. [6], 2015 | Рак мочевого пузыря | 2 – 35 | Аласенс (5-АЛК) | 1,5 – 2 |

ников, посвященную флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии опухоли Клацкина, в которой через 3-5 и 24 часа после введения различных ФС перед сеансом ФДТ проводилась холангиоскопия с флуоресцентной диагностикой [12]. Авторы отмечают наличие накопления ФС в зоне опухолевой стриктуры без его количественной оценки. В остальных работах эндобилиарная ФДТ проводилась без какой-либо флуоресцентной диагностики, а фотовоздействие производили в сроки от 4 до 96 часов в зависимости от вида ФС, базируясь на результатах преклинических работ.

*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 позиционирования и рассеяния.

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). 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 [13]. 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 [14, 15]. 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 [16]. 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. Одним из требований, предъявляемых к цилиндрическим диффузорам, является равномерность их излучения, которая достигается путем конусовидного сужения оптической оболочки по всей длине рассеивающей части световода [17]. По данным различных производителей неравномерность излучения по всей длине диффузора не превышает 20% [17, 18].

Кроме того, такие диффузоры обладают достаточной гибкостью, что также облегчает их позиционирование в сложных участках. Интересным представляется использование баллонных катетеров, заполненных специальными субстанциями, которые дополнительно растягивают билиарную стриктуру, обнажая большую площадь для лазерного воздействия [12].

Внутрипротоковое позиционирование световода требует отдельного методологического решения. В идеале оптическое волокно не должно выходить за пределы защитного устройства, но его подведение к опухоли через инструментальный канал холангиоскопа [19] или стандартный сосудистный интродьюсер [12], наиболее часто применяемое в клинической практике, 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 (около 5-6 мм). Еще один предложенный способ – использование в качестве средства доставки света устройства с соединенным по типу «двустволки» световодом и микрокатетером [20] технически сложен; инструментарий дорог в изготовлении и имеет принципиально непреодолимый недостаток в виде выпадения из облучения сектора желчного протока.

Одним из ключевых недостатков как световодов, так и средств доставки является их рентгенонегативность, 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 [12] либо использованием диффузоров или интродьюсеров с рентгеноконтрастными метками [20].

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 (при недостаточной длине диффузора), либо монопозиционном (при длине диффузора, соответствующей границам поражения) режимах. Необходимо отметить, что временной диапазон для проведения эндобилиарной ФДТ ограничен. Это обусловлено несколькими факторами: периодом 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 фотовоздействие с меньшей удельной мощностью.

В завершение следует отметить, что установка оптического волокна в зону опухолевого поражения может осуществляться антеградным (чрескожным чреспеченочным) или ретроградным (транспапиллярным) доступом, аналогично методу билиарного дренирования. Lee T.Y. и соавт., 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 [19]. Определение способа доставки света логичным образом исходит из предпочтений конкретной клиники в отношении метода билиарного дренирования и накопленного специалистами опыта таких вмешательств. При этом стоит отметить, что адекватная транспапиллярная декомпрессия при проксимальных билиарных блоках технически осуществима лишь в 30-40% случаев [21, 22].

*Параметры лазерного облучения: режимы и дозы воздействия*

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 [1, 23, 24].

Дозиметрия при ФДТ в отличие, например, от родственной ей лучевой терапии является менее разработанной [25, 26]. 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/см$^2$) [27]. 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, 19, 28-33]. 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 гилюсной холангиокарциномы облучение проходит по веерообразно расходящимся холангиостомическим каналам. Доза выражается в Дж/см$^2$, где площадь облучения рассчитывается как сумма площадей боковых поверхностей цилиндров (наиболее приближенных по форме к желчным протокам геометрических фигур) [27]; однако, вопрос наложения световых полей и особенностей расчета дозы в области конфлюенса в доступной нам литературе не рассматривался.

Кроме дозы важными световыми характеристиками являются также мощность и режим излучения, варь-

ируя которые можно получать различные биологические эффекты [23, 24, 34-36]. 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 [36, 37]. Подбор длительности и соотношения импульсов и пауз также является отдельным объектом исследований [38].

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 [39]. В литературе встречаются отдельные сообщения о модулировании режимов ФДТ по температуре тканей, пульсу и дыханию, однако серьезных сравнительных работ проведено не было [40, 41].

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 [42]. 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 [43].

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 явление может играть существенную роль как в собственно торможении роста опухоли, так и в облегчении оттока желчи по патологически измененным билиарным путям [44-46].

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/см$^2$ [30-32, 47-50]. Сравнительных исследований по влиянию параметров фотовоздействия в доступной литературе нами обнаружено не было.

*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 [12, 20-23, 25, 29-32]. 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 [30-32]. При этом гепатотоксичности даже у выраженно желтушных пациентов отмечено не было, что свидетельствует о безопасности вмешательства. Вопросы периоперационного лекарственного сопровождения в большинстве источников также подробно не освещаются: рекомендации по обезболиванию и седации пациентов встречаются лишь в единичных работах [53], несколько больше внимания уделяется антибиотикопрофилактике инфекционных осложнений в пред- и послеоперационном периодах [31, 51, 53].

Таким образом, 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.

*Программы эндобилиарной ФДТ: паллиативная, адъювантная, неоадъвантная*

На начальных этапах эндобилиарная ФДТ выполнялась больным опухолью Клацкина, которым сложно было предложить другой эффективный 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 [29-32]. 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 адъювантной программам [54-56]. 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 [57]. И хотя работы, посвященные нео- и адъювантной ФДТ, немногочисленны, они содержат весьма любопытную информацию [54, 55].

В 2015 году Wagner A. и соавт., опубликовали отдаленные результаты неоадъювантной 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 неоадъювантной ФДТ и исторического контроля, которую составили 35 больных опухолью Клацкина после R0 резекций, соответственно [55]. 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. и соавт., провели адъювантную эндобилиарную ФДТ 8 пациентам, ранее перенесшим нерадикальное хирургическое лечение по поводу билиарных раков различных локализаций с вовлечением конфлюенса желчных протоков [56]. 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.

**Оценка результатов фотодинамической терапии в клинической практике**

*Непосредственные результаты*

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, чаще всего использующие в качестве ФС гематопорфирины, длительное время элиминирующиеся из организма; отечественные исследовали обычно применяют хлорины, для которых фототоксичность нехарактерна [1, 3, 4, 12, 29-32, 58-60]. 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%) [31, 51, 53, 58, 59]. В отдельных случаях тяжелых форм холангита и сепсиса может быть летальный исход [58, 59]. В большинстве исследований авторы сообщают, что частота неспецифических осложнений при ФДТ достоверно не различаются по сравнению с рутинными внутрипротоковыми процедурами [29, 31, 48, 49, 51].

*Оценка объективного ответа*

Визуализационная оценка объективного ответа, как и, в целом, визуализация гилюсной холангиокарциномй 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 зарубежные исследователи вообще отказываются от оценки объективного ответа ФДТ при базисном – инфильтративно-перидуктальном – варианте гилюсной холангиокарциномы, и используют для оценки эффективности терапии лишь показатели выживаемости [47, 49-51]. Связано это скорее с вопросами организации здравоохранения: во многих странах в стандарты обследования больных опухолями брюшной полости заложена компьютерная томография, которой в отношении мягких тканей недостаточно для оценки инфильтрации структур глиссонова футляра [60, 61].

Таким образом, инфильтративно-перидуктальная гилюсная холангиокарцицинома рассматривает как опухоль 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 [29-32, 48, 52, 62]. Работы эти немногочисленны, носят поисковый характер; предложенные в них критерии чаще качественные, операторозависимые, однако они заслуживают внимания как пионерские. В частности, Wagner A. и соавт. продемонстрировали серию наблюдений реканализации сегментарных, долевых желчных протоков и проксимального отдела гепатикохоледоха на холангиографических изображениях после эндобилиарной ФДТ [52]. Shim C.S. и соавт. в своей работе показали достоверное уменьшение толщины перидуктального опухолевого инфильтрата, оцененную при помощи эндосонографии, которая составляла 8,7±3,7 мм перед ФДТ и 5,8 ± 2,0 мм через 3 месяца после ФДТ [30]. Wiedmann M. и соавт. отметили тумороцидное действие ФДТ на глубине до 4 мм по данным

Таблица 2. **Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ гилюсной холангиокарциномы**

| Исследование/год | Медиана выживаемости в группе | Медиана выживаемости в группе |
|---|---|---|
| Ortner M.E. и соавт., 2003 [29] | 493 дней (n=20) | 98 дней (n=19) |
| Cheon Y.K. и соавт., 2004 [47] | 558 дней (n=27) | 288 дней (n=20) |
| Zoepf T. и соавт., 2005 [31] | 21 месяц (n=16) | 7 месяцев (n=16) |
| Witzigmann H. и соавт., 2006 [32] | 12 месяцев (n=68) | 6,4 месяцев (n=56) |
| Lee T.Y. и соавт., 2012 [49] | 356 ± 213 дней (n=18) | 230 ± 73 дней (n=15) |

морфологического исследования операционного материала после резекции печени и желчных протоков [54].

*Качество жизни*

Одним из основных критериев оценки паллиативной терапии является качество жизни пациентов. У большинства больных гилюсной холангиокарциномой оно определяется выраженностью желтухи и холангита, временем до обтурации билиарных эндопротезов и системной воспалительной реакцией [29, 31, 47-49, 52].

Независимыми исследовательскими коллективами было показано, что эндобилиарная ФДТ приводит к достоверному увеличению времени проходимости билиарных стентов (в 1,2-1,4 раз или на 13-38%) [49, 63]. Кроме того, в результате реканализирующего и антибактериального действия ФДТ снижается частота обострений холангита, уменьшается уровень билирубина и CA19-9 (до 2-3 раз) в сыворотке крови в течение 3 месяцев более чем у 50% пациентов [29-32, 48, 49, 58, 59]. 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 [29, 35, 48]. Показано, что интерлейкин-6 снижается в 2-4 раза вплоть до неопределяемых значений у части пациентов после эндобилиарной ФДТ [64, 65].

*Отдаленные результаты эндобилиарной ФДТ*

Изначально внутрипротоковая ФДТ не рассматривалась как радикальный метод противоопухолевого лечения, поэтому сравнительные клинические исследования эффективности метода проводились с группами паллиативного дренирования [29, 31]. В начале 2000-х 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 ретроградном или чрескожном антеградном варианте [29, 31]. Эти исследования можно считать пусковым моментом активного внедрения эндобилиарной ФДТ в клиническую практику. К настоящему моменту опубликовано множество исследований, посвященных результатам ФДТ опухоли Клацкина [29-32, 47-52, 58, 59]. Медиана выживаемости пациентов, которым выполнялась внутрипротоковая ФДТ, существенно превышает таковую при паллиативных дренирующих вариантах лечения и составляет до 21 месяца **(табл. 2)**. Кроме того, Witzigmann H. и соавт., провели сравнение общей выживаемости пациентов, которым было проведено нерадикальное (R1,R2) хирургическое лечение и пациентов, которым была проведена паллиативная фотодинамическая терапия+билиарное стентирование [32]. 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.

## Заключение

Эндобилиарная ФДТ – локорегионарный метод лечения, эффективность которого у больных гилюсной холангиокарциномой определяется собственно противоопухолевым, антибактериальным и антифибротическим действием. Помимо этого, ФДТ обладает потенциальной возможностью индуцировать элементы общего противоопухолевого иммунного ответа.

Увеличение продолжительности жизни пациентов, перенесших билиарную декомпрессию с последующей внутрипротоковой ФДТ, было неоднократно продемонстрировано независимыми коллективами исследователей. Относительная доступность ФС, источников и средств доставки света отечественного производства обусловливает возможность масштабирования технологии в отделениях интервенционного, эндоскопического и хирургического профиля, владеющих навыками стандартных эндобилиарных вмешательств. В настоящее время методика переживает фазу становления, характеризующуюся накоплением информации и первыми попытками ее анализа.

Вопросы показаний и противопоказаний к эндобилиарной ФДТ, персонализированной оценки накопления ФС гетерогенными по структуре опухолями, разработки оборудования, выбора доступа и техники выполнения вмешательства, световой дозиметрии на геомет-

рически сложных поверхностях, периоперационного ведения пациентов, профилактики осложнений, оценки объективного ответа и отдаленных результатов составляют обширное поле исследовательской деятельности на ближайшие годы. ■

Финансирование исследования и конфликт интересов.
Исследование не финансировалось какими-либо источниками.
Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

## Список литературы

1. Akopov A.L., Rusanov A.A., Papayan G.V., Kazakov N.V. Gerasin A.V., Urtenova M.A. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017 Sep; 19: 7377.

2. Горяйнов С.А. с соавт. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия при повторных операциях по поводу глиом головного мозга *«Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко»*. 2014;78(2): 22-31.

3. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н., Спиченкова И.С., Сокол Н.И. Флуоресцентная диагностика злокачественных новообразований кожи с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда Biomedical Photonics. 2018; 7(1): 13-20.

4. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова Н.Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дерматоскопия, спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций. *Российский биотерапевтический журнал.* 200; 5(4): 42-56.

5. Лихванцева В.Г., Осипова Е.А., Лощенов В.Б., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. Способ дифференциальной диагностики новообразований кожи век. Патент РФ № RU 2350262 C2. 2009.

6. Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Biomedical photonics*. 2015; 3: 29-35.

7. Зыков А.Е. Лазерная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва 2011: 21.

8. Денисова Е.Д., Аполихина И.А., Булгакова Н.Н. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия остроконечных кондилом вульвы. *Акушерство и Гинекология.* 2011; 8: 112-116.

9. Silvia Affo, Le-Xing Yu, Robert F Schwabe. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver Cancer. *Ann Rev Pathol.* 2017 Jan 24; 12: 153-186.

10. Namikawa T., Yatabe T., Inoue K., Shuin T., Hanazaki K. Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7; 21(29): 8769-8775.

11. Kishi K., Fujiwara Y., Yano M., Motoori M., Sugimura K., Takahashi H., Ohue M., Sakon M. Usefulness of diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic diagnosis for the detection of peritoneal micrometastasis in advanced gastric cancer after chemotherapy. *Surg Today.* 2016 Dec; 46 (12): 1427-1434.

12. Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Левкин В.В., Охотникова Н.Л., Волков В.В., Макаров В.И., Лощенов В.Б. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 15-24.

13. Goldman L. The biomedical laser: technology and clinical application. N.Y: Springer-Verlag, 1981; 342.

14. Иванов А.В. Волоконная оптика. М.: Компания Сайрус системс, 1999; 342.

15. Исаев С.К. Физика волоконно-оптических устройств. М.: МГУ, 1986; 219.

16. Gower J. Optical Communication Systems: Trans. from English. M .: Radio and communication, 1989; 504.

17. Thielen Patrick Woodtli Alain Light diffusing device for photodynamic treatment of organs United States Patent 6315775 Medlight S.A. (Ecublens, CH) 11/13/2001.

18. Коробейников А.Г., Гатчин Ю.А., Дукельский К.В., Тер-Нерсесянц Е.В. Технологические методы снижения уровня оптических потерь в микроструктурированных волоконных световодах Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics 2014;1 (89).

19. Lee Tae Yoon , Cheon Young Koog, Shim Chan Sup. Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous Cholangioscopic Versus Peroral Transpapillary Approach. *Photomed Laser Surg.* 2016 Apr; 34(4):150-6.

20. Францев Д.Ю., Шориков М.А., Лаптева М.Г Методические аспекты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гилюсной холангиокарциномой Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии Материалы XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. Под редакцией

В.А. Вишневского, С.Ф. Багненко, Ю.А. Степановой . 2017; 260-261.

21. Tang Z., Yang Y., Meng W., Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct; 96(43):e8372.

22. Moole H., Dharmapuri S., Duvvuri A., Dharmapuri S., Boddireddy R., Moole V., Yedama P., Bondalapati N., Uppu A., Yerasi C. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. Can. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4726078.

23. Cheon Y.K., Kim Y.S., Cho Y.D. и соавт. Experimental interstitial photodynamic therapy of the Morris 7777 hepatoma in the rat. *Korean J Med.* 2004; 66: 397-403.

24. Douillard S., Lhommeau I., Olivier D., Patrice T. In vitro evaluation of Radachlorin sensitizer for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 2010; 98: 128-137.

25. Matthew J. Weiss, David Cosgrove, Joseph M. Herman, Neda Rastegar, Ihab Kamel, Timothy M. Pawlik. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2014; 399: 679-692.

26. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А. Лучевая терапия: учебник. 2010; 2: 192.

27. Berns Мэ.W. Laser photoradiation therapy of cancer: possible role of hyperthermia. *Lasers Surg. Med.* 1984; 4: 87-92.

28. Маркичев Н.А., Елисеенко В.И., Алексеев Ю.В., Армичев А.А. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда. *Лазерная медицина.* 2005; 9 (1).

29. Ortner M.E., Caca K., Berr F., Liebetruth J., Mansmann U., Huster D., Voderholzer W., Schachschal G., Mossner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003 Nov; 125(5): 1355-63.

30. Shim C.S., Cheon Y.K., Cha S.W., Bhandari S., Moon J.H., Cho Y.D., Kim Y.S., Lee L.S., Lee M.S., Kim B.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. *Endoscopy.* 2005 May; 37(5): 425-33.

31. Zoepf T., Jakobs R., Arnold J.C., Apel D., Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2426-2430[PMID: 16279895.

32. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., Caca K., Uhlmann D., Schoppmeyer K., Tannapfel A., Wittekind C., Mossner J., Hauss J., Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg.* 2006; 244: 230-239.

33. Блознелите Э.Л., Пономарев И.В. Эффективность фотодинамической терапии опухолей различной гистологической структуры. *Российский онкологический журнал.* 1997; 4:.18-21.

34. Смирнова З. С., Кубасова И.Ю., Борисова Л.М., Халанстй А. С, Меерович Г.А., Барышников А.Ю., Коган Е.А., Лукьянец Е.А., Ворожцов Г.И. Фотодинамическая терапия опухолей мозга крыс с использованием фотосенса. *Российский биотерапевтический журнал.* 2005; 4(3): 52-57.

35. Wan J., Wu W., Che Y., Kang N., Zhang R. Low dose photodynamic-therapy induce immune escape of tumor cells in a HIF-1 a dependent manner through PI3K/Akt pathway. Int Immunopharmacol. 2015 Sep;28(1):44-51.

36. Филатов В. В. Исследование эффективности различных режимов лазерного излучения на живые клетки при фотодинамическом воздействии. Электронное научно-техническое издание «*Наука и образование*». 2011; 10: 1-4.

37. Klimenko V.V., Knyazev N.A., Moiseenko F.V., Rusanov A.A., Bogdanov A.A., Dubina M.V. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Mar; 13: 101-107.

38. Жорина Л.В., Змиевской Г.Н., Семчук И.П., Филатов В.В. Исследование влияния временных параметров лазерного излучения на характеристики фотодинамической терапии. *Медицинская техника.* 2012;6 (276): 32-36.

39. Pe M.B., Ikeda H., Inokuchi T. Tumour destruction and proliferation kinetics following periodic, low power light, haematoporphyrin oligomers mediated photodynamic therapy in the mouse tongue. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994 May; 30B(3): 174-178.

40. Willey A., Anderson R.R., Sakamoto F.H. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study. *Dermatol Surg.* 2015 Nov; 41(11):1290-1295.

41. Борисов В.А., Загускин С.Л. Биоуправляемая фотодинамическая терапия и реабилитация онкологических пациентов. *Журнал Онкохирургия.* 2009; 1(2): 87.

42. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 1776(1): 86-107. doi:10.1016/j.bbcan. 2007.07.001.

43. Plaetzer K., Kiesslich T., Krammer B., Hammerl P. Characterization of the cell death modes and the associated changes in cellular energy supply in response to AlPcS4-PDT. *Photochem Photobiol Sci.* 2002 Mar; 1(3): 172-177.

44. Cavin S., Wang X., Zellweger M., Gonzalez M., Bensimon M., Wagnrnres G., Krueger T., Ris H.B., Gronchi F., Perentes J.Y. Interstitial fluid pressure: A novel biomarker to monitor photo-induced drug uptake in tumor and normal tissues. *Lasers Surg Med.* 2017 Oct; 49(8): 773-780.

45. Perentes J.Y., Wang Y., Wang X., Abdelnour E., Gon-

zalez M., Decosterd L., Wagnieres G., van den Bergh H., Peters S., Ris H.B., Krueger T. Low-Dose Vascular Photodynamic Therapy Decreases Tumor Interstitial Fluid Pressure, which Promotes Liposomal Doxorubicin Distribution in a Murine Sarcoma Metastasis Model. *TranslOncol.* 2014 May 13.

46. Ariffin A.B., Forde P.F., Jahangeer S., Soden D.M., Hinchion J. Releasing pressure in tumors: what do we know so far and where do we go from here? A review. *Cancer Res.* 2014 May 15; 74(10):2655-2662.

47. Cheon Y.K., Cho Y.D., Baek S.H., Cha S.W., Moon J.H., Kim Y.S., Lee J.S., Lee M.S., Shim C.S., Kim B.S. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. *Korean J Gastroenterol* 2004; 44: 280-287.

48. Wiedmann M., Berr F., Schiefke I., Witzigmann H., Kohlhaw K., Mossner J., Caca K. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of aprospective phase II study. *GastrointestEndosc*. 2004; 60: 68-75.

49. Lee T.Y. Cheon Y.K., Shim C.S., Cho Y.D. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 5589-5594.

50. Dumoulin F.L., Gerhardt T., Fuchs S., Scheurlen C., Neubrand M., Layer G., Sauerbruch T. Phase II study of photodynamic therapyand metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 860-867.

51. Prasad G.A., Wang K.K., Baron T.H., Buttar N.S., Wongkeesong L.M., Roberts L.R., LeRoy A.J., Lutzke L.S., Borkenhagen L.S. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 743-748.

52. Wagner A., Kiesslich T., Neureiter D., Friesenbichler P., Puespoek A., Denzer U.W., Wolkersdorfer G.W., Emmanuel K., Lohse A.W., Berr F. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem PhotobiolSc.* i2013; 12: 1065-1073.

53. Pereira S.P., Aithal G.P., Ragunath K., Devlin J., Owen F., Meadows H. Safety and long term efficacy of porfimer sodium photodynamic therapy in locally advanced biliary tract carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2012 Dec; 9(4): 287-292.

54. Wiedmann M., Caca K., Berr F., и соавт. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer.* 2003; 97:2783-2790.

55. Wagner A., Wiedmann M., Tannapfel A., Mayr C., Kiesslich T., Wolkersdorfer G.W., Berr F., Hauss J., Witzigmann F... Neoadjuvant Down-Sizing of Hilar Cholangiocarcinoma with Photodynamic Therapy-Long-Term Outcome of a Phase II Pilot Study. Int J Mol Sci. 2015 Nov 6; 16(11): 26619-26628. doi: 10.3390/ijms161125978.

56. Nanashima A., Yamaguchi H., Shibasaki S., Ide N., Sawai T., Tsuji T., Hidaka S., Sumida Y., Nakagoe T., Nagayasu T. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery:a preliminary study. J *Gastroenterol. 2004 Nov; 39( 11): 1095-1101.*

57. Ерохов С.В. Выбор метода лечения больных раком проксимального отдела внепеченочных желчных протоков. Автореферат дисс. на соискание ученой степени к. м. н. Москва. 2007; 27.

58. Yi Lu., Lei Liu., Jia-chuan Wu, Li-ke Bie , Biao Gong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2015; 38 (6): 718-724.

59. Moole H., Tathireddy H., Dharmapuri S., Moole V., Boddireddy R., Yedama P., Dharmapuri S., Uppu A., Bondalapati N., Duvvuri A. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 21; 23(7): 1278-1288.

60. Akamatsu N., Sugawara Y. Osada H., Okada T., Itoyama S., Komagome M., Shin N., Cho N., Ishida T., Ozawa F., Hashimoto D. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for hilar cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr; 25(4): 731-737.

61. Nagakawa Y Kasuya K., Bunso K., Hosokawa Y Kuwabara H., Nakagima T., Osakabe H., Tsuchiya T., Itoi T., Tsuchida A. Usefulness of multi-3-dimensional computed tomograms fused with multiplanar reconstruction images and peroral cholangioscopy findings in hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Apr; 21(4): 256-262.

62. Ortner M.A., Liebetruth J., Schreiber S., Hanft M., Wruck U., Fusco V., MUler J.M., Hortnagl H., Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 1998 Mar; 114(3):536-542.

63. Cheon Y.K., Lee T.Y., Lee S.M., Yoon J.Y. Shim C.S. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2012 Mar; 14(3): 185-193.

64. Cheon Y.K., Cho Y.D., Moon J.H., Jang J.Y., Kim Y.S., Kim Y.S., Lee M.S., Lee J.S., Shim C.S. Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct; 102(10): 2164-2170.

65. Goydos J.S., Brumfield A.M., Frezza E., Booth A., Lotze M.T., Carty S.E. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg.* 1998 Mar; 227(3): 398-404.

66. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. 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). *Ann Intern Med* 1998; 128:

## References


1. Akopov AL, Rusanov AA, Papayan GV, Kazakov NV, Gerasin AV, Urtenova MA. Endobronchial photodynamic therapy under fluorescence control: Photodynamic theranostics. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2017 Sep; 19: 7377.

2. Goryainov SA. et al. Intraoperative fluorescence diagnostics and laser spectroscopy with repeated operations for brain gliomas. *Questions of Neurosurgery named after NN Burdenko.* 2014; 78 (2): 22-31 [In Russ].

3. Yaroslavtseva-Isaeva EV, Kaplan MA, Kapinus VN, Spichenkova IS, Sokol N.I. Fluorescent diagnosis of malignant tumors of the skin with photosensitizers of chlorin series. *Biomedical Photonics.* 2018; 7(1): 13-20 [In Russ].

4. Chissov VI, Sokolov VV, Bulgakova NN, Filonenko EV. Fluorescent endoscopy, dermatoscopy, spectrophotometry in the diagnosis of malignant tumors of main localizations. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2003; 5(4): 42-56 [In Russ].

5. Likhvantseva VG, Osipova EA, Loschenov VB, Kuzmin SG, Vorozhtsov GN. The method of differential diagnosis of eyelid skin. Patent RF № RU 2350262 C2. 2009. [In Russ].

6. Rusakov IG, Teplov AA, Ulyanov RV, Filonenko EV. Fluorescent cystoscopy in patients with non-muscular-invasive bladder cancer. *Biomedical photonics.* 2015; 3: 29-35 [In Russ].

7. Zykov AE. Laser fluorescence diagnostics and photodynamic therapy for cervical disease. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences , Moscow 2011; 21 [In Russ].

8. Denisova ED, Apolikhina IA, Bulgakova NN. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of genital warts. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; 8: 112-116 [In Russ].

9. Silvia Affo, Le-Xing Yu, Robert F Schwabe. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts and Fibrosis in Liver *Cancer. Ann Rev Pathol.* 2017 Jan 24; 12: 153-186.

10. Namikawa T, Yatabe T, Inoue K, Shuin T, Hanazaki K. Clinical applications of 5-aminolevulinic acid-mediated fluorescence for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7; 21(29): 8769-8775.

11. Kishi K, Fujiwara Y Yano M, Motoori M, Sugimura K, Takahashi H, Ohue M, Sakon M (2016) Usefulness of diagnostic laparoscopy with 5-aminolevulinic acid (ALA)-mediated photodynamic diagnosis for the detection of peritoneal micrometastasis in advanced gastric cancer after chemotherapy. Surg Today. 2016 Dec;46 (12): 1427-1434.

12. Shiryayev AA, Musaev GKh, Loschenov MV, Borodkin AV, Levkin VV, Okhotnikova NL, Volkov VV, Makarov VI, Loschenov VB. Fluorescent diagnosis and photodynamic therapy in combined treatment of cholangiocellular cancer. *Biomedical Photonics.* 2016; 5(4): 15-24 [In Russ].

13. Goldman L. The biomedical laser: technology and clinical application. N.Y: Springer-Verlag, 1981; 342.

14. Ivanov AV. Fiber optics. M .: Cyrus Company Systems, 1999; 342 [In Russ].

15. Isaev SK Physics of fiber-optic devices. M .: MSU, 1986; 219 [In Russ].

16. Gower J. Optical Communication Systems: Trans. from English. M .: Radio and communication, 1989; 504.

17. Thielen Patrick Woodtli Alain Light diffusing device for photodynamic treatment of organs United States Patent 6315775 Medlight S.A. (Ecublens, CH) 11/13/2001.

18. Korobeynikov AG, Gatchin YuA, Dukelsky KV, Ter-Nersesyants E.V. Technological methods for reducing the level of optical losses in microstructured optical fibers. Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics Scientific and *Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics* 2014; 1 (89) [In Russ].

19. Lee Tae Yoon , Cheon Young Koog, Shim Chan Sup. Photodynamic Therapy in Patients with Advanced Hilar Cholangiocarcinoma: Percutaneous Cholangioscopic Versus Peroral Transpapillary Approach. *Photomed Laser Surg.* 2016 Apr;34(4):150-6.

20. Frantsev DYu, Shorikov MA, Lapteva MG. Methodical aspects of percutaneous endobiliary photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma inoperable patients. Actual problems of hepatopancreobiliary surgery. Materials of the XXIV International Congress of the Association of Hepatopancurbatory Surgeons of CIS countries. Edited by VA Vishnevsky, SF Bagnenko, YuA Stepanova. 2017; 260-261 [In Russ].

21. Tang Z, Yang Y Meng W, Li X. Best option for preoperative biliary drainage in Klatskin tumor: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Oct;96(43):e8372.

22. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, Dharmapuri S, Boddireddy R, Moole V, Yedama P, Bondalapati N, Uppu A, Yerasi C. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4726078.

23. Cheon YK, Kim YS, Cho YD, и соавт. Experimental interstitial photodynamic therapy of the Morris 7777 hepatoma in the rat. Korean J Med. 2004; 66: 397-403.

24. Douillard S, Lhommeau I, Olivier D, Patrice T In vitro evaluation of Radachlorin sensitizer for photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 98 (2010) 128-137.

25. Matthew J Weiss; David Cosgrove; Joseph M Herman; Neda Rastegar; Ihab Kamel; Timothy M Pawlik. Multimodal treatment strategies for advanced hilar cholangiocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2014; 399:679-692.

26. Trufanov GE, Asaturyan MA. Radiotherapy: a textbook. 2010; 2: 192 [In Russ].

27. Berns MW. Laser photoradiation therapy of cancer: possible role of hyperthermia. *Lasers Surg.* Med. 1984; 4: 87-92.

28. Markichev NA, Eliseenko VI, Alekseev YuV, Armichev AA. Photodynamic therapy of basal cell skin cancer with the use of a chlorine-type photosensitizer. *Laser Medicine.* 2005; 9 (1) [In Russ].

29. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetruth J, Mansmann U, Huster D, Voderholzer W, Schachschal G, Mossner J, Lochs H Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology.* 2003 Nov; 125(5): 1355-63.

30. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, Bhandari S, Moon JH, Cho YD, Kim YS, Lee LS, Lee MS, Kim BS 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.

31. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann JF. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2426-2430[PMID: 16279895.

32. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, Caca K, Uhlmann D, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Wittekind C, Mossner J, Hauss J, Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg* 2006; 244: 230-239.

33. Bloznelite EL, Ponomarev IV. The effectiveness of photodynamic therapy of tumors of different histological structure. *Russian Oncology Journal.* 1997; 4:18-21 [In Russ].

34. Smirnova ZS, Kubasova IYu, Borisova LM, Khalansti AS, Meerovich GA, Baryshnikov AYu, Kogan EA, Lukyanets EA, Vorozhtsov GI. Photodynamic therapy of rat brain tumors using photosens. *Russian Biotherapeutic Journal.* 2005; 3(4): 52-57 [In Russ].

35. Wan J, Wu W, Che Y Kang N, Zhang R. Low dose photodynamic-therapy induce immune escape of tumor cells in a HIF-1 a dependent manner through PI3K/Akt pathway. Int Immunopharmacol. 2015 Sep;28(1):44-51.

36. Filatov VV. Investigation of the effectiveness of various modes of laser radiation on living cells during photodynamic action. Electronic scientific and technical publication «*Science and Education*» 2011; 10; 1-4 [In Russ].

37. Klimenko VV, Knyazev NA, Moiseenko FV, Rusanov AA, Bogdanov AA, Dubina MV. Pulse mode of laser photodynamic treatment induced cell apoptosis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016 Mar;13:101-107.

38. Zhorina LV, Zmievskaya GN, Semchuk IP, Filatov VV. The study of the influence of temporal parameters of laser radiation on characteristics of photodynamic therapy. *Medical equipment.* 2012;6 (276): 32-36 [In Russ].

39. Pe MB, Ikeda H, Inokuchi T. Tumour destruction and proliferation kinetics following periodic, low power light, haematoporphyrin oligomers mediated photodynamic therapy in the mouse tongue. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994 May; 30B(3): 174-178.

40. Willey A, Anderson RR, Sakamoto FH. Temperature-Modulated Photodynamic Therapy for the Treatment of Actinic Keratosis on the Extremities: A One-Year Follow-up Study. *Dermatol Surg.* 2015 Nov;41(11):1290-1295.

41. Borisov VA, Zaguskin SL. Bio-controlled photodynamic therapy and rehabilitation of oncological patients. *Journal of Oncology.* 2009; 1(2): 87 [In Russ].

42. Buytaert E, Dewaele M, Agostinis P (2007) Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta* 1776(1): 86-107. doi:10.1016/j.bbcan. 2007.07.001.

43. Plaetzer K, Kiesslich T, Krammer B, Hammerl P. Characterization of the cell death modes and the associated changes in cellular energy supply in response to AlPcS4-PDT. Photochem Photobiol Sci. 2002 Mar; 1(3): 172-177.

44. Cavin S, Wang X, Zellweger M, Gonzalez M, Bensimon M, Wagnrnres G, Krueger T, Ris HB, Gronchi F, Perentes JY. Interstitial fluid pressure: A novel biomarker to monitor photo-induced drug uptake in tumor and normal tissues. *Lasers Surg Med.* 2017 Oct; 49(8): 773-780.

45. Perentes JY, Wang Y, Wang X, Abdelnour E, Gonzalez M, Decosterd L, Wagnieres G, van den Bergh H, Peters S, Ris HB, Krueger T. Low-Dose Vascular Photodynamic Therapy Decreases Tumor Interstitial Fluid Pressure, which Promotes Liposomal Doxorubicin Distribution in a Murine Sarcoma Metastasis Model. *TranslOncol.* 2014 May 13.

46. Ariffin AB, Forde PF, Jahangeer S, Soden DM, Hinchion J. Releasing pressure in tumors: what do we know so far and where do we go from here? A review. *Cancer Res.* 2014 May 15;74(10):2655-2662.

47. Cheon YK, Cho YD, Baek SH, Cha SW, Moon JH, Kim YS,Lee JS, Lee MS, Shim CS, Kim BS. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. *Korean J Gastroenterol.* 2004; 44: 280-287.

48. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, Witzigmann H, Kohlhaw K, Mossner J, Caca K. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of aprospective phase II study. *GastrointestEndosc.* 2004; 60: 68-75.

49. Lee TY Cheon YK, Shim CS, Cho YD. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5589-5594.

50. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, Scheurlen C, Neubrand M,Layer G, Sauerbruch T. Phase II study of photodynamic therapyand metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57: 860-867.

51. Prasad GA, Wang KK, Baron TH, Buttar NS, Wongkeesong LM, Roberts LR, LeRoy AJ, Lutzke LS, Borkenhagen LS. Factors associated with increased survival after

photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 743-748.

52. Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, Friesenbichler P, Puespoek A, Denzer UW, Wolkersdorfer GW, Emmanuel K, Lohse AW, Berr F. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem PhotobiolSci.* 2013; 12: 1065-1073.

53. Pereira SP, Aithal GP, Ragunath K, Devlin J, Owen F, Meadows H. Safety and long term efficacy of porfimer sodium photodynamic therapy in locally advanced biliary tract carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2012 Dec; 9(4): 287-292.

54. Wiedmann M, Caca K, Berr F, и соавт. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study. *Cancer*. 2003; 97:2783-2790.

55. Wagner A, Wiedmann M, Tannapfel A, Mayr C, Kiesslich T, Wolkersdorfer GW, Berr F, Hauss J, Witzigmann F. Neoadjuvant Down-Sizing of Hilar Cholangiocarcinoma with Photodynamic Therapy-Long-Term Outcome of a Phase II Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 6; 16(11): 26619-26628. doi: 10.3390/ijms161125978.

56. Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Sawai T, Tsuji T, Hidaka S, Sumida Y Nakagoe T, Nagayasu T. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery:a preliminary study. *J Gastroenterol.* 2004 Nov; 39(11): 1095-1101.

57. Erokhov SV The choice of treatment for patients with cancer of proximal extrahepatic bile ducts. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences abstract Moscow. 2007; 27 P [In Russ].

58. Yi Lu, Lei Liu, Jia-chuan Wu, Li-ke Bie , Biao Gong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2015; 38(6): 718-724.

59. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, Moole V, Boddireddy R, Yedama P, Dharmapuri S, Uppu A, BondalapatiN, Duvvuri A. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Feb 21; 23(7): 1278-1288.

60. Akamatsu N, Sugawara Y Osada H, Okada T, Itoyama S, Komagome M, Shin N, Cho N, Ishida T, Ozawa F, Hashimoto D. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010 Apr; 25(4): 731-737.

61. Nagakawa Y Kasuya K, Bunso K, Hosokawa Y Kuwabara H, Nakagima T, Osakabe H, Tsuchiya T, Itoi T, Tsuchida A. Usefulness of multi-3-dimensional computed tomograms fused with multiplanar reconstruction images and peroral cholangioscopy findings in hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Apr; 21(4): 256-262.

62. Ortner MA, Liebetruth J, Schreiber S, Hanft M, Wruck U, Fusco V, MUler JM, Hortnagl H, Lochs H Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology.* 1998 Mar; 114(3):536-542.

63. Cheon YK, Lee TY Lee SM, Yoon JY Shim CS. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2012 Mar; 14(3): 185-193.

64. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, Jang JY Kim YS, Kim YS, Lee MS, Lee JS, Shim CS Diagnostic utility of interleukin-6 (IL-6) for primary bile duct cancer and changes in serum IL-6 levels following photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct; 102(10): 2164-2170.

65. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg.* 1998 Mar; 227(3): 398-404.

66. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. 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). *Ann Intern Med.* 1998; 128: 127-137.