

## ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Ширяев А.А.<sup>1</sup>, Мусаев Г.Х.<sup>1</sup>, Левкин В.В.<sup>1</sup>, Решетов И.В.<sup>1</sup>, Лощенов М.В.<sup>2</sup>,  
Бородкин А.В.<sup>2</sup>, Волков В.В.<sup>2</sup>, Линьков К.Г.<sup>2</sup>, Макаров В.И.<sup>2</sup>,  
Жемерикин Г.А.<sup>1</sup>, Щекотуров И.О.<sup>1</sup>, Рубан М.А.<sup>1</sup>, Лощенов В.Б.<sup>2</sup>

**С**овершенствование диагностики и улучшение результатов лечения больных нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком (ХЦР), осложненным механической желтухой.

**Материалы и методы.** Представлен опыт диагностики и лечения 28 больных (100%) нерезектабельным или функционально неоперабельным холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой. Всем пациентам проводили чрескожное дренирование протоков под контролем УЗИ и рентгеноскопии. После уменьшения желтухи осуществляли видеофлюоресцентную диагностику. Для нее применяли специальный модуль, при помощи которого получено видеофлюоресцентное изображение опухоли желчных протоков и определена степень накопления фотосенсибилизатора в тканях. В качестве фотосенсибилизаторов использовали препараты Фотосенс, Радахлорин и Фотолон. После диагностики выполняли фотодинамическую терапию опухолевой стриктуры. Фотодинамическую терапию проводили с использованием оптиковолоконной системы, при необходимости применяли управляемый баллонный катетер на дистальном сегменте, позволяющий более равномерно провести терапию на всем протяжении стриктуры. С целью восстановления желчеотведения использовали нитиноловые стенты.

**Результаты.** У всех больных получено видеофлюоресцентное изображение опухоли желчных протоков и определена высокая степень накопления фотосенсибилизатора. При этом у 23 пациентов (82%) злокачественное поражение подтверждено морфологически. Эффективность комбинированного лечения при нерезектабельном холангиоцеллюлярном раке оценивали по продолжительности жизни, наибольшая составила 29 месяцев (средняя 14±5 месяцев), но ряд больных находятся на динамическом контроле сроком от 6 до 17 месяцев.

**Заключение.** Использование интервенционных методов лечения больных холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой, позволяет снизить явления печеночной недостаточности и купировать механическую желтуху. Комбинированное использование минимальноинвазивных технологий с флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии позволяет увеличить медиану продолжительности жизни и повысить качество жизни больных.

**Ключевые слова:** печень, желчные протоки, стриктура, холангиоцеллюлярная карцинома, холангиостомия, видеофлюоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, стентирование.

Контактный автор: Ширяев А.А., e-mail: [artemdoc@mail.ru](mailto:artemdoc@mail.ru)

*Для цитирования:* Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Левкин В.В., Решетов И.В., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Волков В.В., Линьков К.Г., Макаров В.И., Жемерикин Г.А., Щекотуров И.О., Рубан М.А., Лощенов В.Б. Интервенционные методы лечения, флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия нерезектабельной холангиокарциномы, осложненной механической желтухой. REJR 2018; 8(4):124-133. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-124-133.

Статья получена: 25.10.18

Статья принята: 11.11.18

## INTERVENTIONAL TREATMENT METHODS, FLUORESCENT DIAGNOSTIC AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF NONRESECTABLE CHOLANGIOCARCINOMA COMPLICATED BY JAUNDICE

Shiryayev A.A.<sup>1</sup>, Musaev G.H.<sup>1</sup>, Levkin V.V.<sup>1</sup>, Reshetov I.V.<sup>1</sup>, Loshenov M.V.<sup>2</sup>, Borodkin A.V.<sup>2</sup>, Volkov V.V.<sup>2</sup>, Linkov K.G.<sup>2</sup>, Makarov V.I.<sup>2</sup>, Jemerikin G.A.<sup>1</sup>, Schekoturov I.O.<sup>1</sup>, Ruban M.A.<sup>1</sup>, Loshenov V.B.<sup>2</sup>

**Purpose.** To improve diagnostics and effectiveness of treatment in patients with unresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice.

**Materials and methods.** A total of 28 patients (100%) with unresectable or functionally inoperable cholangiocarcinomas complicated by obstructive jaundice were diagnosed and treated. All patients underwent percutaneous drainage of the ducts under the ultrasound control and fluoroscopy. After reduction of jaundice video fluorescent diagnostic was performed. There was used a special module for that, by means of which a video fluorescent image of the bile ducts tumor was obtained and the degree of photosensitizer accumulation in the tissues was determined. Following photosensitizers were used: Photosens, Radachlorin (Russia) and Photolon (Belorussia). After the videofluorescence diagnostics photodynamic therapy of tumor stricture was conducted. Photodynamic therapy was performed using a fiber-optic system, if necessary, a controllable balloon catheter on the distal segment was used allowing to conduct therapy throughout the stricture more evenly. For the restoration of biliary evacuation nitinol stents were used.

**Results.** In all patients a videofluorescent image of the bile duct tumor was obtained and a high degree of photosensitizer accumulation was determined. At the same time 23 patients (82%) had a malignant lesion confirmed morphologically. The effectiveness of combined treatment in unresectable cholangiocarcinoma was evaluated by life expectancy, the highest was 29 months (mean 14±5 months), but some of patients were under dynamic control for a period of 6 to 17 months.

**Conclusions.** Usage of interventional treatment methods for patients with cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice improves liver function and decreases jaundice. The combined use of minimally invasive technologies with fluorescent diagnostics and photodynamic therapy allows to increase the median life expectancy and improve the quality of patient's life.

Keywords: liver, bile ducts, stricture, cholangiocarcinoma, videofluorescence diagnostics, photodynamic therapy, stenting

Corresponding author: Shiryayev A.A., e-mail: [artemdoc@mail.ru](mailto:artemdoc@mail.ru)

*For citation: Shiryayev A.A., Musaev G.H., Levkin V.V., Reshetov I.V., Loshenov M.V., Borodkin A.V., Volkov V.V., Linkov K.G., Makarov V.I., Jemerikin G.A., Schekoturov I.O., Ruban M.A., Loshenov V.B. Interventional treatment methods, fluorescent diagnostic and photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by jaundice. REJR 2018; 8(4):124-133. DOI:10.21569/2222-7415-2018-8-4-124-133.*

Received: 25.10.18

Accepted: 11.11.18

**Р**ак желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак (ХЦР)) – редкое заболевание, характеризующееся медленным ростом, поздним метастазированием, но, к сожалению, имеющим плохой прогноз [1, 2]. Основная причина этого – поздняя диагностика. И именно поэтому ХЦР представляет одну из наиболее сложных проблем современной онкологии. Как правило, первым его клиническим симптомом является безболезненная механическая желтуха и чаще всего именно из-

за нее пациент поступает в стационар [1].

К сожалению, появление механической желтухи свидетельствует уже о стадии заболевания, когда радикальное хирургическое лечение, как правило, невозможно [7]. Основополагающим в лечении этих больных является желчеотведение, вариантами которого могут быть антеградная (под контролем УЗИ и рентгеноскопии) или ретроградная эндоскопическая холангиостомия [3-6, 8, 11-13].

По разным данным, радикальное опера-

1 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

2 - A.M. Prokhorov Institute of General Physics. Moscow, Russia.

тивное вмешательство возможно примерно у 20-30% больных ХЦР. Причиной этому является как распространенность процесса, так и наличие сопутствующих заболеваний, нарушение свертывающей системы крови, делающий риск радикальных операций крайне высоким [2-5, 24]. Нередко эти факторы совпадают. В случае проведения хирургического лечения 5-летняя выживаемость составляет, по разным данным, от 20 до 40% [2]. При нерезектабельном ХЦР продолжительность жизни редко превышает 1 год, и эти сроки уменьшаются при развитии механической желтухи [2, 4, 5].

Диагноз ХЦР устанавливается обычно на основании клинично-инструментальных данных (мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и холангиографии).

Морфологическая же верификация диагноза ХЦР представляет значительные трудности, поскольку сложно получить материал для исследования из опухоли желчного протока, либо взятый материал мало информативен [10-12].

Наиболее предпочтительным вариантом чрескожного желчеотведения с точки зрения качества жизни пациента является стентирование желчных протоков [6, 14]. Однако, большой проблемой является прорастание опухолью непокрытого стента или распространение опухолевой инфильтрации за его границы. Это приводит к повторной механической желтухе [6, 9, 23]. В подобной ситуации способы воздействия непосредственно на опухоль с целью стабилизации процесса или хотя бы замедления прогрессирования в настоящее время ограничены.

Принципиально новым направлением в диагностике и лечении злокачественных опухолей является флюоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ). Методы основаны на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в ткани опухоли. При локальном воздействии лазерное излучение определенной длины волны способно вызывать флюоресценцию, которую можно регистрировать с помощью спектрометров или даже визуально, используя специальные высокочувствительные эндоскопы [15, 17, 20]. При облучении ткани, накопившей ФС лазерным излучением с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС, происходит фотохимическая реакция с образованием активных форм кислорода (синглетный кислород) и свободных радикалов, приводящая к цитотоксическому эффекту.

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционной противоопухолевой лучевой и лекарственной терапии высокой избирательностью поражения опухолевой ткани, отсутствием тя-

желых местных и системных осложнений лечения, возможностью повторения лечебной процедуры. Глубина воздействия на опухоль в зависимости от длины волны лазера и используемого фотосенсибилизатора может достигать нескольких миллиметров. Достоинством метода является возможность сочетания в одной процедуре лечения и флюоресцентной диагностики (ФД) опухолевого процесса. Кроме того, в отличие от химиотерапии, механическая желтуха не является противопоказанием для ФД и ФДТ [16].

Эти методы находят широкое применение в диагностике и лечении рака кожи, мочевого пузыря, рака шейки матки, позволяют достичь реканализации при опухолевом стенозе пищевода и др. [15, 17, 19, 20]. Однако работ, посвященных флюоресцентной (спектральной, видео) диагностике и ФДТ холангиоцеллюлярного рака, немного.

#### **Цель.**

Улучшение методов диагностики и лечения нерезектабельного и функционально неоперабельного рака желчных протоков, осложненного механической желтухой с использованием методов желчеотведения в комплексе с флюоресцентной диагностикой (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ).

#### **Материалы и методы.**

Группу составили 28 больных (100%) нерезектабельным холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой. Средний возраст пациентов составил  $69 \pm 11$  лет. Мужчин было 16 (57%), женщин – 12 (43%). Поражение общего печеночного протока выявлено у 8 пациентов (29%). У 16 пациентов (57%) выявлена опухоль ворот печени с поражением конfluence и долевого протоков, при этом у 3 больных (11%) – с переходом опухоли на правый долевого протока, у 2 (7%) – со стриктурой левого долевого протока, у оставшихся 11 пациентов (39%) выявлена стриктура правого и левого долевого протока с полным или частичным их разобщением. У 4-х пациентов холангиокарцинома локализовалась в проксимальном отделе общего желчного протока, у одного из них с переходом на пузырный проток. При этом более чем у половины больных обнаружены метастазы (в печень, регионарные лимфоузлы, легкие). Тяжелое состояние больных обуславливала развившаяся механическая желтуха. Уровень общего билирубина крови составил от 160 до 490 мкмоль/л, при этом прямой билирубин от 98 до 370 мкмоль/л.

Всем больным выполняли ультразвуковое исследование зоны интереса с цветовым доплеровским картированием, МСКТ с внутривенным контрастированием и обработкой DICOM-изображений с построением 3D-моделей печени (рис. 1), при отсутствии убедительных данных

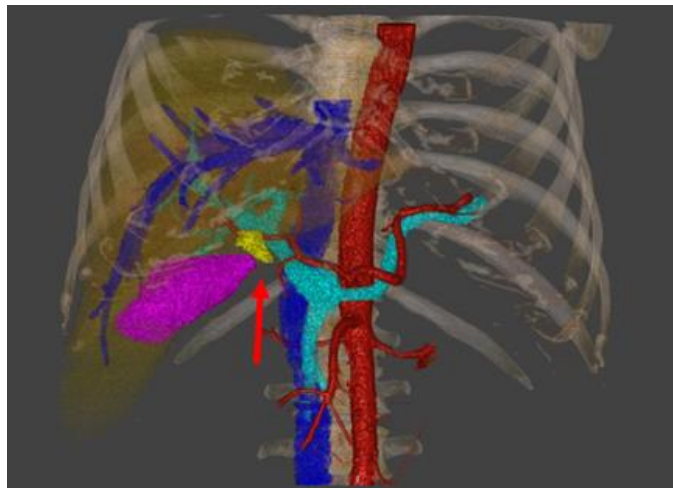


Рис. 1 а (Fig. 1 а)

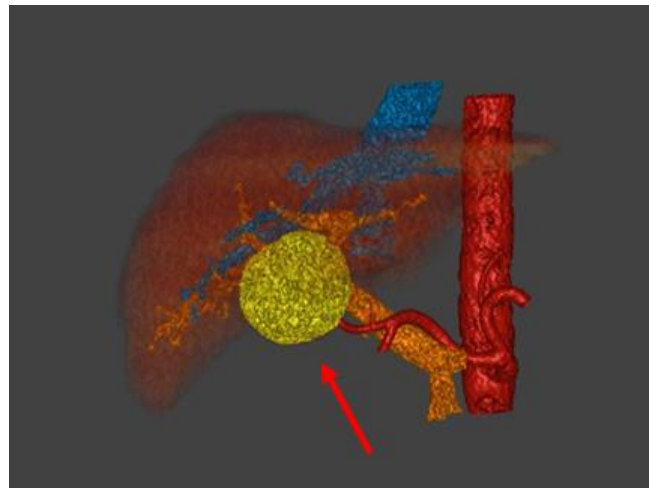


Рис. 1 б (Fig. 1 в)

### Рис. 1. МСКТ, трехмерная реконструкция.

а - опухоль Клатскина II тип по классификации Bismuth-Corlett (стрелка).

б - опухоль ворот IIIA тип по классификации Bismuth-Corlett (стрелка).

### Fig. 1. MSCT, 3D reconstruction.

a - Klatskin tumor, II type of Bismuth-Corlett classification (arrow).

b - liver tumor, IIIA type of Bismuth-Corlett classification (arrow).

за опухолевый процесс или в диагностически сложных случаях МРТ с МР-холангиографией (рис. 2).

Радикальное лечение не проводили вследствие распространенности опухолевого процесса, отдаленных метастазов или функционального состояния больного.

Первым этапом всем больным выполнено желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии. Вариантами желчеотведения были: наружная холангиостома – 11 (39 %) больных, наружно-внутреннее желчеотведение – 17 (61%) пациентов. Вторым этапом проводили флюоресцентную диагностику и фотодинамическую терапию опухолевой стриктуры под контролем рентгеноскопии. Окончательным вариантом желчеотделения у всех больных этой группы стало стентирование желчных протоков.

Для проведения флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии применяли внутривенные фотосенсибилизаторы: Фотосенс (3 пациента (11%)), который вводили за 24 часа до процедуры в дозировке 0.5 мг/кг, Радахлорин (7 больных (25%)) или Фотолон (18 пациентов (64%)) в дозе 1.0 мг/кг внутривенно за 3-5 часов до операции.

Флюоресцентную диагностику осуществляли при помощи видеофлюоресцентного модуля для эндоскопии и минимальноинвазивной хирургии (ООО «Биоспек», рис. 3) и холангиоскопа производства Karl Storz, диаметром 2.8 мм. Модуль вводили в желчные протоки через интрадьюсер диаметром 9 Fr (3 мм). Прово-

дили как визуальный обзор, так и осмотр во флюоресцентном режиме (рис. 4 а, б, в).

Средняя мощность лазерного излучения для флюоресцентной диагностики составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения не превышала 1 Дж/см<sup>2</sup>. Контактную (локальную) спектроскопию выполняли при помощи оптоволоконного спектроанализатора с облучением зоны интереса излучением невысокой интенсивности специфической длины волны (ЛЭСА-01-БИОСПЕК, ООО «Биоспек», длина волны 633 нм). Для этого использовали гибкий оптоволоконный зонд, который проводили через канал интрадьюсера под рентгеноскопическим контролем.

Всем больным предпринималась попытка биопсии из области опухолевой стриктуры при помощи биопсийных щипцов через канал холангиоскопа или по методике браш-биопсии. Полученный материал направляли на морфологическое исследование.

Фотодинамическую терапию выполняли после видеофлюоресцентной диагностики и подтверждения накопления фотосенсибилизатора опухолевой тканью. Использовали оптоволоконную систему с цилиндрическим облучателем на дистальном конце, длиной от 10 до 20 мм (ООО «Биоспек»). Всем больным ФДТ проводили через интрадьюсер, дистальный конец которого фиксировался в области стриктуры под контролем рентгеноскопии. У 11 больных (39%) облучатель проводили через страховочный дренаж диаметром 6F (2 мм). 7 пациентам (25%)



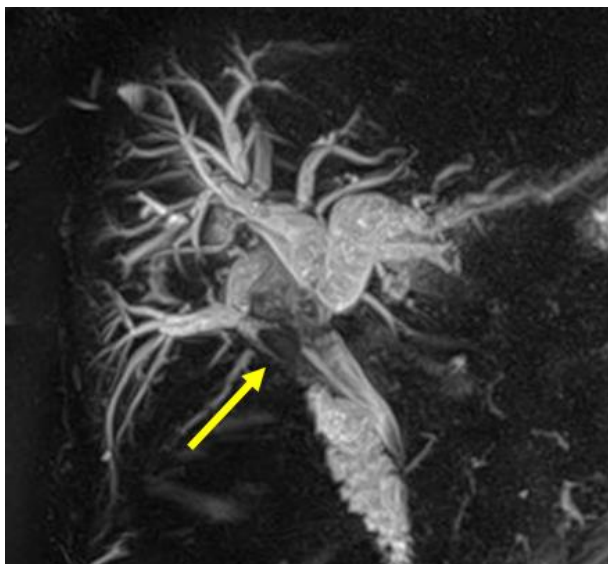


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. MR-холангиография, фронтальная реконструкция.**

Опухоль ворот печени (стрелка).

**Fig. 2. MR-cholangiography, frontal view.**

Tumor of the liver gate (arrow).

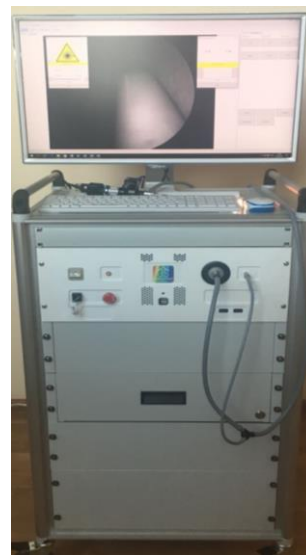


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. Эндовидеофлуоресцентный модуль для минимальноинвазивной хирургии и эндоскопии.**

**Fig. 3. Endovideofluorescence module for minimally invasive surgery and endoscopy.**

ФДТ выполнено через баллонный катетер, разработанный также совместно с ООО «Биоспек». Один его просвет – основной, для проведения манипуляций, второй для дилатации баллона на дистальном конце катетера. В основной канал устанавливали гибкий оптоволоконный световод, при этом цилиндрический облучатель фиксировали в области баллонной части катетера. Расширяли баллон путем введения через второй канал катетера раствора липофундина. Размер баллонной части катетера составляет от 1 до 4 см. Мощность лазерной системы (активной для всех применяемых фотосенсибилизаторов) излучения ЛФТ-675-01-БИОСПЕК с длиной волны  $670 \pm 10$  нм равнялась 1,5 Вт, что позволило достигнуть плотность мощности излучения около 200 мВт/см<sup>2</sup>. Время экспозиции в среднем составило  $12 \pm 2$  минут. Для профилактики фотодерматоза все больные соблюдали световой режим в течение 2-х суток после введения фотосенсибилизаторов хлоринового ряда (радахлорин и фотолон) и 2 недели после использования фотосенса.

В качестве окончательного метода желчеотведения всем больным выполнено эндопротезирование. Саморасширяющийся нитиноловый стент фиксировали в область стриктуры так, чтобы его края отступали от границ стриктуры проксимально и дистально на 1-2 см. В зависимости от локализации опухоли применяли покрытые и непокрытые стенты. Покрытые стенты установили 12 больным (43%). При высоком

блоке с распространением опухоли на конфлюенс и/или долевые протоки стентирование осуществляли непокрытым стентом ( $n = 16$ ). 9 пациентам (32%) установили несколько (2 или 3) стентов с формированием бифуркации долевых протоков (рис. 5).

#### Результаты и обсуждение.

Выбор различных вариантов лечения нерезектабельного ХЦР, к сожалению, ограничен. При лучевой терапии ХЦР большие дозы излучения несут в себе потенциальные риски развития осложнений в виде повреждений окружающих тканей и органов как во время лечения, так и в отдаленном периоде [1]. Использование химиотерапии ограничивается желтухой, печеночной недостаточностью. Кроме того, известно, что химиотерапия в качестве самостоятельного метода лечения ХЦР малоэффективна [1, 18, 21].

В нашем исследовании комбинированное применение методов диагностики и минимальноинвазивного лечения применено 28 пациентам (100%) с нерезектабельной холангиокарциномой, осложненной механической желтухой.

Верифицировать морфологически диагноз холангиоцеллюлярного рака удалось у 23 пациентов (82%) из 28. У 5 больных (18%) с опухолью Клаатскина технически не удалось взять материал. С трудностями биопсии опухоли данной локализации сталкивались и другие авторы [9, 23].

Наружно-внутреннее желчеотведение

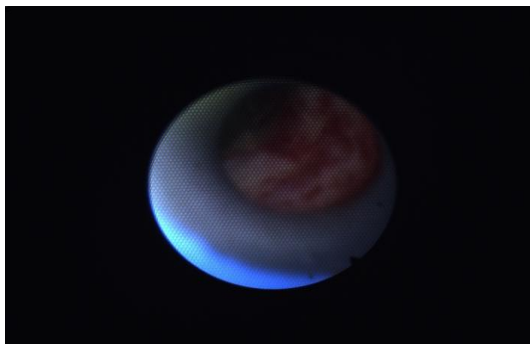


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

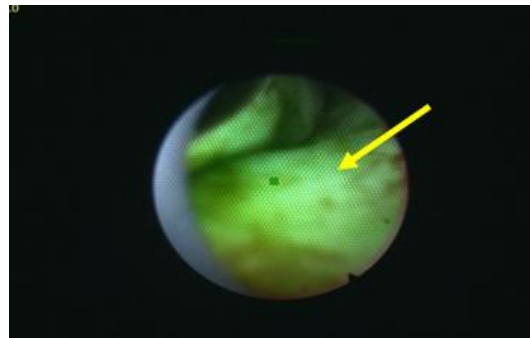


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

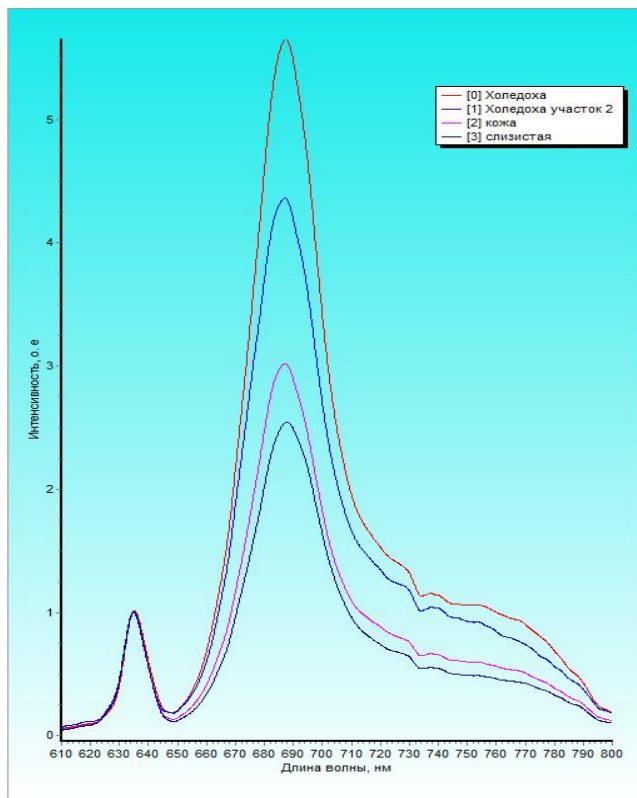


Рис. 4 в (Fig. 4 с)

**Рис. 4. Холангиоскопия.**

- а - изображение до введения фотосенсибилизатора.
- б - видеофлуоресцентное изображение. Опухоль указана стрелкой.
- в - спектры накопления фотосенсибилизатора опухолью и неизмененными тканями.

**Fig. 4. Cholangioscopy.**

- a - Image before injection of photosensitizer.
- b - Video fluorescent image. Tumor is arrow.
- c - Spectra of accumulation of photosensitizer by tumor and unchanged tissues.

выполнено 17 больным (61%) и после проведения ФД и ФДТ – стентирование стриктуры. У 11 пациентов (39%) первым этапом проведено наружное желчеотведение. Из них у 8 пациентов (28%) во время фистулографии выявлен полный блок контрастирования общего печеночного протока с переходом на конфлюенс и

долевые протоки. Многочисленные попытки проведения инструмента за опухолевую стриктуру не увенчались успехом. На третий день после ФДТ при фистулографии у этих пациентов отмечен нитевидный сброс контрастного препарата дистальнее стриктуры, а на пятый день – частичная реканализация просвета желчных

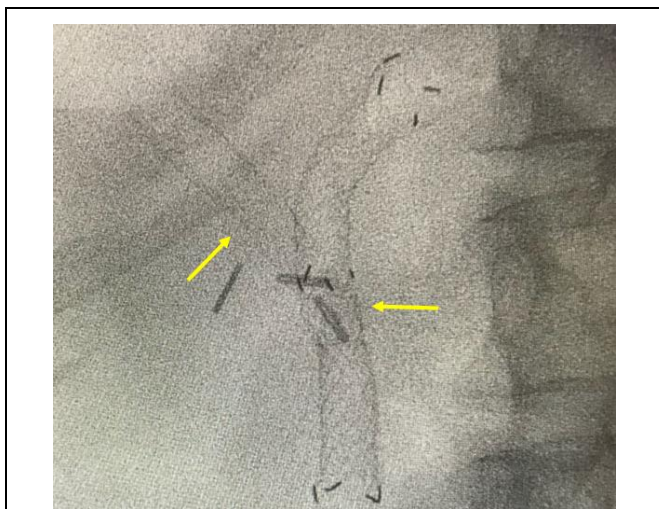


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. Рентгенограмма. Стентирование желчных протоков.**

Стенты, установленные Y-образно с формированием конfluence долевых протоков (стрелки).

**Fig. 5. X-ray. Stenting of the bile ducts.**

Stents installed Y-shaped with the formation of lobar ducts confluence (arrows).

протоков, при которой контрастный препарат свободно поступал в просвет кишечника. Это позволило провести повторный сеанс ФДТ с облучением опухоли на всем протяжении. Лечение закончено стентированием желчных протоков.

Таким образом, у всех пациентов исследуемой группы удалось получить видеофлюоресцентное изображение опухоли в желчных протоках. Измерение уровня накопления фотосенсибилизатора в зоне интереса, дает возможность предположить характер поражения уже на этапе визуализации опухоли. Полученные при внутрипротоковой видеофлюоресцентной диагностике данные сравнивали с результатами локальной флюоресцентной спектроскопии, при которой подтверждали количественное накопление фотосенсибилизатора преимущественно опухолевой тканью по сравнению с нормальными тканями. При этом разница в количестве накопления фотосенсибилизатора опухолью превышала 2 раза и более, чем в неизмененных тканях. Удалось также клинически доказать эффективность фотодинамической терапии при злокачественном поражении желчных протоков, позволяющей добиться реканализации опухоли.

Следует отметить, что использование интрадьюсера, через который оптическая система доставляется в просвет желчных протоков, можно считать оптимальным, поскольку его двухканальное строение позволяет промывать желчные протоки от поступающей в поле зре-

ния желчи, что затрудняет исследование и может дать ложную флюоресценцию.

Для проведения ФДТ используется гибкий оптоволоконный световод с цилиндрическим облучателем на дистальном конце. Для исключения риска его «пригорания» с контактирующими тканями целесообразно использовать баллонный катетер с двухканальным строением. Один канал – основной, используется для установки в катетер световода, второй канал – дополнительный, для расширения дистальной части баллона. Раствор 1% липофундина, используемый для расширения баллонной части катетера, за счет своих рассеивающих свойств, позволяет достичь равномерной мощности светового поля, воздействующего на опухоль. Такая система позволяет проводить ФДТ непрерывно, так как оптоволоконно защищено от возможного «пригорания» и излома.

Стенты устанавливали в зависимости от локализации и протяженности стриктуры. Большинству больных (n = 16, 57%) установлен непокрытый саморасширяющийся нитиноловый стент. У этих больных опухолевая стриктура локализовалась в области конfluence и долевых протоках. Установка покрытого стента в этом случае вызывала риск блокирования стентом сегментарных протоков. Это вынужденная мера, так как известно, что непокрытый стент может быстро обтурироваться опухолью, что требует повторного желчеотведения [9, 22]. Однако ФДТ снижает эти риски, о чем свидетельствуют полученные нами результаты, при которых увеличивается межжелтушный период, продолжительность жизни и снижается риск облитерации стента опухолью.

У 12 больных (43%) с локализацией опухолевой стриктуры ниже конfluence установлены покрытые нитиноловые саморасширяющиеся стенты. При такой позиции стента высок риск обтурации пузырного протока с развитием клинической картины холецистита. У 6 пациентов (21%) в анамнезе уже выполнена холецистэктомия, у одного больного опухолевая стриктура была с распространением на пузырный проток. У двух больных покрытый стент блокировал устье пузырного протока, что потребовало в последующем проведение чрескожной пункции и склерозирования желчного пузыря. У 10 пациентов в первые сутки после операции отмечена клиническая картина холангита, который купирован консервативно в течение суток. При соблюдении светового режима (ограничение прямого солнечного и комнатного света) фототоксических реакций не отмечено.

Эффективность лечения оценивали исходя из продолжительности жизни больных, при этом получили первоначальные обнадеживающие результаты. По данным литературы, сред-



няя выживаемость больных нерезектабельным ХЦР составляет 6 месяцев [2, 4, 7]. В нашей группе наибольшая продолжительность жизни составила 29 месяцев. Средняя продолжительность жизни в этой группе составила 14±5 месяцев; за 10 пациентами продолжается динамическое наблюдение, сроком от 6 до 17 месяцев. Пять больных (18%) умерли в течении 3±1 месяцев после проведенного лечения и изначально имели множественные отдаленные метастазы и при поступлении их состояние оценивалось по шкале Карновского в 20-40 баллов.

#### Заключение.

Лечение больных нерезектабельным ХЦР сопряжено с двумя основными проблемами. Первое – у половины больных технически сложно либо невозможно получить материал для морфологического подтверждения диагноза, второе – малоэффективны паллиативные методы лечения, представленные преимущественно лучевой и химиотерапией. В этой связи видится перспективной использование внутривидеофлюоресцентной диагностики как высокоспецифичной методики, позволяющей достоверно выявить накопление фотосенсибилизатора преимущественно опухолевой тканью. Количественное подтверждение накопления фотосенсибилизатора в ряде случаев является единственно возможным объективным

методом, подтверждающим злокачественный характер поражения желчных протоков. Решению второй задачи служит применение ФДТ как метода локорегионарного воздействия на опухоль, мало зависящего от морфологического строения опухоли. Подтверждением эффективности ФДТ является разрушение опухоли и реканализация желчных протоков на 3-5 день воздействия у всех больных с полным блоком контрастирования желчных протоков.

Таким образом, комплексный подход при лечении больных нерезектабельным ХЦР должен заключаться в применении различных методик восстановления желчеоттока (ретро-и антеградных) в сочетании с локорегионарными методами разрушения опухоли, мало зависящими от морфологического строения опухоли. Одним из эффективных методов, как показал опыт клиники, является использование эффекта фотосенсибилизации и флюоресценции, позволившие улучшить диагностику заболевания и оказать разрушающее воздействие на опухоль (ФДТ).

#### Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### Список литературы:

1. Чистяков С.С. Онкология для практикующих врачей. М., Издат-во Товарищество научных изданий КМК, 2009. 634 с.
2. Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(19):2364-2370. doi: 10.3748/wjg.v18.i19.2364
3. Шевченко Ю.А., Карнов О.Э., Ветшев П.С., Маады А.С., Алесеев К.И., Осипов А.С., Васильев И.В., Тюрбеков Б.Ц. Применение саморасширяющихся нитиноловых стентов при механической желтухи опухолевого генеза. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2014;9(2):30-34 с.
4. Huel T. Malignant biliary obstruction. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155(1):30-37.
5. Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366(9493):1303-1305. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67530-7
6. Bakhru M., Tekola B., Kahaleh M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2011, 3(2), 1947-1956. doi:10.3390/cancers3021947
7. Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013; 46(1):38-44. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.38.
8. Quyn A.J., Ziyade D., Polignano F.M., Tait I.S. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009; 11(7):570-577. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00102.x
9. Tan Y., Zhu J.Y., Qiu B.A., Xia N.X., Wang J.H. Percutaneous biliary stenting combined with radiotherapy as a treatment for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2015; 10(4):2537-2542. doi: 10.3892/ol.2015.3589
10. Kose F, Oguzkurt L, Besen A, Sumbul T, Sezer A, Karadeniz C, Disel U, Mertsoylu H, Ozyilkan O. Effectiveness of percutaneous metal stent placement in cholangiocarcinoma patients with midterm follow-up: Single center experience. *Eur. J. Radiol.* 2012;81 (8):1724-1727. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.056.
11. Кулезнева Ю.В., Бруслик С.В., Мусаев Г.Х., Израйлов Р.Е., Кириллова М.С. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2011;16(3):35-43 с.
12. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухолей Клатскина). *Практическая онкология.* 2004; 5(2): 126 - 134.
13. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. М.: Видар, 2009. Вып. 2-е издание. 568 с.
14. Jaganmohan S., Lee J.H. Self-expandable Metal Stents in Malignant Biliary Obstruction. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6(1):105-114. doi: 10.1586/egh.11.95.
15. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2015; 4(1):3-10.
16. Höblinger A, Gerhardt T, Gonzalez-Carmona MA, Hüneburg R, Sauerbruch T, Schmitz V. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of pa-



tients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16(9):391–395. doi: 10.1186/2047-783X-16-9-391.

17. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. М.: Изд-во Триумф. 2012. 272с.

18. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Voderholzer W., Schachschal G., Jürgensen C., Büning C. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016; 10(3):470–475. doi: 10.5009/gnl15175.

19. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., Shiryayev A., Bulgin D. Modern Technologies for Timely Detection and Differential Diagnosis of Gastric Cancer, *New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis.* ISBN 978-953-51-2253-1, Published: March 2, 2016. DOI: 10.5772/62540

20. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Изд-во научной литературы Н.Ф. Бочкаревой. 2009. 204с.

21. Belina F. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) — current treatment options. *Rozhl. Chir.* 2013; 92 (1):4–15.

22. Rerknimitr R., Angsuwatcharakon P., Ratanachu-ek T., Khor C.J., Ponnudurai R., Moon J.H., Seo D.W., Pantongrag-Brown L.,

Sangchan A., Pisesongsa P., Akaraviputh T., Reddy N.D., Maydeo A., Itoi T., Pausawasdi N., Punamiya S., Attasaranya S., Devereaux B., Ramchandani M., Goh K.L. Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(4):593–607. doi: 10.1111/jgh.12128 .

23. Kipp B.R., Stadheim L.M., Halling S.A., Pochron N.L., Harnsen S, Nagorney D.M., Sebo T.J., Therneau T.M., Gores G.J., de Groen P.C., Baron T.H., Levy M.J., Halling K.C., Roberts L.R. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(9):1675–1681.DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30281.x

24. Кондрашин С.А., Кобликов В.В., Бекшиков А.С., Ширяев А.А. Экстренная трансрадиальная эмболизация рецидивирующего жизнеугрожающего кровотечения из двенадцатиперстной кишки при механической желтухе злокачественной этиологии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2017; 98 (6):310–314.

## References:

1. Chistyakov S.S. *Oncology for practicing physicians.* Moscow, Partnership of scientific publications KMK, 2009. 634 p. (in Russian)

2. Isayama H., Tsujino T., Nakai Y., Sasaki T., Nakagawa K., Yamashita H., Aoki T., Koike K. Clinical benefit of radiation therapy and metallic stenting for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(19):2364–2370 p.

3. Shevchenko Y.L., Karpov O.E., Vetshev P.S., Maadi A.S. Alekseev K.I., Osipov A.S., Vasiliev I.V., Tyurbeyev B.Ts. Application self-expanding nitinol stents in obstructive tumor genesis of icterus. *Bulletin of the National Medical and Surgical N.I. Pirogov Center.* 2014;9(2):30–34 p. (in Russian)

4. Hucl T. Malignant biliary obstruction. *Cas. Lek. Cesk.* 2016; 155(1):30–37 p.

5. Khan S.A., Thomas H.C., Davidson B.R., Taylor-Robinson S.D. Cholangiocarcinoma. *Lancet.* 2005; 366(9493):1303–1305 p. DOI:10.1016/S0140-6736(05)67530-7

6. Bakhru M., Tekola B., Kahaleh M. Endoscopic palliation for pancreatic cancer. *Cancers (Basel).* 2011, 3(2), 1947–1956 p. doi:10.3390/cancers3021947

7. Lee T.Y., Cheon Y.K., Shim C.S. Current status of photodynamic therapy for bile duct cancer. *Clin. Endosc.* 2013; 46(1):38–44 p. doi: 10.5946/ce.2013.46.1.38.

8. Quyn A.J., Ziyade D., Polignano F.M., Tait I.S. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009;11(7):570–577 p. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00102.x

9. Tan Y., Zhu J.Y., Qiu B.A., Xia N.X., Wang J.H. Percutaneous biliary stenting combined with radiotherapy as a treatment for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Oncol. Lett.* 2015;10(4):2537–2542 p. doi: 10.3892/ol.2015.3589

10. Kose F, Oguzkurt L, Besen A, Sumbul T, Sezer A, Karadeniz C, Disel U, Mertsoylu H,Ozyilkcan O. Effectiveness of percutaneous metal stent placement in cholangiocarcinoma patients with midterm follow-up: Single center experience. *Eur. J. Radiol.*

2012; 81 (8):1724–1727 p. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.056.

11. Yu.V. Kulezneva, S.V. Bruslik, G.H. Musaev, R.E. Israilov, M.S. Kirillova. Percutaneous Modalities of Biliary Decompression: Development and Disputable Items Development and Disputable Items. *Annals of surgical hepatology.* 2011; 16(3): 35–43 p. (in Russian).

12. Vishnevskiy V. A., Tarasyuk I. T. Diagnosis and Surgical treatment of Cancer of the proximal hepatic ducts (tumors Klatskin). *Practical oncology.* 2004; 5(2):126 – 134 p. (in Russian)

13. Galperin E. I., Vetshev P. S. *Manual of surgery of the biliary tract.* Moscow: Vidar. 2009. 2-e izdaniye. 568 p. (in Russian)

14. Jaganmohan S., Lee J.H. Self-expandable Metal Stents in Malignant Biliary Obstruction. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 6(1):105–114 p. doi: 10.1586/egh.11.95.

15. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic therapy and photodyagnosis.* 2015; 4(1):3–10. (in Russian)

16. Höblinger A, Gerhardt T, Gonzalez-Carmona MA, Hüneburg R, Sauerbruch T, Schmitz V. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2011; 16(9):391–395 p. doi: 10.1186/2047-783X-16-9-391.

17. Chissov V. I., Filonenko E. V. *Fluorescence Diagnosis and Photodynamic Therapy in clinical Oncology.* Moscow: Triumf. 2012. 272 p. (in Russian)

18. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A., Prager M., Voderholzer W., Schachschal G., Jürgensen C., Büning C. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016;10(3):470–475 p. doi: 10.5009/gnl15175.

19. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., Shiryayev A., Bulgin D. Modern Technologies for Timely Detection and Differential Diagnosis of Gastric Cancer, *New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis.* ISBN 978-

953-51-2253-1, Published: March 2, 2016. DOI: 10.5772/62540

20. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanenko Yu.S., Popuchiyev V.V. Clinical aspects of Photodynamic Therapy. Kaluga: Publishing of scientific literature N. F. Bochkareva 2009. 204p. In Russian.

21. Belina F. Hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) — current treatment options. *Rozhl. Chir.* 2013; 92 (1):4-15 p.

22. Rerknimitr R., Angsuwatcharakon P., Ratanachu-ek T., Khor C.J., Ponnudurai R., Moon J.H., Seo D.W., Pantongrag-Brown L., Sangchan A., Pisetspongsa P., Akaraviputh T., Reddy N.D., Maydeo A., Itoi T., Pausawasdi N., Punamiya S., Attasaranya S., Devereaux B., Ramchandani M., Goh K.L. Asia-Pacific Working Group on Hepatobiliary Cancers. Asia-pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*

2013; 28(4):593–607 p. doi: 10.1111/jgh.12128 .

23. Kipp B.R., Stadheim L.M., Halling S.A., Pochron N.L., Harm- sen S, Nagorney D.M., Sebo T.J., Therneau T.M., Gores G.J., de Groen P.C., Baron T.H., Levy M.J., Halling K.C., Roberts L.R. A comparison of routine cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of malignant bile duct strictures. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(9):1675–1681.DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30281.x

24. Kondrashin S.A., Koblikov V.V., Bekshokov A.S., Shiryaev A.A. Emergency transradial embolization of recurrent life-threatening duodenal bleeding in malignant obstructive jaundice. *Journal of radiology and nuclear medicine.* 2017; 98(6):310-314 p. (in Russian).