

ВНУТРИПРОТОВАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ КОМБИНАЦИЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОИНФУЗИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЮ КЛАЦКИНА

А.В. Козлов, А.А. Поликарпов, П.Г. Таразов, А.В. Моисеенко, М.В. Юткин, С.В. Шаповал, А.С. Турлак, Д.А. Гранов

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Обоснование. Паллиативное, или симптоматическое, лечение показано 70–80% больных опухолью Клацкина из-за ее распространенности и тяжести состояния пациентов. Рентгеноэндоваскулярные технологии — химиоинфузия в печеночную артерию, химиоэмболизация, радиоэмболизация — успешно применяются в лечении гепатоцеллюлярного рака и метастазов печени. **Цель исследования** — оценить ближайшие и отдаленные результаты фотодинамической терапии (ФДТ) и ее комбинации с артериальной химиоинфузией у неоперабельных больных опухолью Клацкина. **Методы.** За период 2010–2021 гг. проведено 83 сеанса (от 1 до 8, в среднем 2,4) паллиативной ФДТ у 82 пациентов в виде самостоятельного метода лечения и в комбинации с регионарной химиотерапией. Во всех случаях предварительно было выполнено наружно-внутреннее чрескожное чреспеченочное холангиодренирование без предшествующей специфической терапии. В группы исследования включены 48 пациентов, стратифицированных по состоянию ECOG 2–3 и числу проведенных сеансов ФДТ (не больше двух). Основная группа комбинированной терапии состояла из 24 больных (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 38 до 85 (средний 63) лет, ECOG 2–3 (среднее 2,4), у которых ФДТ сочетали с химиоинфузией в общую печеночную артерию по схеме GemCis (Gemcitabine+Cisplatin). В среднем выполнили 1,4 сеанса ФДТ, лечение начинали на 89-е (27–225) сутки от установки чрескожного чреспеченочного холангиодренажа. Химиоинфузию проводили на 2–3-и сутки после фотовоздействия. В контрольной группе 24 больным (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 51 до 83 (средний 66) лет, ECOG 2–3 (среднее 2,6) на этапе освоения методики выполняли только ФДТ. В среднем выполнили 1,4 сеанса ФДТ, которые начинали на 106-е (32–405) сутки от холангиодренирования. **Результаты.** Нежелательных явлений, связанных с выполнением ФДТ, не было в обеих группах. Проявления токсичности регионарной химиотерапии наблюдались у 13 (54,2%) из 24 пациентов и включали гематологические I–II степени у 4 больных, желудочно-кишечные I–II степени у 6, оба осложнения возникли у 3 пациентов и были купированы с помощью медикаментозной терапии. Осложнения чрескожного чреспеченочного холангиодренирования у 3 (12,5%) пациентов контрольной группы (гемобилия у 2 и сепсис у 1) оценены как III степени тяжести по классификации CIRSE (2017) и купированы консервативными методами. Средняя продолжительность жизни от момента чрескожного чреспеченочного холангиодренирования и медиана в основной группе были выше и составили 327,9±39,8 сут (10,9 мес) и 275 сут против 246,9±31,2 сут (8,2 мес) и 244 сут в контрольной, но разница не достигла статистической значимости ($p=0,12$). **Заключение.** ФДТ является безопасным методом паллиативного лечения тяжелых больных опухолью Клацкина (ECOG 2–3), однако при изолированном использовании обладает ограниченной эффективностью. Комбинация ФДТ с химиоинфузией не вызывает осложнений и может увеличить показатели выживаемости.

Ключевые слова: внепеченочная холангиокарцинома; опухоль Клацкина; внутрипротоковая фотодинамическая терапия; регионарная химиотерапия; артериальная химиоинфузия.

Для цитирования: Козлов А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Моисеенко А.В., Юткин М.В., Шаповал С.В., Турлак А.С., Гранов Д.А. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия и ее комбинация с артериальной химиоинфузией в лечении неоперабельных больных опухолью Клацкина. Клиническая практика. 2023;14(1):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114961>

Поступила 28.11.2022

Принята 01.12.2022

Опубликована ???.2023

INTRADUCTAL PHOTODYNAMIC THERAPY AND ITS COMBINATION WITH INTRA-ARTERIAL CHEMOINFUSION IN THE TREATMENT OF INOPERABLE PATIENTS WITH KLATSKIN TUMOR

A.V. Kozlov, A.A. Polikarpov, P.G. Tarazov, A.V. Moiseenko, M.V. Jutkin, S.V. Shapoval, A.S. Turlak, D.A. Granov

Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

Background: A palliative or symptomatic treatment is indicated for 70–80% of patients with Klatskin's tumor because of the advanced lesion volume and the patient's grave condition. Hepatic arterial infusion chemotherapy, chemoembolization, radioembolization are successfully used in the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases. **Aim:** to estimate the immediate and long-term results of photodynamic therapy (PDT) and its combination with hepatic arterial infusion in inoperable patients with Klatskin tumors. **Methods:** Between 2010 and 2021, 83 palliative PDT sessions (from 1 to 8, average 2.4) were performed in 82 patients as a single treatment or in combination with hepatic arterial infusion. In all cases, percutaneous transhepatic biliary drainage was previously performed; no chemotherapy was applied. Two groups of 48 patients were stratified according to the ECOG status (2–3) and the numbers of PDT sessions (no more than two). The treatment group of the combination therapy consisted of 24 patients (13 male, 11 female) aged 38 to 85 (mean 63) years with the ECOG status of 2–4 (mean 2.4). This group received PDT with hepatic arterial infusion using a GemCis regimen. On average, 1.4 PDT sessions were performed, the treatment started on the 89th (27–225) day after the biliary drainage. The hepatic arterial infusion was performed on the 2d–3th day after the PDT. The control group received only PDT and consisted of 24 patients (13 male, 11 female) aged 51 to 83 (66 on average) years, with the ECOG status of 2–3 (mean 2.6). On average, 1.4 PDT sessions were performed, starting on the 106th (32–405) day after the biliary drainage. **Results:** There were no serious adverse events associated with PDT in both groups. Toxic complications of hepatic arterial infusion were observed in 13 of 24 patients (54%): I–II grade hematological (54%) and gastrointestinal (69%); all were eliminated with medical therapy. Complications of the percutaneous transhepatic biliary drainage in three patients (hemobilia, $n=2$, and sepsis, $n=1$) were estimated as grade III by the CIRSE classification (2017) and successfully treated without surgery. In the combination treatment group, the overall mean survival and median survival were higher than those in the control group: 327.9 ± 39.8 days (10.9 mo) versus 246.9 ± 31.2 days (8.2 mo) and 275 days versus 244 days. However, these differences did not reach the statistical significance ($p=0.12$). **Conclusions:** PDT is a safe method of a palliative treatment of critically ill patients with Klatskin tumor (ECOG 2–3). PDT alone has limited clinical efficacy. A combination of PDT and hepatic arterial infusion does not cause serious complications and may increase the survival rates.

Keywords: extrahepatic cholangiocarcinoma; Klatskin tumor; intraductal photodynamic therapy; regional chemotherapy; intra-arterial chemoinfusion.

For citation: Kozlov AV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Moiseenko AV, Jutkin MV, Shapoval SV, Turlak AS, Granov DA. Intraductal Photodynamic Therapy and its Combination with Intra-Arterial Chemoinfusion in the Treatment of Inoperable Patients with Klatskin Tumor. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(1): In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract114961>

Submitted 28.11.2022

Revised 01.12.2022

Published ???.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Внепеченочный холангиоцеллюлярный рак у половины пациентов локализуется в зоне ворот печени (опухоль Клацкина) и подлежит паллиативному, или симптоматическому, лечению в 70–80% случаев [1, 2].

По данным современных авторов, внутрипротоковая фотодинамическая терапия (ФДТ) позволяет

уменьшить стеноз желчных протоков, улучшить качество жизни и продлить выживаемость больных раком желчных протоков, причем гипербилирубинемия и холангит не являются противопоказаниями к ее применению [3, 4].

Рентгеноэндоваскулярные технологии — химиоинфузия в печеночную артерию, химиоэмболизация

ция, радиоэмболизация — успешно применяются в лечении гепатоцеллюлярного рака и метастазов печени [5]. В то же время их место в лечении внепеченочного холангиоцеллюлярного рака в настоящее время не установлено.

Цель исследования — определение безопасности и эффективности комбинации ФДТ и артериальной химиоинфузии у больных опухолью Клацкина.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое нерандомизированное контролируемое ретроспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: неоперабельные больные опухолью Клацкина (внепеченочная холангиокарцинома); состояние тяжести пациента по шкале ECOG 2–3 (Eastern Cooperative Oncology Group — Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний).

Критерии исключения: холангит тяжелой степени по Токийскому руководству (TG-18) [6] (Grade >2); наличие метастазов в другие органы, за исключением печени; печеночная недостаточность (альбумин <25 мг/л, протромбиновое время <50%); асцит II (умеренно выраженный) или III (выраженный напряженный) степени; острая или хроническая в стадии обострения язва желудка и двенадцатиперстной кишки; сопутствующая соматическая патология в стадии суб- или декомпенсации.

Критерии исключения из группы комбинированного лечения ФДТ и артериальной химиоинфузии: механическая желтуха (общий билирубин >60 мкмоль/л).

Условия проведения

Исследование выполнено в ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2010 по 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Внутрипротоковая фотодинамическая терапия

В день облучения больному вводили фотосенсибилизатор Фотолон (2,5–3 мг/кг) или Радахлорин

(0,5–2,4 мг/кг) внутривенно за 3 ч до терапии. С этого времени пациент находился в солнцезащитных очках в течение последующих 24 ч для профилактики фототоксических осложнений. Внутрипротоковую ФДТ проводили через имеющийся доступ от ранее установленного наружно-внутреннего чрескожного чреспеченочного холангиодренажа. С целью профилактики осложнений, связанных с травматизацией пункционного канала, ФДТ осуществляли не ранее чем через 7 сут после первичного дренирования.

Процедуру начинали под местной анестезией. Дальнейшее анестезиологическое пособие потребовалось в 32% случаях. Первым этапом устанавливали проводник в тонкую кишку и удаляли холангиодренаж (или оба при билобарном дренировании). Интродьюсер 7–10F (2,3–3,0 мм) проводили в желчные протоки проксимальнее места обструкции и выполняли холангиографию с введением контрастного вещества Ультравист, Омнипак, Оптирей. Оценивали локализацию, протяженность и распространенность опухолевой стриктуры по классификации Висмута–Корлетта (Bismuth–Corlette).

После диагностического этапа выполняли ФДТ. Использовали световод с прямым выходом излучения, проведенный на глубину 3 мм в светооптический гель проксимальной части цилиндрического диффузора. Таким образом, торцевой поток света преобразовывался в сферический и обеспечивал равномерное облучение всей внутренней поверхности опухолевой стриктуры. Диффузор устанавливали в желчные протоки по пункционному каналу, параллельно проводнику. Если геометрия доступа не позволяла провести систему облучения в место обструкции, то по проводнику заводили интродьюсер 11F, и диффузор проводили через него (рис. 1).

ФДТ выполняли на аппарате «ЛАТУС-Т» (Аткус, Россия) в импульсном режиме излучения в течение 1000 мс с интервалом 250 мс. Длина волны излучения составляла 650 ± 20 нм, диаметр светового пятна 600 мкм, удельная мощность излучения 1 Вт, удельная доза излучения 200 Дж/см². При билобарном дренировании процедуру повторяли из другого доступа. По окончании сеанса облучения оптоволокну с диффузором удаляли. Повторно устанавливали наружно-внутренний холангиодренаж, который оставляли на отток желчи для оценки возможных патологических примесей (гемобилии) в течение 1–2 сут.

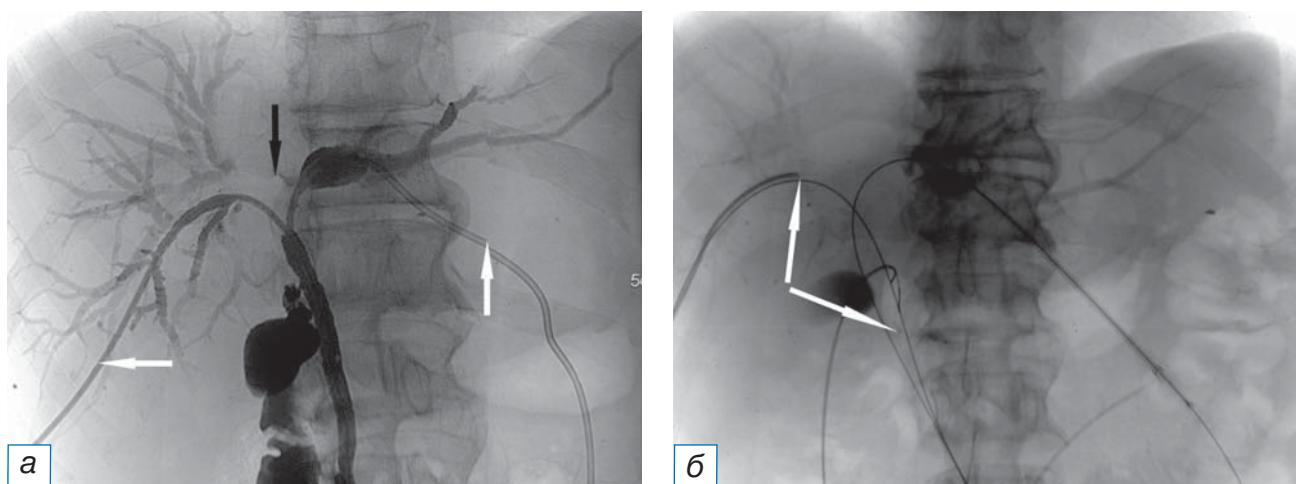


Рис. 1. Холангиография у пациента с опухолью Клацкина, Bismuth IV: а — визуализируются стриктура общего печеночного и обоих долевых желчных протоков (черная стрелка), установлены два билатеральных наружно-внутренних холангиодренажа (белые стрелки); б — дренажи удалены по проводникам; проводится внутрипротоковая фотодинамическая терапия правым доступом. Рабочая часть диффузора находится в зоне стриктуры (стрелки).

Fig. 1. Patient with Klatskin tumor, Bismuth IV, cholangiography: а — stricture of the right and left hepatic ducts (black arrow); in the projection of the bile ducts, two external-internal cholangiodrainages are visualized (white arrow); б — drainages are removed on the guides; photodynamic therapy with right access is performed. The working part of the diffuser is located in the stricture zone (arrow).

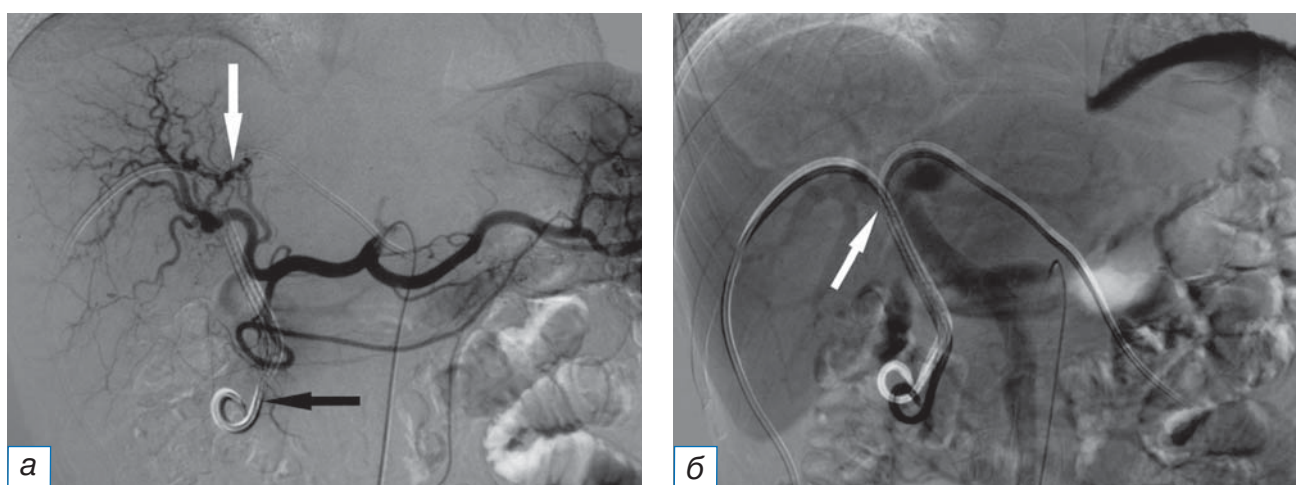


Рис. 2. Ангиограммы того же пациента через 3 сут после фотодинамической терапии: а — целиакография катетером hook: определяется узурация ветвей левой печеночной артерии (белая стрелка), в проекции желчных протоков визуализируются два наружно-внутренних холангиодренажа (черная стрелка); б — возвратная порто-мезентерикография: сдавление опухолью ствола воротной вены (стрелка).

Fig. 2. Angiograms of the same patient 3 days after photodynamic therapy: а — common hepatic artery selective angiography with a “cobra” catheter (tumor invades branches of left hepatic artery — white arrow; two external-internal biliary drainages are seen — black arrow); б — late phase of superior mesenteric angiography (tumor compression of the portal vein — arrow).

Регионарная химиотерапия

Диагностическую ангиографию выполняли по стандартной методике на столе дигитальных ангиографических комплексов Angiostar (Siemens, Германия) или Toshiba Infinix (Toshiba, Япония) через 2–4 сут после ФДТ. Осуществляли катетеризацию

бедренной артерии по Сельдингеру и ангиографию гепатопанкреатобилиарной зоны с введением контрастного вещества автоматическим шприцем (рис. 2). Использовали современные висцеральные катетеры диаметром 4–5F и проводники различной степени жесткости.

Катетер устанавливали в общей печеночной артерии и после внутривенной гидратации в объеме 2 л проводили химиоинфузию в дозировке 1/2 от системной. Начинали с внутриартериального введения цисплатина 35 мг/м² в течение 120 мин. Выполняли постгидратацию 400 мл 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы, затем осуществляли химиоинфузию гемцитабином 500 мг/м² в течение 30 мин (схема GemCis: Gemcitabine+Cisplatin), после чего катетер удаляли. Циклы повторяли каждые 30 сут.

Результаты оценивали по данным магнитно-резонансной (МРТ) и/или компьютерной (КТ) томографии, используя критерии ответа солидных опухолей на лечение (Response assessment in solid tumours: version 1.1, RECIST 1.1). Прогрессированием заболевания считали увеличение продольного размера опухоли, рецидив желтухи вследствие повышения стадии по классификации Bismuth–Corlette. Осложнения интервенционных вмешательств оценивали по классификации Европейского общества сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE, 2017) [7], токсичность и переносимость химиотерапии — по таблицам Национального института рака Канады (Clinical Trial Center-National Cancer Institute of Canada, CTC-NCIC).

Исходы исследования

Среднюю продолжительность жизни пациентов и медиану рассчитывали от выполнения первого холангиодренирования до момента смерти. Продолжительность жизни считали до конечной точки исследования 01.09.2022. Для оценки показателей общей выживаемости на всем протяжении наблюдения использовали метод построения таблиц дожития методом Каплана–Мейера.

Этическая экспертиза

Проводимые методики были одобрены (повторно) локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 03-04/2022 от 28 апреля 2022 г. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Статистический анализ

Для оценки достоверности разности показателей использовали t-критерий Стьюдента. Анализ полученных данных осуществляли с применением

пакета программ статистической обработки данных MedCalc версия 19.1.3. (2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

За период 2010–2021 гг. проведено 83 сеанса (от 1 до 8, в среднем 2,4) паллиативной ФДТ у 82 пациентов в виде самостоятельного метода лечения и в комбинации с артериальной химиоинфузией. Во всех случаях предварительно было выполнено наружно-внутреннее чрескожное чреспеченочное холангиодренирование без предшествующей специфической терапии.

В группы исследования включены 48 пациентов, стратифицированных по состоянию ECOG 2–3 и числу проведенных сеансов ФДТ (не больше двух).

Основная группа комбинированной терапии состояла из 24 больных (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 38 до 85 (средний 63) лет, ECOG 2–3 (среднее 2,4), у которых ФДТ сочетали с химиоинфузией в общую печеночную артерию по схеме Gem/Cis. В среднем выполнили 1,4 сеанса ФДТ, лечение начинали на 89-е (27–225) сутки от установки чрескожного чреспеченочного холангиодренажа. Химиоинфузию проводили на 2–3 сутки после фотоздействия.

В контрольной группе у 24 больных (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 51 до 83 (средний 66) лет, ECOG 2–3 (среднее 2,6) выполняли только ФДТ. В среднем выполнили 1,4 сеанса ФДТ, которые начинали на 106-е (32–405) сутки от холангиодренирования. Гипербилирубинемия сохранялась у 15 (62,5%) больных во время фотоздействия.

Основные результаты исследования

По результатам контрольного обследования (КТ или МРТ), частичный ответ на лечение не был получен. После первого цикла комбинации ФДТ с химиоинфузией стабилизация отмечена у 20 (83,3%), прогрессирование у 4 (16,7%) против 15 (62,5%) и 9 (37,5%) у больных с ФДТ. К окончанию исследования 01.09.2022 живы в основной группе 8 (33,3%) пациентов в сроки от 64 до 393 сут, в контрольной — 8 (33,3%) больных в сроки от 96 до 265 сут (табл. 1, 2).

Средняя продолжительность жизни от момента чрескожного чреспеченочного холангиодренирования и медиана в основной группе были выше и составили 327,9±39,8 сут (10,9 мес) и 275 сут против 246,9±31,2 сут (8,2 мес) и 244 сут в контрольной, но разница не достигла статистической значимости ($p=0,12$).

Таблица 1 / Table 1

Результаты фотодинамической терапии, комбинированной с артериальной химиоинфузией, у больных опухолью Клацкина /

Results of photodynamic therapy combined with arterial infusion in patients with Klatskin tumor

Пол, возраст	Число циклов ФДТ + РХТ	Ответ на лечение	Выживаемость, сут
Ж, 62	1	SD	371
М, 70	1	SD	405
Ж, 68	1	SD	жива 393
М, 52	1	SD	511
Ж, 77	1	SD	678
Ж, 64	1	PD	жива 94
М, 83	1	PD	134
М, 65	2	SD	278
М, 47	1	SD	176
Ж, 76	2	SD	451
М, 49	2	SD	270
М, 38	2	SD	жив 135
Ж, 61	2	SD	270
М, 49	2	SD	жив 267
Ж, 76	2	SD	379
М, 48	1	PD	546
Ж, 85	1	SD	жива 64
Ж, 83	2	SD	191
М, 61	1	SD	157
М, 63	2	SD	жив 145
М, 61	1	SD	жив 126
М, 75	1	PD	272
Ж, 49	2	SD	157
Ж, 58	1	SD	жива 227

Примечание. ФДТ — фотодинамическая терапия; РХТ — регионарная химиотерапия; SD (stable disease) — стабилизация болезни; PD (progressive disease) — прогрессирование болезни.

Note: ФДТ — photodynamic therapy; РХТ — regional chemotherapy; SD — stable disease; PD — progressive disease.

Общая выживаемость и медиана при комбинированном лечении также были выше: 347,9 (95% ДИ 271,5–424,4) и 278 (95% ДИ 191–451) суток против 271,2 (95% ДИ 213,5–329,0) и 258 (95% ДИ 179–341) суток соответственно ($p=0,09$) (рис. 3).

Нежелательные явления

Летальных исходов, связанных с выполнением ФДТ и регионарной химиотерапии, не было. Нежелательных явлений ФДТ не отмечено. Проявления токсичности регионарной химиотерапии наблюдались у 13 (54,2%) из 24 пациентов и включали гематологические I–II степени (у 4), желудочно-кишечные I–II степени (у 6), оба осложнения одно-

временно (у 3). Лейкопения и тромбоцитопения не требовали лечения; при тошноте и рвоте назначали ондансетрон по 8–32 мг/сут и инфузионную корректирующую терапию.

Осложнения, связанные с чрескожным чреспеченочным холангиодренированием, отмечены у 3 (12,5%) пациентов контрольной группы (гемобилия у 2 и сепсис у 1), расценены как III степени тяжести по классификации CIRSE (2017) (требуется дополнительная послеоперационная терапия или пролонгация госпитализации >48 ч; отсутствие последствий в послеоперационном периоде). Эти состояния были купированы консервативными методами.

Таблица 2 / Table 2

Результаты фотодинамической терапии у больных опухолью Клацкина /

Results of photodynamic therapy in patients with Klatskin tumor

Пол, возраст, лет	Число циклов ФДТ	Ответ на лечение	Выживаемость, сут
Ж, 82	1	SD	478
М, 82	1	PD	136
Ж, 60	2	SD	470
М, 62	1	SD	249
Ж, 78	1	SD	298
М, 71	2	SD	239
М, 58	2	PD	179
М, 70	1	PD	жив 101
М, 67	1	PD	90
М, 63	1	SD	341
Ж, 61	1	SD	жив 98
М, 54	1	SD	372
Ж, 55	2	PD	190
Ж, 70	2	SD	312
Ж, 79	2	SD	жива 265
М, 51	1	PD	жив 137
Ж, 57	1	SD	жива 96
Ж, 78	1	PD	103
Ж, 83	2	SD	жива 234
Ж, 72	2	SD	258
М, 59	1	SD	жив 176
М, 59	1	PD	103
М, 52	1	PD	132
М, 66	2	SD	жив 253

Примечание. ФДТ — фотодинамическая терапия; SD (stable disease) — стабилизация болезни; PD (progressive disease) — прогрессирование болезни.

Note: ФДТ — photodynamic therapy; SD — stable disease; PD — progressive disease.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты диагностики и лечения пациентов с опухолью Клацкина по-прежнему остаются неудовлетворительными, что связано с распространенными стадиями и осложнениями заболевания: радикальная операция возможна в ограниченных случаях, а из-за тяжести холангита и механической желтухи больные имеют противопоказания к проведению паллиативного химиолучевого лечения и, по сути, являются инкурабельными [8]. По данным многоцентрового исследования 1144 пациентов с внепеченочной холангиокарциномой J. Khan с соавт. [9] отметили, что специфическая терапия не предлагалась подавляющему большинству ($n=835$, 73%; $p < 0,001$). В остальных случаях про-

водили лучевую терапию ($n=148$, 52,7%; $p < 0,001$), радикальную операцию ($n=79$, 28,1%; $p \leq 0,001$) и комбинацию облучения с хирургическим методом ($n=54$, 19,2%; $p < 0,001$). Показатели выживаемости больных с паллиативным лечением не превышают 1,5 лет: медиана при местнораспространенном раке составляет 13,8–16,7 мес, при метастатическом — 7,5–9,3 мес [10].

К сожалению, общепринятого протокола лечения больных внепеченочной холангиокарциномой в настоящее время нет [3, 11]. Проведение лучевой терапии после холангиодренирования ограничено критерием отбора пациентов. Для системной химиотерапии используют следующие схемы: GemCis (сочетание гемцитабина и цисплатина с наб-пакли-

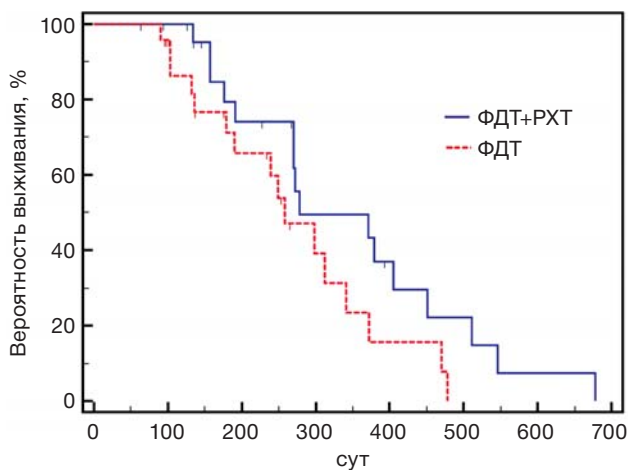


Рис. 3. Общая выживаемость при комбинированной фотодинамической терапии с регионарной химиотерапией (ФДТ+РХТ) и фотодинамической терапии в монорежиме (ФДТ).

Fig. 3. Overall survival for the combination of photodynamic therapy with regional chemotherapy (ФДТ+РХТ) and photodynamic therapy only (ФДТ).

такселом) или S1 (тегафур+гимерацил+отерацил), FOLFIRINOX (5-фторурацил+лейковорин+оксалиплатин+ириротекан), однако доказана эффективность только первой линии [2]. Причина исключения больных опухолью Клацкина из протокола специфического лечения связана с некупируемой желтухой, рецидивирующим холангитом, тяжестью общего самочувствия пациентов (ECOG 2–3).

В настоящее время перспективным противоопухолевым методом является внутрипротоковая ФДТ, которую можно проводить при гипербилирубинемии. Доказана ее эффективность у неоперабельных больных внепеченочной холангиокарциномой; при получении положительного операционного края после R1-резекции и у пациентов с местным рецидивом, а также при достижении снижения стадии (down stage) изначально нерезектабельной опухоли [12].

Механизм ФДТ заключается в относительно селективном накоплении опухоли и зоной перифокального воспаления фотосенсибилизатора, который активируется с помощью света. Следующим этапом запускается каскад внутриклеточных реакций, приводящий к гибели раковых клеток. Метод также обладает выраженным антибактериальным и иммуномодулирующим эффектом. Все эти процессы не приводят к формированию рубцовых билиарных стриктур [3]. Однако в настоящее время отсутствуют четкие показания к назначению ФДТ и ее комбинации с другими методами у больных опухолью Клацкина. Не выработаны единые режимы дозиметрии и параметры облучения. В нашем исследовании мы применяли в качестве фотосенсибилизатора Фотолон и Радахлорин. Длина волны лазерного излучения составляла 650 ± 20 нм, удельная мощность излучения 1 Вт. Похожие параметры были применены Т.Е. Lee с соавт. [13], но с использованием другого препарата (Фотофрин); табл. 3.

Таблица 3 / Table 3

**Параметры фотодинамической терапии у больных опухолью Клацкина /
Characteristic photodynamic therapy in patients with Klatskin tumor**

Автор	Препарат	Длина волны, нм	Импульс/пауза, мс	Удельная мощность излучения	Удельная доза излучения, Дж/см ²	Время ФДТ, мин
РНЦРХТ, 2022	Фотолон, Радахлорин	650 ± 20	1000/250	1000 мВт	200–300	10
Долгушин, 2016 [14]	Радахлорин	662	200–1000 (среднее 200)/100	19,1–288 мВт/см ² (среднее 64,5) 608 мВт	4,6–232,2 (среднее 29)	80 (20 мин одна точка)
Lee, 2016 [13]	Фотофрин	633	-	300–400 мВт/см ² max=2000 мВт	180–200	7,5 (от 6,7 до 10,0)
Wentrup, 2016 [11]	Фотофрин	630	-	241 мВт/см ² 2270 мВт	180	12,5
Li, 2021 [12]	Гематопорфирин	630	-	-	250	25

Примечание. ФДТ — фотодинамическая терапия; РНЦРХТ — Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.

Note: ФДТ — photodynamic therapy; РНЦРХТ — Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies.

Таблица 4 / Table 4

Результаты фотодинамической терапии у больных опухолью Клацкина /

Results photodynamic therapy in patients with Klatskin tumor

Автор	Метод лечения	Осложнения, n	Медиана, мес	СПЖ, мес
РНЦРХТ, 2022 (≤2 ФДТ)	ФДТ (n=24)	Гемобилия (n=2) Сепсис (n=1)	8,1 (244 сут)	8,2 (247 сут)
	ФДТ+РХТ (n=24)	-	9,2 (275 сут)	10,9 (328 сут)
Долгушин, 2016 [14]	ФДТ (n=39)	Абсцесс (n=1) Эмпиема желчного пузыря (n=2)	31	-
Lee, 2016 [13]	ФДТ (n=37)	Холангит (n=3) Панкреатит (n=1) Холецистит (n=1) Фототоксичность (n=1)	1 ФДТ — 9,5 >1 ФДТ — 13,5	-
Wentrup, 2016 [11]	ФДТ (n=35)	Холангит (n=35)	-	12,5 (374 сут)
	ФДТ+СХТ (n=33)	Холангит (n=33)	-	17,3 (520 сут)
Li, 2021 [12]	ФДТ (n=33)	Холангит (n=9) Панкреатит (n=7) Абсцесс (n=1) Гемобилия (n=1)	14,2	-

Примечание. РНЦРХТ — Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова; ФДТ — фотодинамическая терапия; РХТ — регионарная химиотерапия; СХТ — системная химиотерапия; СПЖ — средняя продолжительность жизни.

Note: РНЦРХТ — Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; ФДТ — photodynamic therapy; РХТ — regional chemotherapy; СХТ — systemic chemotherapy; СПЖ — average life expectancy.

К нежелательным явлениям ФДТ относят острый холангит, панкреатит, гемобилию, абсцессы печени и фототоксическую реакцию, однако только последняя является специфическим осложнением фотовоздействия с частотой возникновения, не превышающей 11% [3, 12]. Все остальные состояния связаны с холангиодренированием и в большинстве случаев купируются консервативно или с помощью минимально инвазивных методик (табл. 4). В нашем исследовании мы успешно заменили дренажную трубку на более широкую при гемобилии и провели интенсивную терапию в отделении реанимации у пациента с сепсисом. Фототоксических реакций не отмечено в обеих группах.

Для лечения гепатоцеллюлярного рака, внутрипеченочной холангиокарциномы, метастазов в печени успешно применяются рентгеноэндоваскулярные технологии [5]. Основной механизм этих методов основан на двойном кровоснабжении паренхимы (70% из воротной вены и 30% из печеночной артерии) и практически только артериальном питании опухолей печени. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные регионарной химиотерапии опухоли Клацкина. Это объясняется отсутствием четкой визуализации

тканевого субстрата и, соответственно, невозможностью технического выполнения селективного введения лекарственных препаратов в множественные мелкие питающие сосуды опухоли. В то же время именно из ветвей общей печеночной артерии кровоснабжается верхняя и средняя треть общего желчного протока. Кроме того, известно, что холангиоцеллюлярный рак развивается ангиогенным путем, а усиление его неоваскуляризации свидетельствует о плохом прогнозе [15, 16]. Учитывая эти данные, артериальная химиоинфузия при опухоли Клацкина представляется теоретически обоснованной.

В доступной литературе мы обнаружили лишь две публикации о применении химиоинфузии в печеночную артерию при внепеченочной холангиокарциноме. M. Sinn с соавт. [17] проводили внутриартериальную химиоинфузию оксалиплатином, фолиевой кислотой (лейковорин) и 5-фторурацилом через имплантированный катетер: медиана выживаемости 6 больных составила 12,3 мес. Такие же доступ и схему применили X. Wang с соавт. [18]: ответ на лечение был отмечен у 68% из 37 пациентов, средняя продолжительность жизни — 20,5 мес. В обеих публикациях отмечено отсутствие тяже-

лых осложнений. Учитывая хорошие результаты, полученные в указанных работах, мы также провели исследование эффективности химиоинфузии у небольшой группы пациентов с опухолью Клацкина [19]. К сожалению, средняя продолжительность жизни 14 больных составила 9,6 мес, а медиана выживаемости — 9,4 мес, что свидетельствует об ограниченной эффективности химиоинфузии при ее изолированном применении.

По данным проведенных исследований, наблюдается достоверное увеличение сроков выживаемости пациентов, получивших внутрипротоковую ФДТ, по сравнению с паллиативным холангиодренированием [3]. Так, по данным Z. Li с соавт. [12], медиана выживаемости в этих группах была 14,2 против 9,8 мес соответственно. T.Y. Lee с соавт. [13] пришли к выводу, что неоднократные циклы ФДТ увеличивают медиану выживаемости: при выполнении одного сеанса она составила 9,5 мес, а при нескольких — 13,5 мес (см. табл. 4). Обнаделяющие результаты лечения неоперабельных больных были получены Б.И. Долгушиным с соавт. [14]. Авторами было проведено 118 сеансов (от 1 до 10, медиана 2,0) паллиативной внутрипротоковой ФДТ у 39 пациентов с опухолью Клацкина IV типа по Bismuth–Corlette. Лазерное облучение выполняли в импульсном режиме, дозу подбирали индивидуально в зависимости от объема поражения протоков. Срок наблюдения за больными составил 2–47 мес. Осложнения развились у 3 пациентов: эмпиема желчного пузыря у 2, абсцессы печени у 1. Все явления были купированы с помощью минимально инвазивных вмешательств. Медиана выживаемости составила 16 мес (2–47) от первого сеанса облучения и 31 мес (5–69 мес) со времени установления диагноза. Одно-, двух-, трех-, четырех-, пятилетняя актуальная выживаемость от момента установления диагноза составила 88, 68, 39, 14,8 и 5% соответственно. Авторы пришли к заключению, что внутрипротоковая ФДТ представляется перспективным способом увеличения продолжительности и улучшения качества жизни неоперабельных больных [14].

Комбинация эндобилиарного фотоздействия с системной химиотерапией также приводит к улучшению результатов лечения. Так, по данным R. Wentrup с соавт. [11], средняя продолжительность жизни у больных после ФДТ в монорежиме составила 374 сут, а при комбинации с различными схемами химиотерапии — 520 сут. В группах не было различий по частоте развития холангита.

Кроме того, авторы не обнаружили повышенного риска при использовании какой-либо схемы химиотерапии, хотя размеры выборок в этих подгруппах были небольшими.

В нашем исследовании мы решили сравнить безопасность и эффективность ФДТ и регионарной химиотерапии у тяжелых пациентов с ECOG 2–3. В основной группе выполнили комбинацию ФДТ с химиоинфузией в общую печеночную артерию. Используемая схема GemCis оказалась безопасной, как и ранее в режиме монотерапии [19]: побочных эффектов выше II степени токсичности не наблюдалось. Средняя продолжительность жизни составила 10,9 мес в основной группе лечения против 8,2 мес в контрольной при выполнении одного-двух сеансов ФДТ. После апробации методики фотоздействия и сравнения результатов в настоящее время мы стараемся проводить комбинированное лечение всем больным опухолью Клацкина. Предварительные результаты показывают, что с увеличением числа циклов ФДТ показатели выживаемости улучшаются.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФДТ является безопасным методом паллиативного лечения тяжелых больных опухолью Клацкина (ECOG 2–3), однако при изолированном использовании обладает ограниченной эффективностью. Комбинация с химиоинфузией не вызывает осложнений, при этом наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни.

Требуют изучения режимы и параметры фотоздействия, а также комбинации ФДТ с различными схемами химиотерапии и другими методиками на большем числе наблюдений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Козлов — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных; А.А. Поликарпов, Д.А. Гранов — общий дизайн исследования, рецензирование статьи; П.Г. Таразов — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи; А.В. Моисеенко, М.В. Юткин, С.В. Шаповал — лечение пациентов, набор клинических данных; А.С. Турлак — статистический анализ данных исследования. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. A.V. Kozlov — analysis of literature, collection of clinical data, writing the article; A.A. Polikarpov, D.A. Granov — general study design, reviewing the article; P.G. Tarazov — general study design, writing and reviewing the article; A.V. Moiseenko, M.V. Jutkin, S.V. Shapoval — treatment of patients, collection of clinical data; A.S. Turlak — statistical analysis of the research data. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья написана в рамках Государственного задания № 056-00102-21 «Разработка методики внутрипротоковой фотодинамической терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии для лечения пациентов с нерезектабельными опухолями Клацкина».

Funding source. This study was carried out as a part of State Assignment № 056-00102-21 «Development of a technique of photodynamic therapy and intra-arterial chemotherapy for the treatment of patients with unresectable Klatskin tumors».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Competing interests. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиева С.Б., Базин И.С., Бредер В.В., и др. Клинические рекомендации. Рак желчевыводящей системы. Москва, 2020. 51 с. [Aliieva SB, Bazin IS, Breder VV, et al. Clinical recommendations. Cancer of the biliary system. Moscow; 2020. 51 p. (In Russ).]
- Inchingolo R, Acquafredda F, Ferraro V, et al. Non-surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(11):1696–1708. doi: 10.4251/wjgo.v13.i11.1696
- Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Долгушин Б.И. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса // *Сибирский онкологический журнал.* 2019. Т. 18, № 1. С. 103–115. [Frantsev DY, Sergeeva ON, Dolgushin BI. Treatment of hylus cholangiocarcinoma. The current state of the issue. *Siberian Oncol J.* 2019;18(1):103–115. (In Russ).] doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115
- Chen P, Yang T, Shi P, et al. Benefits and safety of photodynamic therapy in patients with hilar cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;(37):102712. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102712
- Таразов П.Г., Кагачева Т.И. Рентгеноэндоваскулярные вмешательства в лечении внутрипеченочной холангиокарциномы (обзор литературы) // *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2021. Т. 15, № 3. С. 55–66. [Tarazov PG, Kalacheva TI. X-ray endovascular interventions in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma (literature review). *Diagnos-*
- tic interventional radiology.* 2021;15(3):55–66. (In Russ).] doi: 10.25512/DIR.2021.15.3.06
- Mayumi T, Okamoto K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):96–100. doi: 10.1002/jhbp.519
- Filippiadis DK, Binkert C, Pellerin O, et al. CIRSE quality assurance document and standards for classification of complications: the CIRSE classification system. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4
- Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., и др. Опухоль Клацкина, осложненная механической желтухой и холангитом, в реальной практике: нерезектабельная опухоль или incurable patient? // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2020. Т. 179, № 4. С. 9–16. [Granov DA, Polikarpov AA, Tarazov PG, et al. Klatskin's tumor, complicated by mechanical jaundice and cholangitis, in real practice: an unresectable tumor or an incurable patient? *Bulletin Surgery named after I.I. Grekov.* 2020;179(4):9–16. (In Russ).] doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-9-16
- Khan J, Ullah A, Matolo N, et al. Klatskin tumor in the light of ICD-O-3: A population-based clinical outcome study involving 1,144 patients from the surveillance, epidemiology, and end result (SEER) database (2001–2012). *Cureus.* 2021;13(10):e18941. doi: 10.7759/cureus.18941
- Bisello S, Buwenge M, Palloni A, et al. Radiotherapy or chemoradiation in unresectable biliary cancer: A retrospective study. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3095–3100. doi: 10.21873/anticancer.13445
- Wentrup R, Winkelmann N, Mitroshkin A, et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016;10(3):470–475. doi: 10.5009/gnl15175
- Li Z, Jiang X, Xiao H, et al. Long-term results of ERCP- or PTCS-directed photodynamic therapy for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* 2021;35(10):5655–5664. doi: 10.1007/s00464-020-08095-1
- Lee TY, Cheon YK, Shim CS. Photodynamic therapy in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous cholangioscopic versus peroral transpapillary approach. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(4):50–56. doi: 10.1089/pho.2015.3989
- Долгушин Б.И., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю., и др. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных // *Анналы хирургической гепатологии.* 2016. Т. 21, № 3. С. 106–118. [Dolgushin BI, Sergeeva ON, Frantsev DY, et al. Intra-current photodynamic therapy in portal cholangiocarcinoma in inoperable patients. *Annals surgical hepatology.* 2016;21(3):106–118. (In Russ).]
- Desai GS, Pande PM. Gastroduodenal artery: Single key for many locks. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(7):281–291. doi: 10.1002/jhbp.636
- Morell CM, Fabris L, Strazzabosco M. Vascular biology of the biliary epithelium. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(Suppl 1):26–32. doi: 10.1111/jgh.12022
- Sinn M, Nicolaou A, Gebauer B, et al. Hepatic arterial infusion with oxaliplatin and 5-FU/folinic acid for advanced biliary tract cancer: A phase II study. *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2399–2405. doi: 10.1007/s10620-013-2624-y
- Wang X, Hu J, Cao G, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Radiology.* 2017;283(2):580–589. doi: 10.1148/radiol.2016160572
- Козлов А.В., Таразов П.Г., Поликарпов А.А., и др. Артериальная химиоинфузия в лечении неоперабельных больных опухолью Клацкина: предварительные результаты // *Клиническая практика.* 2022. Т. 13, № 3. С. 25–31. [Kozlov AV, Tarazov PG, Polikarpov AA, et al. Arterial chemoinfusion in the treatment of inoperable patients with Klatskin's tumor: Preliminary results. *Journal of Clinical Practice.* 2022;13(3):25–31. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract109310

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Козлов Алексей Владимирович, д.м.н.;
адрес: Россия, 197758, Санкт-Петербург,
п. Песочный, ул. Ленинградская д. 70;
e-mail: av_kozlov@mail.ru; eLibrary SPIN: 3790-3030;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Соавторы:

Поликарпов Алексей Александрович, д.м.н.;
e-mail: pol1110@mail.ru; eLibrary SPIN: 4641-0720;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Таразов Павел Гадальгараевич, д.м.н., профессор;
e-mail: tarazovp@mail.ru; eLibrary SPIN: 7089-7542;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Моисеенко Андрей Викторович;
e-mail: med_moiseenko@mail.ru; eLibrary SPIN: 5992-9441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Юткин Максим Викторович;
e-mail: yutkin-m@mail.ru; eLibrary SPIN: 3767-4655;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Шаповал Сергей Владимирович, к.м.н.;
e-mail: gotina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9735-2998;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>

Турлак Анастасия Сергеевна;
e-mail: a_turlak18@mail.ru; eLibrary SPIN: 8389-1364;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X>

Гранов Дмитрий Анатольевич, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
e-mail: dmitriigranov@gmail.com; eLibrary SPIN: 5256-2744;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Alexey V. Kozlov, MD, PhD;
address: 70, Leningradskaya street,
Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia;
e-mail: av_kozlov@mail.ru; eLibrary SPIN: 3790-3030;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

Co-authors:

Aleksey A. Polikarpov, MD, PhD;
e-mail: pol1110@mail.ru; eLibrary SPIN: 4641-0720;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>

Pavel G. Tarazov, MD, PhD, Professor;
e-mail: tarazovp@mail.ru; eLibrary SPIN: 7089-7542;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>

Andrey V. Moiseenko, MD;
e-mail: med_moiseenko@mail.ru; eLibrary SPIN: 5992-9441;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>

Maksim V. Jutkin, MD;
e-mail: yutkin-m@mail.ru; eLibrary SPIN: 3767-4655;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4566-1190>

Sergey V. Shapoval, MD, PhD;
e-mail: gotina@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9735-2998;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3743-393X>

Anastasia S. Turlak, MD;
e-mail: a_turlak18@mail.ru; eLibrary SPIN: 8389-1364;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-767X>

Dmitrii A. Granov, MD, PhD, Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: dmitriigranov@gmail.com; eLibrary SPIN: 5256-2744;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>