

© CC BY Коллектив авторов, 2021
 УДК 616.367-006.6-08 (047)
 DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-111-117

ЛОКОРЕГИОНАРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (обзор литературы)

С. Я. Ивануса, С. А. Алентьев, Д. Ю. Евстратьева*, А. А. Молчанов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 04.06.2021 г.; принята к печати 01.12.2021 г.

Представлен литературный обзор исследований, посвященных применению методов локальной деструкции (фотодинамической терапии и радиочастотной абляции) в лечении больных с нерезектабельной внепеченочной холангиокарциномой. В настоящее время опубликовано множество исследований, посвященных оценке фотодинамической терапии в лечении пациентов данной категории. Радиочастотная абляция при опухолях внепеченочных желчных протоков применяется относительно недавно, но, по имеющимся данным, может представлять альтернативу фотодинамической терапии. В статье рассмотрены механизм действия, методика фотодинамической терапии и радиочастотной абляции, приведены результаты наиболее крупных исследований. Сообщается, что по результатам выживаемости фотодинамическая терапия сопоставима с R1/R2-резекцией. Имеются данные об успешном использовании ее в качестве адъювантного и неадъювантного лечения, о возможности применения фотодинамической терапии в качестве метода локального контроля опухоли у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, ожидающих трансплантации печени. Применение радиочастотной абляции на первом этапе, перед стентированием желчевыводящих путей, позволяет увеличить диаметр желчных протоков, способствует увеличению времени проходимости стента, а также выживаемости больных. Кроме того, радиочастотная абляция и фотодинамическая терапия могут успешно применяться при окклюзии ранее установленных стентов. Преимуществами фотодинамической терапии является возможность проведения ее у ослабленных больных, с повышенным уровнем билирубина сыворотки крови. К преимуществам радиочастотной абляции можно отнести меньшую стоимость процедуры, а также отсутствие необходимости соблюдения светового режима. Изучаются перспективы использования методов локорегионарной деструкции в составе комбинированных схем лечения (в сочетании с системной или регионарной химиотерапией), что позволяет достичь наилучших результатов.

Ключевые слова: холангиоцеллюлярный рак, гилусная холангиокарцинома, эндобилиарные вмешательства, фотодинамическая терапия, радиочастотная абляция

Для цитирования: Ивануса С. Я., Алентьев С. А., Евстратьева Д. Ю., Молчанов А. А. Локорегионарные методы лечения больных с холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2021;180(5):111–117. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-111-117.

* **Автор для связи:** Дарья Юрьевна Евстратьева, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: plotnikowadarja@yandex.ru.

LOCOREGIONAL METHODS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH EXTRAHEPATIC BILE DUCT CHOLANGIOCARCINOMA (review of literature)

Sergey Ya. Ivanusa, Sergey A. Alentev, Daria Yu. Evstrateva*, Alexander A. Molchanov

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Received 04.06.2021; accepted 01.12.2021

The article presents a literature review of studies on the use of local destruction methods (photodynamic therapy and radiofrequency ablation) in the treatment of patients with unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma. Currently, many studies have been published on the assessment of photodynamic therapy in the treatment of patients of this category. Radiofrequency ablation in tumors of extrahepatic bile ducts has been used relatively recently, but, according to available data, it may represent an alternative to photodynamic therapy. The article discusses the mechanism of action, the method of photodynamic therapy and radiofrequency ablation, and presents the results of the largest studies. It is reported that photodynamic therapy is comparable to R1/R2 resection according to the survival results. There is

evidence of its successful use as adjuvant and neoadjuvant treatment, the possibility of using photodynamic therapy as a method of local tumor control in patients with unresectable cholangiocarcinoma awaiting liver transplantation. The use of radiofrequency ablation at the first stage before stenting the biliary tract allows to increase the diameter of the bile ducts, increases the stent patency time, as well as the survival rate of patients. In addition, radiofrequency ablation and photodynamic therapy can be successfully applied to occlude previously inserted stents. The advantage of photodynamic therapy is the possibility of using it in weakened patients with hyperbilirubinemia. The advantages of radiofrequency ablation include the lower cost of the procedure, as well as the absence of the need to keep the light regimen. The prospects of using methods of locoregional destruction as part of combined treatment regimens (in combination with systemic or regional chemotherapy) are being studied, which allows achieving the best results.

Keywords: *cholangiocellular carcinoma, hilus cholangiocarcinoma, endobiliary intervention, photodynamic therapy, radiofrequency ablation*

For citation: Ivanusa S. Ya., Alentev S. A., Evstrateva D. Yu., Molchanov A. A. Locoregional methods of treatment of patients with extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(5):111–117. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-5-111-117.

* **Corresponding author:** Daria Yu. Evstrateva, Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: plotnikowadarja@yandex.ru.

Лечение протоковой холангиокарциномы является актуальной и сложной проблемой современной гепатопанкреатобилиарной хирургии. Среди всех злокачественных новообразований человека рак внепеченочных желчных протоков составляет от 2 до 4,5 %, при этом до 60–80 % из этого числа составляет опухоль Клацкина (опухоль проксимальных внепеченочных желчных протоков, воротная, гилюсная или хиллярная холангиокарцинома). За последние годы отмечается рост заболеваемости холангиоцеллюлярным раком. Ежегодно диагностируется приблизительно 7500 новых случаев протоковой холангиокарциномы [1, 2].

Единственным методом, позволяющим существенно увеличить отдаленную выживаемость больных холангиоцеллюлярным раком, является радикальная резекция [2–4]. Однако на момент постановки диагноза выполнение операции возможно не более чем у 30 % больных [3–5]. Кроме того, рецидив опухоли после хирургического вмешательства достигает 50 % [3]. Таким образом, большая часть пациентов нуждаются в паллиативном лечении. Стандартным вариантом терапии больных с опухолями внепеченочных желчных протоков являются различные виды дренирования желчевыводящих путей с последующей имплантацией билиарных стентов (чрескожно или эндоскопически) [5]. Однако данные вмешательства не влияют на опухоль и часто сопровождаются рецидивом механической желтухи. Медиана выживаемости при этом составляет от 3 до 10 месяцев [6]. Учитывая локализацию опухоли, ее близкое расположение к сосудистым структурам ворот печени, а также относительно редкое метастазирование, перспективным представляется использование локорегионарных методов лечения. Наиболее изученными, показавшими обнадеживающие результаты, а также сопоставимыми по числу осложнений и выживаемости методами лечения являются фотодинамическая терапия (ФДТ) и радиочастотная абляция (РЧА).

ФДТ предполагает избирательное накопление фотосенсибилизатора (ФТ) в опухолевой ткани с последующей его активацией путем локального облучения светом с определенной длиной волны. При этом в тканях происходят фотохимические реакции между ФТ и кислородом, приводящие к образованию в опухолевой ткани и (или) в сосудах опухоли цитотоксических агентов (прежде всего, активных форм кислорода), разрушающих опухолевые клетки [8].

Наиболее часто используемыми ФТ в лечении холангиокарциномы являются фотодинамические агенты первого поколения (Фотофрин (США), Фотосан (Германия), Фотогем (Россия)), представляющие собой смесь мономерных и олигомерных производных гематопорфирина. Препарат вводят внутривенно в стандартной дозировке – 2 мг/кг массы тела, за 24–48 ч до оперативного вмешательства, за это время происходит максимальное накопление ФТ в опухолевой ткани [9].

Фотоактивацию производят светом с длиной волны 630 нм (красный свет). Дозу световой энергии устанавливают в зависимости от объема поражения протоков, обычно она составляет 180–250 Дж/см², длительность облучения рассчитывают исходя из заданной величины световой дозы и плотности мощности излучения. Однако ФТ первого поколения свойственен ряд недостатков: неоптимальный спектр поглощения (вблизи $\lambda=630$ нм) и, как следствие, малая глубина проникновения света (3–5 мм), недостаточная избирательность накопления, длительное удерживание препарата в здоровых тканях и продолжительный период выведения, что обуславливает их высокую фототоксичность и требует длительного соблюдения светового режима. Перечисленных недостатков лишены ФТ второго поколения: Радахлорин (Россия), Фотолон (Беларусь), Фотодитазин (Россия), Темопопорфин/Фоскан (Германия). Препараты активируются светом в длинноволновой области спектра ($\lambda=650$ –680 нм), который глубже проникает в ткани (7–8 мм). Более быстрое выведение препарата из организма (в течение 48 ч) обуславливает небольшой срок соблюдения светового режима пациентами [10].

Для облучения опухоли используются гибкие оптические волокна (световоды), которые подсоединяются к источнику лазерного излучения. Световод, имеющий на конце цилиндрический диффузор (концевая часть, обеспечивающая засветку пораженного участка), помещается внутрь катетера, содержащего рентгеноконтрастные метки на конце, и под рентгеноскопическим контролем подводится к месту опухолевой стриктуры. При облучении опухоли следует избегать повторной обработки полей.

Источник света к опухоли может подводиться как с использованием чрескожного чреспеченочного доступа, так и эндоскопически. При необходимости возможно проведение баллонной дилатации опухолевой стриктуры. В обоих случаях может быть использована холангиоскопия. На завершающем этапе стандартным считается выполнение дренирования или стентирования желчных протоков. Рекомендуется размещать пластиковые стенты, во время замены которых возможно выполнение повторных сеансов ФДТ. Однако имеются также сообщения о том, что ФДТ может безопасно и эффективно проводиться и через установленный ранее металлический саморасширяющийся стент [11].

Отчет о первом успешном применении ФДТ был опубликован в 1991 г. J. S. Jr McCaughan et al. [12]. Пациентке с нерезектабельной аденокарциномой общего желчного протока было выполнено 7 сеансов эндоскопической ФДТ, выживаемость составила 4,5 года.

Первое рандомизированное исследование было проведено в Германии в 2003 г. M. Ortner et al. [13]. Всего в исследовании приняли участие 39 больных. Первую группу составили

пациенты, которым выполнялась ФДТ со стентированием ($n=19$), вторую – больные, получающие только стентирование ($n=20$). Для ФДТ применяли Фотофрин в стандартной дозировке. Медиана выживаемости составила 493 дня против 98 дней ($P<0,0001$). Уровень билирубина и качество жизни при выполнении ФДТ также улучшались, в отличие от группы стентирования. Частота осложнений была сопоставимой, кроме того, холангит чаще возникал во второй группе (7 против 3). Приводятся также результаты лечения пациентов, которые не вошли ни в одну из групп по причине несоответствия критериям включения (индекс Карновского $<30\%$, $n=9$; отказ от рандомизации, $n=7$; предыдущая химио- или лучевая терапия, $n=5$; частичная резекция, $n=5$). Все пациенты в качестве лечения выбрали стентирование с ФДТ. Медиана выживаемости у этих больных составила 426 дней, что выше, чем у пациентов, получающих стентирование. Авторы делают вывод о том, что ФДТ эффективна, в том числе и у ослабленных больных. Исследование было прекращено преждевременно, так как дальнейшая рандомизация считалась неэтичной.

В 2005 г. T. Zoerpf et al. [14] было проведено еще одно рандомизированное исследование. Тридцать два пациента с нерезектабельной холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков были разделены на две группы: 16 больных – ФДТ+стент и 16 – только стентирование. Девяти пациентам выполняли повторные сеансы ФДТ спустя 3–9 месяцев, 1 больному провели три сеанса ФДТ (третий – через 6 месяцев после второго). Спустя 4 месяца при контрольной холангиографии выявлялась реканализация желчных протоков в обработанной области. В 1-й группе больных билирубин сыворотки крови снизился с 2,75 до 1,3 мг/дл. Медиана выживаемости была значительно больше в группе ФДТ (21 месяц против 7 месяцев, $p=0,01$). Случаев холангита отмечено больше в 1-й группе (4 против 1), но отличие не было статистически значимым ($p=0,166$). Таким образом, авторы делают предположение о том, что ФДТ имеет потенциал изменить все настоящие стандарты паллиативного лечения нерезектабельной холангиокарциномы.

В 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования III фазы, PHOTOSTENT-02, проведенного в Великобритании [15]. Оценивалась эффективность и безопасность ФДТ со стентированием (группа 1) по сравнению со стентированием желчевыводящих путей (группа 2) при местно-распространенном или метастатическом раке желчных протоков (как внутрипеченочных, так и внепеченочных холангиокарциномах). Всего в исследование были включены 92 пациента из восьми центров. Были получены неожиданные результаты, противоречащие всем предыдущим исследованиям. Авторы сообщают, что общая выживаемость была хуже в группе ФДТ по сравнению с группой стентирования (медиана выживаемости: 6,2 против 9,8 месяца). Среди пациентов с ФДТ наблюдалась также более низкая выживаемость без прогрессирования (медиана 3,4 против 4,3 месяца). Частота и степень осложнений были сопоставимы. Полученные результаты авторы объясняют различиями в последующем лечении. Во 2-й группе химиотерапию (ХТ) получили 24 пациента (52 %) против 13 пациентов (28 %) из группы ФДТ. При этом больные из группы стентирования начинали получать ее раньше. ХТ проводили по схеме CisGem, которая является международным стандартом для лечения этого заболевания.

Однако на данный момент все остальные исследования, а также метаанализы [16] демонстрируют значимое увеличение выживаемости у пациентов, получающих ФДТ, по сравнению со стандартными методами декомпрессии желчных протоков. При этом наибольшую выживаемость имеют больные, получающие повторные сеансы ФДТ. В ретроспективном исследо-

вании A. Höblinger et al. [17] были проанализированы 10 пациентов с нерезектабельной гиллюсной холангиокарциномой, которым проводились множественные сеансы ФДТ (в среднем 8, диапазон 4–14), при этом 3 больных имели метастатическое поражение. Повторные сеансы ФДТ выполняли через регулярные интервалы в 1–2 месяца ($n=6$) либо досрочно при прогрессировании заболевания ($n=4$). Процедура проводилась эндоскопически у всех пациентов. Из осложнений отмечены холангит ($n=2$, 20 %) и реакция фототоксичности у 1 больного после седьмого сеанса ФДТ. Медиана общей выживаемости не была достигнута, расчетная выживаемость всех пациентов составила 47,6 месяца.

Помимо этого, прогностическими факторами, связанными с длительной выживаемостью, являются более короткий период времени от момента постановки диагноза до выполнения процедуры, а также невысокий уровень билирубина перед ФДТ. Наоборот, низкий уровень альбумина сыворотки крови связан с меньшей выживаемостью пациентов [18, 19].

Имеются исследования, в которых авторы оценивали результаты ФДТ в зависимости от доступа, а также с или без использования холангиоскопии. Сообщается, что холангиоскопия способствует более целенаправленному, однородному облучению опухоли, но не влияет на результаты лечения [20].

Наибольшая эффективность ФДТ наблюдается при использовании ФС последних поколений. Так, A. Wagner et al. [21] сравнили ФДТ с использованием Темопорфина (Фоскана) и Фотофрина в лечении больных с нерезектабельной холангиокарциномой. Медиана выживаемости составила 15,4 и 9,3 месяца, 6-месячная выживаемость – 83 и 70 % соответственно. Кроме того, при использовании Фоскана отмечена максимальная глубина поражения опухоли ($>7,5$ мм). Частота осложнений не отличалась.

Перспективным направлением, позволяющим достичь наилучших результатов ФДТ, является комбинация ее с другими методами. По результатам ретроспективного исследования M. J. Hong et al. [22], медиана выживаемости при сочетании ФДТ с системной ХТ составила 17,9 против 11,1 месяца при выполнении только ФДТ; 1-, 2- и 3-летняя выживаемость составила 40, 17 и 3 % в группе ФДТ и 93, 16 и 0 % соответственно при ФДТ с системной ХТ (Гемцитабин или Гемцитабин + Цисплатин). Еще в одном более позднем исследовании [23] со сходным дизайном пациенты, которым выполнялась ФДТ с системной ХТ ($n=35$), имели преимущество в выживаемости почти в 5 месяцев по сравнению с больными, получавшими только ФДТ ($n=33$), – 374 дня против 520 дней, 1-летняя выживаемость – 88 против 58 % ($p=0,001$). Кроме того, авторы провели анализ выживаемости больных в подгруппах в зависимости от схемы ХТ. Более эффективной являлась комбинированная ХТ на основе Гемцитабина (Гемцитабин + Цисплатин или Оксалиплатин, Гемцитабин + Капецитабин) по сравнению с монотерапией Гемцитабином. В 2016 г. было проведено рандомизированное исследование [24] с участием двух групп пациентов: группа А – ФДТ + стентирование + системная ХТ (GemCap), группа В – стентирование + системная ХТ (GemCap). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 175 дней в группе А и 96 дней в группе В. Различий по числу осложнений между группами не было.

Имеются сообщения об эффективности совместного применения методов локорегионарного лечения – внутрипротоковой ФДТ и регионарной химиотерапии (РХТ). Д. А. Гранов и др. [25] приводят данные лечения 55 пациентов с первично нерезектабельной опухолью Клацкина. Всего выполнено 318 сеансов внутрипротоковой ФДТ и 243 цикла РХТ. В 4 случаях стало возможным выполнение радикального оперативного вмешательства. Медиана общей выживаемости пациентов составила 20,3 месяца.

Ряд авторов предлагают использовать ФДТ в адьювантном и неoadьювантном режимах. В пилотном исследовании II фазы [3] 7 пациентам с нерезектабельной воротной холангиокарциномой выполнялся 1 либо 2 сеанса ФДТ. При гистологическом исследовании наблюдался положительный ответ опухоли в виде поверхностного некроза новообразования и отсутствия опухолевых клеток на глубину до 4 мм. В последующем проведено оперативное лечение, в 100 % случаев достигнута R0-резекция. Медиана времени до операции составила 6 недель. Опухоль рецидивировала у 2 пациентов через 6 и 19 месяцев. Показатель 1-летней выживаемости без прогрессирования составил 83 %. А. Nanashima et al. [26] сообщают об успешном использовании ФДТ у пациентов после выполнения нерадикальной резекции. Выявлялось заметное уменьшение опухоли, реканализация протоков после ФДТ. Прогрессирование заболевания отмечено через 6–31 месяц.

Коллектив авторов во главе с N. D. Cosgrove [27] пишут о возможности применения ФДТ в качестве метода локального контроля опухоли у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, ожидающих трансплантации печени (ТП). Четверем больным после проведения ХТ выполнялась ФДТ. Среднее время от ФДТ до ТП составило 4 месяца. Ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования опухоли за этот период. Выживаемость без прогрессирования у 3 пациентов после ТП составила 28,1 месяца (диапазон – 9,3–82,7 месяца).

H. Witzigmann et al. [4] проанализировали проспективные данные лечения и исхода 184 пациентов с глистозной холангиокарциномой, которым выполнялась резекция печени и желчных протоков, либо стентирование с ФДТ, либо только стентирование. Как и ожидалось, наилучшую выживаемость имели больные, у которых была достигнута R0-резекция (медиана – 33,1 месяца). Однако достичь отрицательных краев резекции удалось лишь в трети случаев. Пациенты с R1/R2 показали выживаемость, аналогичную тем, которые получали ФДТ со стентированием (12,2 и 12,0 месяца соответственно). При этом в группе ФДТ, по сравнению с 1-й группой, отмечалась значительно более низкая частота осложнений. В группе стентирования медиана выживаемости составила 6,4 месяца.

В 2016 г. A. Schmidt et al. [28] провели сравнительное исследование ФДТ и РЧА при глистозной холангиокарциноме. Первую группу составили 14 пациентов, которым проводилась РЧА, всего 31 сеанс (до 7 процедур на 1 больного, с интервалом от 2 до 3 месяцев). Второй группе (20 пациентов) выполнялась внутрипротоковая ФДТ, общее число сеансов ФДТ – 36 (максимально 5 на 1 пациента). Через 14 дней после проведения лечения в группе РЧА отмечено значимое снижение уровня билирубина (в среднем с 3,3 до 2,3 мг/дл), в отличие от группы ФДТ (в среднем с 4,1 до 3,5 мг/дл). Кроме того, в группе ФДТ наблюдалось большее число преждевременных замен стента после первого вмешательства (13 из 20, 65 %) по сравнению с группой РЧА (4 из 14, 29 %). Также у пациентов, получающих ФДТ, отмечено несколько большее число осложнений (у 40 %), чем у больных, которым проводилась РЧА (21 %), при этом серьезных осложнений не было ни в одной из групп. Сделан вывод о том, что РЧА может представлять альтернативу ФДТ.

Долгосрочные результаты ФДТ и РЧА были оценены D. S. Strand et al. [29]. Выживаемость после эндоскопической РЧА (n=16) и ФДТ (n=32) статистически не различалась. Медиана выживаемости составила 9,6 и 7,5 месяца соответственно.

Метод РЧА на протяжении многих лет широко применяется в лечении больных с первичным или метастатическим раком печени. Технология хорошо изучена, накопленный опыт свидетельствует об ее высокой эффективности и безопасности у таких больных. Однако внутрипротоковая РЧА при нерезектабельной холангиокарциноме внепеченочных желчных прото-

тков применяется относительно недавно. Проведение ее стало возможным в связи с появлением специального оборудования.

При РЧА происходит коагуляционный некроз опухоли посредством теплового повреждения тканей, вызванного переменным электрическим током, подводимым к опухоли при помощи специальных электродов. РЧА выполняется как эндоскопически, так и чрескожно. В отличие от ФДТ, при РЧА необходим непосредственный контакт электрода с опухолевой тканью. После выполнения абляции производится удаление некротически измененных тканей при помощи баллонного катетера, в обработанную зону устанавливается стент [30].

В настоящее время двумя коммерчески доступными устройствами для внутрипротоковой РЧА являются катетер Habib™ EndoHPB (*Boston Scientific Corp., Marlborough MA, США*) и катетер ELRA™ RF (*Taewoong Medical, Южная Корея*). Устройство Habib EndoHPB состоит из 8 Fg катетера (2,6 мм) длиной 180 см. На дистальном конце катетера находятся два циркулярных электрода из нержавеющей стали шириной 8 мм, разделенных неактивным расстоянием в 8 мм. Данная конструкция обеспечивает цилиндрическую абляцию на расстоянии 24 мм между дистальным и проксимальным полями двух электродов. Катетер совместим со многими общедоступными электрохирургическими генераторами и эндоскопами с рабочим каналом 3,2 мм или более. Настройка генератора включает мощность (оптимальной является от 7 до 10 Вт). Рекомендуемое время воздействия на всех участках стриктуры – не более 2 мин [30].

RF-катетер ELRA позволяет контролировать температуру на границе раздела «ткань – электрод», состоит из 7 Fg (2,3 мм) катетера длиной 175 см, способного выдержать острый угол при отклонении в нижней части рабочего канала дуоденоскопа. Он содержит четыре биполярных электрода, которые обеспечивают линейную абляцию, в зависимости от длины которой выделяют два размера катетеров (18 и 33 мм). В качестве РЧ-источника применяются генераторы VIVA (*Taewoong Medical, Южная Корея*), настроенные в основном на двухминутный интервал, максимальную температуру 80 °C и мощность 10 Вт. Сравнительные исследования между катетерами отсутствуют.

Ввиду малого числа больных, исследования по применению РЧА при механической желтухе опухолевой этиологии чаще всего включают в себя опухоли различных локализаций – внутри- и внепеченочные холангиокарциномы, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря. При этом большинство исследователей отмечают увеличение диаметра желчного протока в обработанной зоне после РЧА, увеличение времени функционирования стента и общей выживаемости.

Первое сообщение о применении РЧА для лечения нерезектабельных опухолей желчных протоков проведено A. W. Steel et al. [31] в 2011 г. с включением 22 пациентов (16 – рак поджелудочной железы и 6 – холангиокарцинома внепеченочных желчных протоков). РЧА выполняли эндоскопически с последующей установкой металлического стента. Процедура была успешно проведена 21 больному. Отмечены нормализация уровня билирубина, восстановление проходимости желчных протоков, сохраняющееся до 90 дней.

В 2018 г. было опубликовано рандомизированное контролируемое исследование [32], включающее в себя 65 пациентов с опухолью Клацкина I и II типа (n=19) или дистальной холангиокарциномой (n=46). Больные распределялись между двумя группами: РЧА + пластиковый стент (n=32) и только пластиковый стент (n=33). В обеих группах наблюдались схожие осложнения, в то время как проходимость стента была в 2 раза больше в группе РЧА (6,8 против 3,4 месяца). Медиана выживаемости также была значительно выше в группе РЧА

(13,2 против 8,3 месяца). Многовариантный регрессионный анализ Кокса показал, что РЧА является единственным фактором, влияющим на выживаемость пациентов.

X. Zheng et al. [33] в 2016 г. провели первый метаанализ, включающий в себя 9 исследований, суммарно 263 пациента: холангиоцеллюлярный рак (65,8 %), рак поджелудочной железы (29,3 %), метастазы других опухолей (1,5 %), другие типы рака (4,9 %). Всем больным выполнялась эндоскопическая РЧА. Описано увеличение диаметра желчных протоков в месте стриктуры – в среднем с 1,189 до 4,635 мм. Средняя продолжительность функционирования стента составила 7,6 месяца. Смертность 30-, 90-дневная и 2-летняя составила 2, 21 и 48 % соответственно. Суммарная частота осложнений составила 17 %, при этом большая часть лечилась консервативно.

В 2018 г. A. A. Sofi et al. [34] также представили систематический обзор и метаанализ, включающий в себя суммарно 505 пациентов (9 исследований) со злокачественными стриктурами желчных протоков, которым выполнялось стентирование металлическими саморасширяющимися стентами после РЧА или самостоятельно. Пациенты, получившие РЧА (n=239), имели более длительную проходимость стента, а также выживаемость (285 против 248 дней). При этом разница в выживаемости наблюдалась даже несмотря на то, что число пациентов, получавших системную ХТ, было значительно больше в группе контроля. Имеется предположение, что, помимо термического устранения новообразования, при РЧА, за счет некроза опухоли, происходит активизация противоопухолевого иммунного ответа.

Y. Wang et al. [35] провели ретроспективный анализ лечения больных с нерезектабельной гилосной холангиокарциномой III и IV типа по Bismuth. РЧА была успешно выполнена с использованием чрескожного чреспеченочного доступа. Технический успех составил 100 %. Одному пациенту, в связи с окклюзией стента, через 252 дня после процедуры была выполнена повторная абляция. Медиана проходимости стента с момента первой РЧА и выживаемость с момента постановки диагноза составили 100 дней и 5,3 месяца соответственно. T. T. Wu et al. [36] также сообщают о своем опыте лечения 47 пациентов, которым было проведено 65 процедур чрескожной РЧА с размещением саморасширяющихся металлических стентов. Значимо сниженные уровни билирубина наблюдали на 7-й день после операции. Медиана проходимости стента составила 149 дней (15–281). Медиана выживаемости – 181 (15–495) день.

РЧА может являться альтернативой традиционной техники «стент в стент» при прогрессировании заболевания. Первое сообщение об успешном использовании эндобилиарной РЧА у пациентов с окклюзированными саморасширяющимися металлическими стентами принадлежит J. Pozsa' et al. [37]. Всего были пролечены 5 больных, 2 имели полностью покрытые стенты, 3 – непокрытые, со средним временем функционирования 105 (17–240) дней. Внутрипротоковую РЧА проводили во всех случаях эндоскопически. Диаметр желчного протока в месте стриктуры увеличился в среднем с 2 до 4,7 мм, длина стриктуры уменьшалась с 15 до 10,6 мм. Прходимость стента после РЧА составила 62 (9–236) дня.

A. Kadayifci et al. [38] сравнили две группы больных с металлическими саморасширяющимися стентами, установленными по поводу злокачественных новообразований желчных протоков. В основной группе (n=25) больным, в связи с окклюзией стента, выполнялась эндоскопическая внутрипротоковая РЧА. Контрольной группе (n=25) устанавливали дополнительный пластиковый стент. В первой группе РЧА была успешно проведена у 14 (56 %) пациентов, остальным 11 больным были установлены пластиковые стенты. Процент про-

ходимости стента через 90 дней составил 56 и 24 % в основной и контрольной группе соответственно. Среднее время проходимости стента было значительно больше при выполнении РЧА (119,5 против 65,3 дня). N. Xia et al. [39] опубликовали результаты применения РЧА при окклюзии стента с использованием чрескожного доступа. Среднее время проходимости стента составило 107 дней. Осложнений, связанных с проведением РЧА, не было.

Таким образом, методами выбора в лечении пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой внепеченочных желчных протоков могут являться ФДТ или РЧА. Однако необходимы дополнительные исследования с участием большего числа пациентов, а также исследования сочетанного применения различных методов локорегионарного воздействия. Необходима разработка новых фотосенсибилизаторов, которые бы позволили достичь максимальной эффективности ФДТ.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Макаров Е. С. и др. Рак проксимальных желчных протоков. М. : Печатка, 2018. 100 с.
- Майстренко Н. А. и др. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) // *Практ. онкология*. 2008. № 4. С. 229–236.
- Wiedmann M. et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma : a phase II pilot study // *Cancer*. 2003. Vol. 97, № 11. P. 2783–2790.
- Witzigmann H. et al. 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. Vol. 244, № 2. P. 230–239.
- Goenka M. K., Goenka U. Palliation : Hilar cholangiocarcinoma // *World J. Hepatol.* 2014. Vol. 39, № 6. P. 559–569.
- Farley D. R., Weaver A. L., Nagorney D. M. «Natural history» of unresected cholangiocarcinoma : patient outcome after noncurative intervention // *Mayo Clin Proc.* 1995. Vol. 70, № 5. P. 425–429.
- Jamagin W. R. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma // *Ann Surg.* 2001. Vol. 234, № 4. P. 507–517.
- Лапцевич Т. П. и др. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей : основы, история развития, перспективы (обзор) // *Онколог. журн.* 2008. № 1. С. 117–138.
- Pahernik S. A. et al. Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer // *J. Photochem. Photobiol.* 1998. Vol. 47, № 1. P. 58–62.
- Чан Тхи Хай Иен и др. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда в ФДТ опухолей // *Рос. биотерапевт. журн.* 2009. Т. 8, № 4. С. 99–104.
- Gerhardt T. et al. Combination of bilateral metal stenting and transstent photodynamic therapy for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma // *J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 48, № 1. P. 28–32.
- McCaughan J. S. et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report // *Arch. Surg.* 1991. Vol. 126, № 1. P. 111–113.

13. Ortner M. E. et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma : a randomized prospective study // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125, № 5. P. 1355–1363.
14. Zoepf T. et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer : improved survival after photodynamic therapy // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100, № 11. P. 2426–2430.
15. Pereira S. P. et al. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer // *ESMO Open*. 2018. Vol. 3, № 5.
16. Moole H. et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma : A systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 32, № 6. P. 1278–1288.
17. Höblinger A. et al. Feasibility and safety of long-term photodynamic therapy (PDT) in the palliative treatment of patients with hilar cholangiocarcinoma // *Eur. J. Med Res.* 2011. Vol. 16, № 9. P. 391–395.
18. Cheon Y. K. et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma // *HPB (Oxford)*. 2012. Vol. 14, № 3. P. 185–193.
19. Prasad G. A. et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5, № 6. P. 743–748.
20. Talreja J. P. et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma : contribution of single operator cholangioscopy for targeted treatment // *Photochem Photobiol Sci.* 2011. Vol. 10, № 7. P. 1233–1238.
21. Wagner A. et al. Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma : A multicenter prospective phase II study // *Hepatology*. 2015. Vol. 62, № 5. P. 1456–1465.
22. Hong M. J. et al. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma // *Gut. Liver*. 2014. Vol. 8, № 3. P. 318–323.
23. Wentrup R. et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma // *Gut. Liver*. 2016. Vol. 10, № 3. P. 470–475.
24. Hauge T. et al. Randomised controlled trial of temoporfin photodynamic therapy plus chemotherapy in nonresectable biliary carcinoma – PCS Nordic study // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016. Vol. 13. P. 330–333.
25. Гранов Д. А. и др. Комбинация методов регионарной терапии в лечении неоперабельной опухоли Клатскина // *Высокотехнолог. мед.* 2020. Т. 7, № 4. С. 8–16.
26. Nanashima A. et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery : a preliminary study // *J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39, № 11. P. 1095–1101.
27. Cosgrove N. D. et al. Photodynamic therapy provides local control of cholangiocarcinoma in patients awaiting liver transplantation // *Am. J. Transplant.* 2014. Vol. 14, № 2. P. 466–471.
28. Schmidt A. et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma // *United European Gastroenterol. J.* 2016. Vol. 4, № 4. P. 570–579.
29. Strand D. S. et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma // *Gastrointest Endosc.* 2014. Vol. 80, № 5. P. 794–804.
30. Alvarez-Sánchez M. V., Napoléon B. Review of endoscopic radiofrequency in biliopancreatic tumours with emphasis on clinical benefits, controversies and safety // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, № 37. P. 8257–8270.
31. Steel A. W. et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction // *Gastrointest Endosc.* 2011. Vol. 73. P. 149–153.
32. Yang J. et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial // *Endoscopy*. 2018. Vol. 50. P. 751–760.
33. Zheng X. et al. Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction : A systematic review and meta-analysis // *Journal of Digestive Diseases*. 2016. Vol. 17. P. 716–724.
34. Sofi A. A. et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures : a systematic review and meta-analysis // *Gastrointest. Endosc.* 2018. Vol. 87. P. 944–951.
35. Wang Y. et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation in the management of unresectable Bismuth types III and IV hilar cholangiocarcinoma // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, № 33. P. 53911–53920.
36. Wu T. et al. Percutaneous Intraluminal Radiofrequency Ablation for Malignant Extrahepatic Biliary Obstruction: A Safe and Feasible Method // *Dig Dis Sci.* 2015. Vol. 60, № 7. P. 2158–2163.
37. Pozsa' r J. et al. Intraductal radiofrequency ablation can restore patency of occluded biliary selfexpanding metal stents // *Z. Gastroenterol.* 2011. Vol. 49. P. 70.
38. Kadayifci A. et al. Radiofrequency ablation for the management of occluded biliary metal stents // *Endoscopy*. 2016. Vol. 48. P. 1096.
39. Xia N. et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for treatment of biliary stent occlusion : A preliminary result // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, № 10. P. 1851–1856.

REFERENCES

1. Makarov E. S. i dr. Cancer of the proximal bile ducts. Moscow, Pechatka, 2018:100. (In Russ.).
2. Maystrenko N. A. i dr. Cholangiocellular cancer (features of diagnosis and treatment) // *Practical Oncology*. 2008;(4):229–236. (In Russ.).
3. Wiedmann M. et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma: a phase II pilot study // *Cancer*. 2003;97(11):2783–2790.
4. Witzigmann H. et al. 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(2):230–239.
5. Goenka M. K., Goenka U. Palliation: Hilar cholangiocarcinoma // *World J. Hepatol.* 2014;39(6):559–569.
6. Farley D. R., Weaver A. L., Nagorney D. M. Natural history of unresected cholangiocarcinoma: patient outcome after noncurative intervention // *Mayo Clin Proc.* 1995;70(5):425–429.
7. Jarnagin W. R. et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma // *Ann Surg.* 2001;234(4):507–517.
8. Laptsevich T. P. et al. Photodynamic therapy of malignant tumors: fundamentals, history of development, prospects (review) // *Journal of Oncology*. 2008;(1):117–138.
9. Pahernik S. A. et al. Distribution and pharmacokinetics of Photofrin in human bile duct cancer // *J Photochem Photobiol.* 1998;47(1): 58–62.
10. Chan Thi Hai Yen et al. Chlorine-type photosensitizers in tumor PDT // *Russian Biotherapeutic Journal*. 2009;8(4):99–104.
11. Gerhardt T. et al. Combination of bilateral metal stenting and transstent photodynamic therapy for palliative treatment of hilar cholangiocarcinoma // *J Gastroenterol.* 2010;48(1):28–32.
12. McCaughan J. S. et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report // *Arch Surg.* 1991;126(1):111–113.
13. Ortner M. E. et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study // *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355–1363.
14. Zoepf T. et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy // *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(11):2426–2430.
15. Pereira S. et al. P. PHOTOSTENT-02: porfimer sodium photodynamic therapy plus stenting versus stenting alone in patients with locally advanced or metastatic biliary tract cancer // *ESMO Open*. 2018;3(5).
16. Moole H. et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis // *World J Gastroenterol.* 2017;32(6):1278–1288.
17. Höblinger A. et al. 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.
18. Cheon Y. K. et al. Longterm outcome of photodynamic therapy compared with biliary stenting alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma // *HPB (Oxford)*. 2012;14(3):185–193.
19. Prasad G. A. et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(6):743–748.
20. Talreja J. P. et al. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: contribution of single operator cholangioscopy for targeted treatment // *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10(7):1233–1238.

21. Wagner A. et al. Temoporfin improves efficacy of photodynamic therapy in advanced biliary tract carcinoma: A multicenter prospective phase II study // *Hepatology*. 2015;62(5):1456–1465.
22. Hong M. J. et al. Long-term outcome of photodynamic therapy with systemic chemotherapy compared to photodynamic therapy alone in patients with advanced hilar cholangiocarcinoma // *Gut Liver*. 2014;8(3):318–323.
23. Wentrup R. et al. Photodynamic Therapy Plus Chemotherapy Compared with Photodynamic Therapy Alone in Hilar Nonresectable Cholangiocarcinoma // *Gut Liver*. 2016;10(3):470–475.
24. Hauge T. et al. Randomised controlled trial of temoporfin photodynamic therapy plus chemotherapy in nonresectable biliary carcinoma – PCS Nordic study // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;13:330–333.
25. Granov D. A. i dr. Combination of methods of regional therapy in the treatment of inoperable Klatskin tumor // *High-tech medicine*. 2020;7(4):8–16. (In Russ.).
26. Nanashima A. et al. Adjuvant photodynamic therapy for bile duct carcinoma after surgery: a preliminary study // *J Gastroenterol*. 2004;39(11):1095–1101.
27. Cosgrove N. D. et al. Photodynamic therapy provides local control of cholangiocarcinoma in patients awaiting liver transplantation // *Am J Transplant*. 2014;14(2):466– 71.
28. Schmidt A. et al. Short-term effects and adverse events of endoscopically applied radiofrequency ablation appear to be comparable with photodynamic therapy in hilar cholangiocarcinoma // *United European Gastroenterol J*. 2016.;4(4):570–579.
29. Strand D. S. et al. ERCP-directed radiofrequency ablation and photodynamic therapy are associated with comparable survival in the treatment of unresectable cholangiocarcinoma // *Gastrointest Endosc*. 2014;80(5):794–804.
30. Alvarez-Sánchez M. V., Napoléon B. Review of endoscopic radiofrequency in biliopancreatic tumours with emphasis on clinical benefits, controversies and safety // *World J Gastroenterol*. 2016;22(37) :8257–8270.
31. Steel A. W. et al. Endoscopically applied radiofrequency ablation appears to be safe in the treatment of malignant biliary obstruction // *Gastrointest Endosc*. 2011;73:149–153.
32. Yang J. et al. Efficacy and safety of endoscopic radiofrequency ablation for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: a randomized trial // *Endoscopy*. 2018;50:751–760.
33. Zheng X. et al. Endoscopic radiofrequency ablation may be preferable in the management of malignant biliary obstruction: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Digestive Diseases*. 2016;17:716– 724.
34. Sofi A. A. et al. Radiofrequency ablation combined with biliary stent placement versus stent placement alone for malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis // *Gastrointest Endosc*. 2018;87:944–951.
35. Wang Y. et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation in the management of unresectable Bismuth types III and IV hilar cholangiocarcinoma // *Oncotarget*. 2016;7(33):53911–53920.
36. Wu T. et al. Percutaneous Intraluminal Radiofrequency Ablation for Malignant Extrahepatic Biliary Obstruction: A Safe and Feasible Method // *Dig Dis Sci*. 2015;60(7):2158–2163.
37. Pozsa' r J. et al. Intraductal radiofrequency ablation can restore patency of occluded biliary selfexpanding metal stents // *Z Gastroenterol*. 2011;49:70.
38. Kadayifci A. et al. Radiofrequency ablation for the management of occluded biliary metal stents // *Endoscopy*. 2016;48:1096.
39. Xia N. et al. Percutaneous intraductal radiofrequency ablation for treatment of biliary stent occlusion: A preliminary result // *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1851–1856.

Информация об авторах:

Ивануса Сергей Ярославович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, начальник кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3948-6928; **Алентьев Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-4562-113X; **Евстратьева Дарья Юрьевна**, слушатель ординатуры, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2201-3959; **Молчанов Александр Алексеевич**, зав. отделением клиники общей хирургии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-5150-1700.

Information about authors:

Ivanusa Sergey Ya., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of General Surgery, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3948-6928; **Alentev Sergey A.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery, S Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-4562-113X; **Evstrateva Daria Yu.**, Resident, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2201-3959; **Molchanov Alexander A.**, Head of the Department of the General Surgery Clinic, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-5150-1700.