

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С IV СТАДИЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Е. Цеймах¹, С.Г. Штофин², В.А. Куртуков², В.Н. Теплухин³, Я.Н. Шойхет¹, М.Е. Цеймах¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Новосибирск, Россия

³Городская больница №5, Барнаул, Россия

Резюме

В работе представлены результаты исследования выживаемости больных раком поджелудочной железы (РПЖ) IV стадии после комплексного паллиативного лечения. Целью исследования было определить прогностические факторы, влияющие на выживаемость больных РПЖ IV стадии, которым планируется проведение сочетанной (локальной и системной) фотодинамической терапии (ФДТ). В основной группе, включавшей 19 пациентов, проводили паллиативное лечение с применением сочетанной ФДТ. В группе сравнения, включавшей 28 пациентов, проводили паллиативное лечение без ФДТ. На фоне применения сочетанной ФДТ в основной группе наблюдали статистически значимое увеличение продолжительности жизни по сравнению с группой сравнения. Установлено, что на 3-месячную выживаемость пациентов, которым планируется проведение сочетанной ФДТ, влияет исходный уровень фибриногена. Уровень фибриногена выше 3,40 г/л позволяет прогнозировать снижение вероятности 3-месячной выживаемости после проведения ФДТ. Использование исходного уровня фибриногена в качестве прогностического фактора позволяет провести отбор пациентов на комплексное лечение с применением ФДТ и повысить их выживаемость.

Ключевые слова: злокачественные новообразования поджелудочной железы, фотодинамическая терапия, прогнозирование, выживаемость, прогностические факторы.

Для цитирования: Цеймах А.Е., Штофин С.Г., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н., Цеймах М.Е. Прогнозирование влияния фотодинамической терапии на выживаемость у пациентов с IV стадией злокачественных новообразований поджелудочной железы // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 4. – С.25–31. doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-25-31.

Контакты: Цеймах Е.А. e-mail: alevtsei@rambler.ru

PREDICTION OF THE EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH STAGE IV OF PANCREATIC CANCER

Tseimakh A.E.¹, Shtofin S.G.², Kurtukov V.A.², Teplukhin V.N.², Shoykhet Ia. N.¹, Tseimakh M.E.¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³State hospital №5, Barnaul, Russia

Abstract

The article presents the results of a study of survival after complex palliative treatment of patients with malignant tumors of the pancreas stage IV in two comparable groups of patients. The aim of the study is to determine the prognostic factors affecting survival in patients with stage IV pancreatic cancer who received local and systemic photodynamic therapy. In the main group, which consisted of 19 patients with histologically verified stage IV pancreatic malignant tumor, palliative treatment was performed using photodynamic therapy. In the comparison group, consisting of 28 patients with histologically verified malignant tumor of the pancreas stage IV, palliative treatment was performed without the use of photodynamic therapy. On the background of the use of local and systemic photodynamic therapy in the main group it was observed a statistically significant increase in life expectancy compared with the comparison group. The three-month survival of patients who received local and systemic photodynamic therapy is affected by the level of fibrinogen before treatment. The level of fibrinogen above 3.40 g/l makes it possible to predict a decrease in the probability of three-month survival after photodynamic therapy. Thus, complex treatment with the use of photodynamic therapy for stage IV malignant tumors of the pancreas can increase the survival rate of patients.

Key words: malignant tumors of the pancreas, photodynamic therapy, forecasting, survival, prognostic factors.

For citations: Tseimakh A.E., Shtofin S.G., Kurtukov V.A., Teplukhin V.N., Shoykhet Ia.N., Tseimakh M.E. Prediction of the effect of photodynamic therapy on survival in patients with stage IV of pancreatic cancer, Biomedical Photonics, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 25–31. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2022-11-4-25-31.

Contacts: Tseimakh A.E. e-mail: alevtsei@rambler.ru

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является важной проблемой современной онкологии. Являясь относительно редко встречающимся заболеванием, занимающим в структуре онкологической заболеваемости России лишь 3,3%, он находится на пятом месте в структуре онкологической смертности [1–5].

Современным стандартом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны является комплексное лечение, в котором главную роль играет хирургический метод. При этом вследствие длительного периода стертых симптомов и позднего обращения пациентов на момент постановки диагноза более половины больных уже имеют запущенную IV стадию основного заболевания [1, 2]. Большинству больных возможно провести лишь паллиативное лечение, при этом важнейшим фактором успешного лечения является ликвидация жизненно угрожающих осложнений, таких как механическая желтуха и холангит [6–10]. На фоне развития технологий декомпрессии желчевыводящих протоков, появления новых схем и препаратов химиотерапевтического лечения прогностическая медиана выживания данных пациентов не меняется на протяжении многих лет, по-прежнему составляя 3,7 мес в случае нерезектабельности опухоли, что составляет одну из самых низких медиан выживаемости среди опухолей гастроинтестинального тракта [2]. Летальность на первом году жизни у пациентов с РПЖ также остается высокой, достигая 68% [1].

Поэтому, вследствие отсутствия значимого улучшения результатов паллиативного лечения, несмотря на развитие лекарственной терапии, идет поиск других методов паллиативного лечения данной категории пациентов.

Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – это метод воздействия на опухолевые клетки с помощью специальных лекарственных средств, которые накапливаются в них и, становясь химически активными в присутствии света определенной длины волны и кислорода, приводят эти клетки к гибели путем апоптоза, некроза и аутофагии. Проведенные в 2002 и 2014 гг. исследования влияния контактной ФДТ на исходы комплексного лечения РПЖ позволяют говорить о перспективности применения ФДТ в сочетании с хирургическими методами с целью повышения продолжительности жизни пациентов с blastomaми панкреатобилиарной зоны [8, 9].

Целью исследования являлось определение прогностических факторов, влияющих на выживаемость больных РПЖ IV стадии, которым планируется проведение локальной и системной ФДТ.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное сравнительное исследование выживаемости были включены 47 пациентов с гистологически верифицированным РПЖ IV стадии, проходивших комплексное лечение на базе краевого гепатологического центра КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» (г. Барнаул, РФ) с 2017 по 2020 гг. Пациенты были разделены на две группы. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 95 лет, гистологически верифицированный диагноз РПЖ IV стадии, подписанное информированное согласие на оперативное лечение в период госпитализации. Критериями исключения были досуточная летальность, ВИЧ-инфицирование и инфицирование вирусными гепатитами В, С и D, острый инфаркт миокарда с кардиогенным шоком, наличие онкологического заболевания крови.

В основную группу вошли 19 пациентов, которым проводили комплексное паллиативное лечение с применением ФДТ. Группа сравнения включала 28 пациентов, подвергнутых комплексному паллиативному лечению без ФДТ. Распределение пациентов в группы проводили без использования рандомизации: пациенты, подписавшие согласие на проведение ФДТ вследствие наличия противопоказаний к применению альтернативных методов лечения, были включены в основную группу. Отказавшиеся от проведения ФДТ пациенты были включены в группу сравнения. Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (выписка из протокола №11 от 27.11.2017 г.). Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту представлена в табл. 1. Статистически значимых различий выявлено не было.

Сравнительная характеристика групп по гистологическому типу злокачественного новообразования представлена в табл. 2. Статистически значимых различий выявлено не было.

Паллиативное хирургическое лечение включало в себя оперативное лечение жизнеугрожающих осложнений, прежде всего механической желтухи: чрескожное чреспеченочное моно- и билобарное дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, выполнение обходных билиодигестивных анастомозов. Симптоматическое консервативное лечение включало в себя инфузионную, дезинтоксикационную, анальгетическую, гепатопротекторную, антибактериальную терапию [5].

У всех пациентов основной группы проводили паллиативную сочетанную ФДТ с использованием внутривенного фотосенсибилизатора фотодитазин (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия). Препарат растворяли в 0,9% физиологическом растворе, вводили внутри-

венно капельно в дозе 1–1,4 мг/кг массы тела. В процессе введения проводили внутривенную системную ФДТ через периферический доступ в кубитальную вену с использованием аппарата для внутривенного облучения крови с источником монохроматического света мощностью 0,7 Вт с длиной волны 662–665 нм, экспозиционной дозой света 1200–1400 Дж/см², плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см². По истечении 5 ч с момента окончания инфузии осуществляли

локальную контактную ФДТ путем облучения с использованием программного специализированного лазерного двухволнового аппарата мощностью 0,7 Вт монохроматическим светом с длиной волны 662 нм, экспозиционной дозой света 220 Дж/см², плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см² через чрескожный чреспеченочный антеградный доступ и эндоскопически при видеоэзофагодуоденоскопии через ретроградный доступ под контролем эндо-УЗИ [13]. Целью

Таблица 1

Сравнительная половозрастная характеристика пациентов

Table 1

Comparative characteristics of patients by age and sex

Показатель Index	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group		p
	M±SD		M±SD		
Возраст Age	62,53±10,74		60,79±9,27		0,568
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	p
Женский пол Female	8	42,11	14	50,00	0,815
Мужской пол Male	11	57,89	14	50,00	0,815

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

Note: p – statistical significance of differences between the main group and the comparison group

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных по гистологическому типу злокачественного новообразования

Table 2

Comparative characteristics of patients by histology of tumor

Гистологический тип/Histological type	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group		p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Высокодифференцированная аденокарцинома High differentiated adenocarcinoma	3	15,79	5	17,86	0,834
Умеренно дифференцированная аденокарцинома Moderately differentiated adenocarcinoma	4	21,05	8	28,57	0,811
Низкодифференцированная аденокарцинома Low differentiated adenocarcinoma	8	42,11	12	42,86	0,803
Недифференцированная аденокарцинома Non-differentiated adenocarcinoma	3	15,79	2	7,14	0,644
Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	1	5,26	0	0	0,844
Нейроэндокринный рак Neuroendocrine cancer	0	0	1	3,57	0,843

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

Note: p – statistical significance of differences between the main group and the comparison group

проведения локальной ФДТ было достижение апоптоза клеток по периферии новообразования в сочетании с комплексным уменьшением концентрации атипических клеток в системном кровотоке посредством воздействия системной ФДТ.

Комплексное лечение с применением локальной и системной ФДТ проводили с использованием следующего алгоритма: флуоресцентная диагностика на лазерной электронно-спектральной установке «Биоспек» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия), локальная и системная ФДТ на программном специализированном лазерном двухволновом аппарате «ЛАМИ-Гелиос» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия) по ТУ 9444-001-53807582-2010.

Осложнения хирургического лечения оценивали по шкале Clavien-Dindo [14]. У всех больных основной группы анализировали показатели гемостаза, протеолиза и системного воспаления. Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) проводили набором реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Для определения концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM t-PA Ag EDTA ELISA (кат. № TC12007, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия), измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (кат. № TC12075, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия), измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации тканевого фактора (TF) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа IMUBIND Tissue Factor ELISA (кат. № REF845, BioMedica Diagnostics, США), измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа Human Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ELISA Kit (кат. № ET1005-1, Assaypro, США), измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) в сыворотке крови использовали набор для иммуноферментного анализа Human TNF alpha total Platinum ELISA (кат. № BMS2034/BMS2034TEN, Bender MedSystems GmbH, Австрия), измеряли оптическую плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). Для сравнения двух несвязанных групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, поскольку, согласно критерию Шапиро Уилка, все изучаемые показатели кроме пола и возраста имели распределение, отличное от нормального в обеих исследовательских группах. Для сравнения несвязанных групп с нормальным распределением применяли параметрический критерий Стьюдента, относительных величин – z-критерий Фишера. Результаты для показателей с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы (Me), первого (Q1), третьего (Q3) квартилей, среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD). Результаты для показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD). Для оценки общей продолжительности жизни применяли метод кривых Каплана-Мейера, для сравнительного анализа выживаемости использовали лог-ранговый критерий. Для определения предсказательной способности показателей использовали ROC-анализ с расчетом AUC, точек отсечения с чувствительностью и специфичностью, отношения правдоподобия (LR+ и LR-) и прогностичности результата (p). Критический уровень значимости результатов исследования принимали $p < 0,05$.

Обсуждение и результаты

У пациентов основной группы не наблюдали послеоперационных осложнений после ФДТ. У одного больного основной группы (5,26%) была выявлена эмпиема желчного пузыря после проведенного стентирования желчных протоков. У одного пациента группы сравнения (3,57%) была выявлена серома послеоперационного шва после проведенной гепатико-еюностомии, еще у одного пациента группы сравнения (3,57%) была выявлена подпеченочная гематома после проведенного чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования желчных протоков.

Не было выявлено статистически значимых различий относительно количества послеоперационных осложнений между сравниваемыми группами ($p=0,649$), все осложнения имели IIIa степень по классификации Clavien-Dindo.

При оценке продолжительности жизни в параллельно сравниваемых группах (табл. 3) медиана выживания в основной группе была статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p = 0,04$) (рис. 1).

Большинство исследований в области ФДТ РПЖ проведены у пациентов без отдаленного метастатического поражения. В исследованиях Vown и соавт. [8], Nugget и соавт. [9], а также последовавших исследованиях различных фотосенсибилизаторов по оригинальным методикам, описанным в обзоре Karimnia и соавт. [6], представлены прежде всего ближайшие результаты применения локальной ФДТ у пациентов с IV стадией заболевания при локальном прогрессировании РПЖ. Медиана выживания в этих исследованиях варьировала от 9,5 до 11 мес у пациентов с II

и III стадией злокачественного процесса. При этом актуальными остаются вопросы о возможности улучшения отдаленных результатов у пациентов с IV стадией заболевания, составляющих большинство среди впервые диагностированных больных, а также установление факторов, влияющих на эффективность не только местного применения ФДТ, но и на отдаленные исходы лечения.

Методом ROC-анализа был проведен анализ причинно-следственной связи ряда маркеров гемостаза, системного воспаления и протеолиза, взятых до проведения ФДТ, и 3-месячной выживаемости (табл. 4 и рис. 2). Получены статистически значимые результаты взаимосвязи уровня фибриногена и 3-месячной выживаемости при проведении ФДТ ($p=0,039$), остальные показатели статистически значимого влияния не

Таблица 3
 Выживаемость пациентов в основной и контрольной группах
Table 3
 Comparative analysis of survival of patients

Группа Group	Медиана выживания, дни Median survival, days Me (Q1; Q3)	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Основная Main	148 (287;72)	86,145–209,855	0,04
Сравнения (контроль) Comparison	68 (188;35)	61,253–74,7477	

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.
 Note: p – statistical significance of differences between the main group and the comparison group

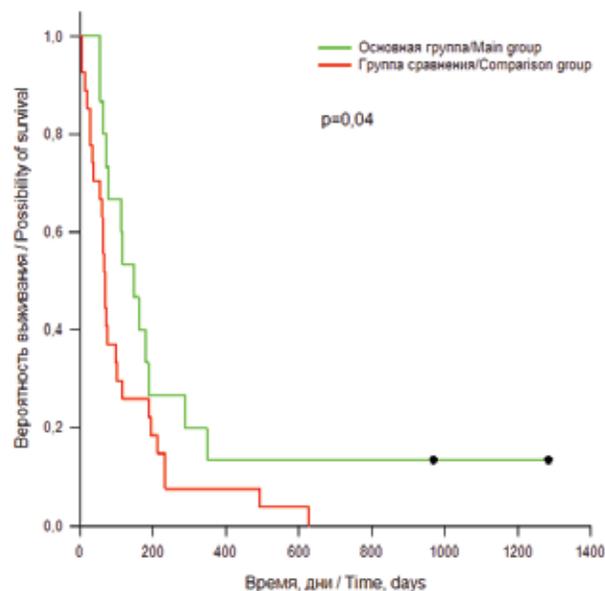


Рис. 1. Выживаемость пациентов с РПЖ при проведении паллиативного хирургического лечения с применением сочетанной ФДТ и без ее применения.
Fig. 1. Comparative characteristics of survival in patients who underwent palliative surgical treatment of a malignant pancreatic tumor using local and systemic PDT and without using of it.

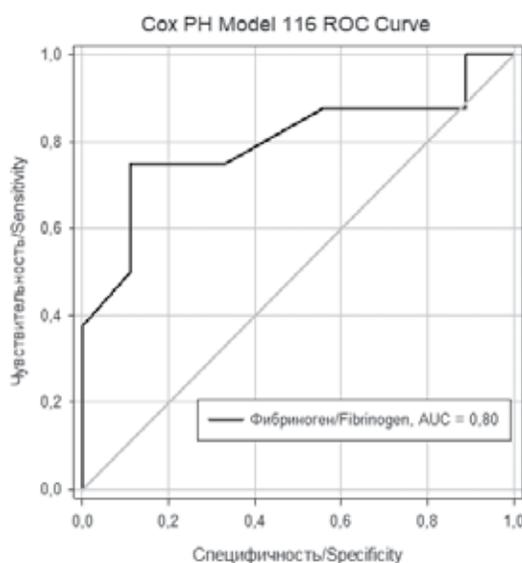


Рис. 2. Результаты ROC-анализа влияния уровня фибриногена на 3-месячную выживаемость больных РПЖ IV стадии.
Fig. 2. Results of ROC analysis of the effect of fibrinogen on three-month survival in patients with stage IV pancreatic cancer.

Таблица 4

Результаты ROC-анализа влияния уровня фибриногена на 3-месячную выживаемость больных РПЖ IV стадии

Table 4

Results of ROC analysis of the effect of fibrinogen on three-month survival in patients with stage IV pancreatic cancer

Показатель Index	AUC (площадь под ROC-кривой) AUC (area under the ROC curve)	Стандартная ошибка (m) Standard error (m)	95% доверительный интервал AUC, (95%CI) 95% confidence interval AUC, (95%CI)	Уровень значимости (p) Significance level (p)
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	0,7986	0,1185	0,5664; 1,031	0,039
LR+ = 6,75; LR- = 0,28				
TNF-α	0,571429	0,187718	0,2035; 0,9394	0,68
TF	0,261905	0,152083	-0,03618; 0,5600	0,15
TFPI	0,452381	0,18798	0,08394; 0,8208	0,78
TPA	0,571429	0,197777	0,1838; 0,9591	0,67
TPA/PAI	0,6	0,185531	0,2364; 0,9636	0,57

имели ($p > 0,1$). Качество модели было признано хорошим (площадь под ROC-кривой составила 0,7986). Отсекающий предел, при котором чувствительность прогностической модели соответствует 75%, специфичность – 89%, составил 3,40 г/л. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что уровень фибриногена выше 3,40 г/л позволяет прогнозировать снижение вероятности 3-месячной выживаемости после проведения ФДТ.

Изменения системы гемостаза у онкологических пациентов являются одной из основных проблем современной онкологии, при этом тромботические осложнения – одна из ведущих причин смерти больных [16]. Фибриноген представляется важным показателем коагуляционного гемостаза, нарушения в котором играют ведущую роль в тромботических осложнениях при злокачественных новообразованиях и влияют на выживаемость пациентов [16].

Результаты проведенного исследования подтвердили данные, полученные в предыдущих исследованиях, посвященных ФДТ. ФДТ является методом выбора у пациентов с РПЖ, которым не показаны не только радикальное хирургическое лечение, но и другие методы паллиативного лечения вследствие их высокой

токсичности. Особенно это актуально для пациентов с IV стадией заболевания, у которых ФДТ позволяет значительно увеличить продолжительность жизни при отсутствии побочных эффектов от терапии. При выборе тактики ведения этих пациентов, особенно с мультиморбидностью, важное значение имеет наличие доступного в рутинной практике хирурга и онколога способа прогнозирования эффективности ФДТ. Предложенный по результатам проведенного исследования способ [17] позволяет выявить пациентов с РПЖ IV стадии, которым ФДТ может с высокой вероятностью увеличить продолжительность жизни по сравнению с другими методами паллиативного лечения.

Заключение

Таким образом, комплексное паллиативное лечение, включающее сочетанную ФДТ, больных РПЖ позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, не оказывая на них побочных эффектов. Исходя из вышеизложенного, сочетанное применение локальной и системной ФДТ можно рекомендовать как метод выбора при комплексном паллиативном лечении этой сложной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2021. – С. 239.
2. Hang J. et al. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study // *Cancer Medical*. – 2018. – vol. 7(7). – P. 2974-84. doi: 10.1002/cam4.1573.

REFERENCES

1. Status of oncological care for the population of Russia in 2020 / ed. AD Kaprin, VV Starinskogo, GV Petrova - M.: MNIIOI named after. P.A. Herzen, branch of the FSBI «NMICR» of the Russian Ministry of Health, 2021, p. 239.
2. Hang J. et al. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study, *Cancer Medical*, 2018, vol. 7(7), pp. 2974-84. doi: 10.1002/cam4.1573.

3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак поджелудочной железы // Клинические рекомендации. – 2021. – С. 67. Ссылка активна на 28.06.2022. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf
4. Ducreux M. et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology*. – 2015. – Suppl 5. – P. 56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
5. Российское общество хирургов. Механическая желтуха // Клинические рекомендации. – 2018. – С. 106. Ссылка активна на 28.06.2022. <http://xn----9sdbbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>
6. Karimnia V. et al. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma // *Cancers (Basel)*. – 2021. – vol. 13(17). – P. 4354. doi: 10.3390/cancers13174354.
7. Lu Y et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. – 2015. – vol. 39(6). – P. 718-724. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.
8. Bown S.G. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas // *Gut*. – 2002. – vol. 50(4). – P. 549-557. doi: 10.1136/gut.50.4.549.
9. Huggett M.T. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer // *British journal of cancer*. – 2014. – vol. 110(7). – P. 1698-1704. doi: 10.1038/bjc.2014.95
10. Wang L., Yu W.F. Obstructive jaundice and perioperative management // *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. – 2014. – vol. 52(1). – P. 22-29. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.
11. Della Corte V. et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine // *Curr Pharm Des*. – 2016. – vol. 22(30). – P. 4658-4668.
12. Hamilos M. et al. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options // *Cardiovasc Diagn Ther*. – 2018. – vol. 8(5). – P. 568-580.
13. Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А. и соавт. Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии. – Патент РФ №2704474, 2019. [Tseimakh A.E et al. Method for complex mini-invasive treatment of obstructive jaundice, cholangitis, intrahepatic abscesses of tumor genesis using local and systemic photodynamic therapy. Patent RF, no. 2704474, 2019. (In Russian)]
14. Dindo D., Demartines N. and Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Annals of Surgery*. – 2004. – vol. 240(2). – P. 205-213.
15. DeWitt J.M. et al. Phase 1 study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer // *Gastrointest Endosc*. – 2019. – vol. 89(2). – P. 390-398.
16. Streiff M.B. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. – 2021. – vol. 19(10). – P. 1181-1201.
17. Цеймах А.Е, Куртуков В.А, Шойхет Я.Н. Способ прогнозирования трехмесячной выживаемости у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы IV стадии при использовании фотодинамической терапии. – Патент РФ №2779088, 2021. [Tseimakh A.E., Kurtukov V.A. and Shoikhet Ya.N. A method for predicting three-month survival in patients with stage IV pancreatic cancer using photodynamic therapy. – Patent RF, no. 2779088, 2021. (In Russian)]
3. Russian Oncology Association. Pancreas cancer. Clinical guidelines, 2021, p. 67. (In Russian) https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf
4. Ducreux M. et al. ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of oncology*, 2015, Suppl 5, pp. 56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
5. Russian Association of Surgeons. Obstructive jaundice, *Clinical guidelines*, 2018, p. 106. (In Russian).<http://xn----9sdbbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>
6. Karimnia V. et al. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13(17), p. 4354. doi: 10.3390/cancers13174354.
7. Lu Y. et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis, *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*, 2015, vol. 39(6), pp. 718-724. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.
8. Bown S.G. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas, *Gut*, 2002, vol. 50(4), pp. 549-557. doi: 10.1136/gut.50.4.549.
9. Huggett M.T. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer, *British journal of cancer*, 2014, vol. 110(7), pp. 1698-1704. doi: 10.1038/bjc.2014.95
10. Wang L., Yu W.F. Obstructive jaundice and perioperative management, *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 2014, vol. 52(1), pp. 22-29. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.
11. Della Corte V. et al. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine, *Curr Pharm Des*, 2016, vol. 22(30), pp. 4658-4668.
12. Hamilos M. et al. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options, *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018, vol. 8(5), pp. 568-580.
13. Tseimakh A.E. et al. Method for complex mini-invasive treatment of obstructive jaundice, cholangitis, intrahepatic abscesses of tumor genesis using local and systemic photodynamic therapy, 2019, Patent RF, no. 2704474, 2019. (In Russian)
14. Dindo D., Demartines N. and Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*, 2004, vol. 240(2), pp. 205-213.
15. DeWitt J.M. et al. Phase 1 study of EUS-guided photodynamic therapy for locally advanced pancreatic cancer, *Gastrointest Endosc*, 2019, vol. 89(2), pp. 390-398.
16. Streiff M.B. et al. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021, vol. 19(10), pp. 1181-1201.
17. Tseimakh A.E., Kurtukov V.A. and Shoikhet Ya.N. A method for predicting three-month survival in patients with stage IV pancreatic cancer using photodynamic therapy, 2021, Patent RF, no. 2779088, 2021. (In Russian)