ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПАЛЛИАТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОБСТРУКТИВНОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А.Е. Цеймах[1], А.Н. Мищенко[2], В.А. Куртуков[2], Я.Н. Шойхет[1]
[1]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия
[2]Городская больница №5, Барнаул, Россия

Резюме

Целью исследования было оценить эффективность паллиативного хирургического лечения с применением фотодинамической терапии (ФДТ) у больных злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы, осложненными обструктивной желтухой. Представлены результаты исследования выживаемости, маркеров гемостаза, протеолиза и опухолевой инвазии после комплексного паллиативного лечения пациентов. У 10 пациентов основной группы проводилось паллиативное хирургическое лечение с применением ФДТ, у 20 пациентов группы сравнения выполнялось только паллиативное хирургическое лечение. В основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение продолжительности жизни по сравнению с группой сравнения на 104 дня (p=0,033). Выявлено статистически значимое влияние маркера опухолевой инвазии фактора некроза опухоли α на выживаемость (p=0,012) и уменьшение его уровня после ФДТ с 43,53±33,99 пг/мл до 28,33±26,12 пг/мл (p=0,041). Таким образом, паллиативное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований желчевыводящих протоков, осложненных обструктивной желтухой, позволяет увеличить выживаемость пациентов за счет уменьшения глубины опухолевой инвазии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования желчевыводящей системы, фотодинамическая терапия, выживаемость.

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

Для цитирования: Цеймах А.Е., Мищенко А.Н., Куртуков В.А., Шойхет Я.Н. Паллиативное хирургическое лечение с применением фотодинамической терапии больных со злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы, осложненными обструктивной желтухой // Biomedical Photonics. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 4–10. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12–2-4–10.

PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT USING PHOTODYNAMIC THERAPY FOR BILIARY CANCER COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Tseimakh A.E.[1], Mitshenko A.N.[2], Kurtukov V.A.[2], Shoykhet Ia.N.[1]
[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia
[2]State hospital №5, Barnaul, Russia

Abstract

The article presents the results of a study of survival, markers of hemostasis, proteolysis and tumor invasion after complex palliative treatment of patients with histologically verified malignant tumors of the bile ducts complicated by obstructive jaundice in two comparable groups of patients. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of palliative surgical treatment using photodynamic therapy in patients with malignant tumors of the biliary system complicated by obstructive jaundice. In 10 patients of the main group, palliative surgical treatment was performed using photodynamic therapy; in 20 patients of the comparison group, palliative surgical treatment was performed without the use of photodynamic therapy. In patients of the main group, a statistically significant increase in life expectancy was observed compared to the comparison group by 104 days (p=0.033). At the same time, a statistically significant effect of tumor necrosis factor α, a marker of tumor invasion, on survival (p = 0.012) and a decrease in its level after photodynamic therapy by 15 pg/ml (p=0.041) was revealed. Thus, palliative treatment using photodynamic therapy of malignant tumors of the bile ducts, complicated by obstructive jaundice, can increase the survival rate of patients by reducing tumor invasion.

Key words: biliary cancer; photodynamic therapy; survival.

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

For citations: Tseimakh A.E., Mitshenko A.N., Kurtukov V.A., Shoikhet Ia.N. Palliative surgical treatment using photodynamic therapy for biliary cancer complicated by obstructive, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 2, pp. 4–10. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12-2-4–10.

Введение

Рак билиарного тракта является редкой онкологической патологией, к которой относятся дистальная и проксимальная холангиокарцинома, рак желчного пузыря [1, 2, 3]. Структура заболеваемости и летальность при билиарном раке оценивается совместно с гепатоцеллюлярным раком [1]. Распространенность рака билиарного тракта совместно с гепатоцеллюлярным раком составляет 6,7 на 100 тыс. населения. Злокачественные новообразования (ЗНО) желчевыводящих протоков имеют одни из наиболее высоких показателей общей летальности (35,2%) и летальности на первом году с момента установления диагноза (66,8%) [1–5].

Несмотря на развитие методов лучевой и химиотерапии основным методом лечения больных билиарным раком остается хирургический. Однако на момент постановки диагноза 57,3% пациентов уже имеют запущенную IV стадию основного заболевания, а 80,3% пациентов имеют запущенный или местнораспространенный процесс [1, 2]. Таким образом, более 80% пациентов возможно проведение лишь паллиативного лечения, главным компонентом которого является устранение жизнеугрожающих осложнений основного заболевания, таких как обструктивная желтуха и холангит [4–6].

Одним из методов паллиативного лечения, дополняющим хирургическое лечение, является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – это метод лечения пациентов с ЗНО, при котором проводится облучение опухоли светом определенной длины волны, переводящим молекулы избирательно накапливающегося в ткани опухоли специального вещества – фотосенсибилизатора, в возбужденное состояние в присутствии кислорода. Образующиеся в результате этого активные формы кислорода приводят опухолевые клетки к гибели путем апоптоза, некроза и аутофагии. Проведенные в предшествующие годы исследования эффективности ФДТ при раке билиарного тракта дали обнадеживающие результаты, говорящие о перспективности применения ФДТ в паллиативном лечении этих больных, увеличивающего выживаемость пациентов в среднем до 8 мес. при проведении локальной ФДТ производными гематопорфиринов [8–13].

Целью исследования являлась оценка эффективности паллиативного хирургического лечения с применением ФДТ у больных ЗНО желчевыводящей системы, осложненными обструктивной желтухой.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное сравнительное исследование выживаемости были включены 30 пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой желчевыводящих протоков, осложненной обструктивной желтухой, проходивших комплексное лечение на базе краевого гепатологического центра КГБУЗ Городская больница №5, г. Барнаул (г. Барнаул, РФ) с 2016 по 2020 гг. Пациенты были поделены на две группы. Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, гистологически верифицированный диагноз ЗНО желчевыводящих протоков, подписанное информированное согласие на оперативное лечение в период госпитализации. Критериями исключения были летальность во время пребывания в стационаре, наличие онкологического заболевания крови. В основную группу были включены 10 пациентов, которым проводили паллиативное хирургическое лечение с применением ФДТ. Группу сравнения составили 20 пациентов, которым было проведено паллиативное хирургическое лечение без применения 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). Сравнительная характеристика групп по полу, возрасту, рутинным лабораторным показателям воспаления, билирубинемии и печеночных ферментов представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по основным характеристикам.

Сравнительная характеристика групп по локализации ЗНО представлена в табл. 2. Статистически значимых различий выявлено не было.

Паллиативное хирургическое лечение включало в себя оперативное лечение жизнеугрожащих осложнений, прежде всего обструктивной желтухи: чрескожное чреспеченочное моно- и билобарное дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. Симптоматическое консервативное лечение включало в себя инфузионную, дезинтоксикационную, анальгетическую, гепатопротекторную, антибактериальную терапию [4, 5].

У всех пациентов основной группы проводили ФДТ по следующему алгоритму: 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. В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат фотодитазин на основе хлорина е6 (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия). Системную ФДТ проводили через периферический доступ в кубитальную

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of patients included in the study

Показатель Value	Основная группа Main group	Группа сравнения Comparison group	p
	M± SD	M± SD	
Возраст, лет Age, years	61,3±16,9	69,8±9,4	0,168
Число женщин Number of women	2	5	0,879
Число мужчин Number of men	8	15	0,879
Лейкоциты, *10^9/л Leukocytes, *10^9/L	8,87±3,16	9,71±2,16	0,487
Тромбоциты, *10^9/л Thrombocytes, *10^9/L	285,33±164,42	258,67±43,15	0,649
Общий билирубин, мкмоль/л Common bilirubin, mcmol/L	197,32±173,09	115,00±56,19	0,210
АСТ, Ед/л AST, U/L	96,83±63,07	53,17±29,51	0,097
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	98,99±73,51	58,22±41,79	0,206

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.

ную вену монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм со световой дозой 1200-1400 Дж/см^2, мощностью 0,7 Вт, плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см^2 аппаратом для внутривенного облучения крови во время внутривенного введения фотосенсибилизатора в дозе 1–1,4 мг/кг массы тела. Локальную контактную ФДТ осуществляли путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм, световой дозой 220 Дж/см^2 программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом мощностью 0,7 Вт с плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см^2 по истечении 5 ч с момента окончания системной ФДТ [6].

Доступ для проведения ФДТ осуществляли следующим образом: проводили чрескожное чреспеченочное наружное дренирование желчных протоков под ультразвуковым контролем. Затем через просвет общего желчного протока заводили проводник и низводили его в двенадцатиперстную кишку. По низведенному проводнику канюлировали большой дуоденальный сосочек и проводили эндоскопическую папиллосфинктеротомию на проводнике, после чего по проводнику проводили эндоскопическую баллонную дилатацию просвета интрамуральной части холедоха и заведение DPOC направляющего катетера с его фиксацией. Затем по DPOC-катетеру в просвет холедоха заводили трансназальный гастроскоп, баллон раздувался в зоне бифуркации долевых протоков. Далее проводили транслюминальную ФДТ под видеоэндоскопическим визуальным контролем. Целью проведения локальной ФДТ была нормализация оттока по внепеченочным желчным протокам за счет уменьшения объема опухолевой ткани в просвете желчных протоков с появлением как рентгеноскопически, так и визуально свободного просвета (уведомление о приеме и регистрации заявки приоритета № 2023105379).

Осложнения хирургического лечения оценивали по шкале Clavien-Dindo [14].

Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) проводили с использованием набора реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Для определения концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA), ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1), тканевого фактора (TF), ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) в сыворотке крови использовали стандартные наборы для иммуноферментного анализа TECHNOZYM (Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия), для измерения оптической плотности использовали универсальный автоматический фотометр для микропланшет Elx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). При проверке нормальности по критерию Шапиро–Уилка выявлено, что все изучаемые показатели кроме пола и возраста имели распределение, не соответствующее Гауссову распределению в обеих группах. Для анализа независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, парных выборок – критерий Вилкоксона. Для сравнения несвязанных групп с нормальным распределением применяли параметрический критерий Стьюдента, относительных величин – z-критерий Фишера. Для оценки общей продолжительности жизни применяли метод кривых Каплана–Мейера, для сравнительного анализа выживаемости – лог-ранговый критерий. Для оценки влияния факторов на прогноз заболевания использовали множественный линейный регрессионный анализ. Критический уровень значимости результатов исследования принимали $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

У 1 пациента основной группы наблюдали послеоперационную острую геморрагическую анемию после проведенного чрескожного чреспеченочного

Таблица 2
Сравнительная характеристика больных по локализации и распространенности новообразования
Table 2
Comparative characteristics of patients by localization and prevalence of tumor

Локализация злокачественного новообразования Localisation of malignant tumor	Основная группа Main group		Группа сравнения Comparison group		p
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Дистальная холангиокарцинома, в том числе: Distal cholangiocarcinoma including:	2	20,00	9	45,00	0,348
стадия IIIa по классификации TNM (8 редакция) stage IIIa according to the TNM classification (8th edition)	1	10,00	7	35,00	0,307
стадия IV по классификации TNM (8 редакция) stage IV according to the TNM classification (8th edition)	1	10,00	2	10,00	0,519
Проксимальная холангиокарцинома, в том числе Proximal cholangiocarcinoma including	5	50,00	6	30,00	0,503
тип II по классификации Bismuth-Corlette Bismuth-Corlette type II	2	20,00	1	5,00	0,519
тип IIIa/IIIb по классификации Bismuth-Corlette Bismuth-Corlette type IIIa/IIIb	2	20,00	5	25,00	0,879
тип IV по классификации Bismuth-Corlette Bismuth-Corlette type IV	1	10,00	0	0,00	
стадия IIIa по классификации TNM (8 редакция) stage IIIa according to the TNM classification (8th edition)	2	20,00	5	25,00	0,879
стадия IV по классификации TNM (8 редакция) stage IV according to the TNM classification (8th edition)	3	30,00	1	5,00	0,184
Аденокарцинома большого дуоденального сосочка, в том числе Adenocarcinoma of big duodemal ampulla including	3	30,00	3	15,00	0,628
стадия IIIa по классификации TNM (8 редакция) stage IIIa according to the TNM classification (8th edition)	2	20,00	2	10,00	0,849
стадия IV по классификации TNM (8 редакция) stage IV according to the TNM classification (8th edition)	1	10,00	1	5,00	0,796
Желчный пузырь Gallbladder	0	0,00	2	10,00	0,796
стадия IV по классификации TNM (8 редакция) stage IV according to the TNM classification (8th edition)	0	0,00	2	10,00	0,796

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.

монолобарного дренирования желчных протоков. Осложнений после ФДТ отмечено не было.

В группе сравнения у 2 пациентов было выявлено выпадение чрескожного чреспеченочного дренажа с развитием желчного перитонита, у 1 пациента наблюдали послеоперационную острую геморрагическую анемию после проведенного чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования желчных протоков. При сравнительном анализе группы были сопоставимы как по общему числу послеоперационных осложнений (p=0,519), так и при стратификации Clavien-Dindo: 1 (10,0%) осложнения IIIa степени в основной группе и 3 (15,0%) в группе сравнения (p=0,849) [7].

При проведении оценки продолжительности жизни в параллельно сравниваемых группах (табл. 3) в основной группе по сравнению с контрольной установлена статистически значимая большая медиана выживания (p = 0,033) (рис. 1).

На современном этапе до сих пор мало исследований, посвященных паллиативной ФДТ при ЗНО желчевыводящих протоков, и результаты исследований значительно варьируют [8–13]. В исследованиях Haider и соавт. [8] медиана выживаемости пациентов, которым проводили ФДТ, составила 14 мес. (9 пациентов с дистальной холангиокарциномой, локальная ФДТ с фотосенсибилизатором на основе производного гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы тела с облучением монохроматическим светом с длиной волны 630 нм со световой дозой 180 Дж/см^2). В метаанализе Moole и соавт. [11] на основе 9 исследований эффективности локальной ФДТ с производными ге-

Таблица 3
Сравнительный анализ выживаемости больных
Table 3
Comparative analysis of survival of patients

Группа Group	Медиана выживания, дни Median survival, days Me (Q_1; Q_3)	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Основная Main	170 (1648;113)	25,235–365,235	0,033
Сравнения Comparison	66 (200;29)	33,13–98,87	

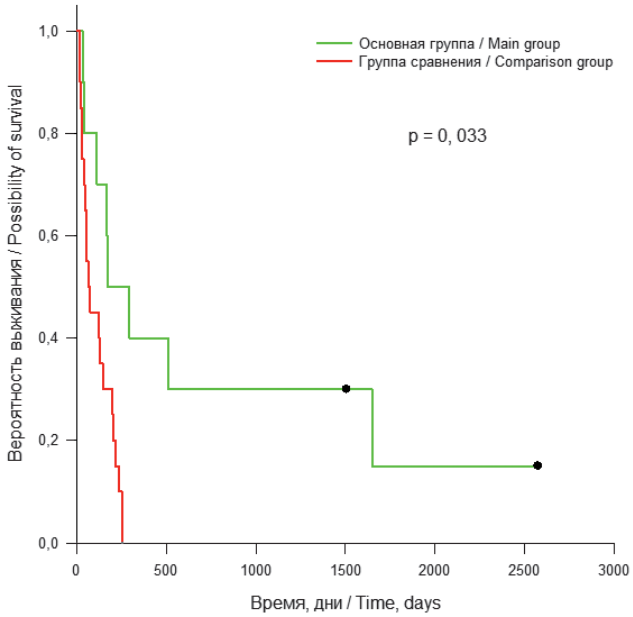

Рис. 1. Общая выживаемость пациентов основной группы и группы сравнения.
Fig. 1. Overall survival of patients in the main group and comparison group.

матопорфиринов получен показатель медианы выживаемости 7,6 мес. у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой после ФДТ. С другой стороны, в исследовании Pereira и соавт. [12] проводили сравнительный анализ между группой, получавшей паллиативное стентирование холедоха и химиотерапию, и группой пациентов, которым проводили комбинированное лечение, включавшее ФДТ и химиотерапию. После достижения медианы выживаемости в 8,4 мес. пациенты, которым не проводили ФДТ, жили дольше (46 пациентов с дистальной и проксимальной холангиокарциномой, раком желчного пузыря; локальная ФДТ с производным гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы тела; с облучением монохроматическим светом с длиной волны 630–635 нм и световой дозой 186 Дж/см^2). Maswikiti и соавт. [13], выполнив метаанализ на основе 7 исследований совместного применения ФДТ производными гематопорфиринов и химиотерапии, приводят другие данные, заключающиеся в том, что пациенты, которым проводили комбинированную ФДТ и химиотерапию, жили в два раза дольше, чем пациенты, подвергнутые этим методам лечения в монорежиме. Значительные различия результатов исследований обусловлены высокой зависимостью результатов ФДТ от световой дозы, мощности, контроля подведения лазера к опухолевой ткани. При этом актуальным остается вопрос возможности улучшения отдаленных исходов у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, в том числе за счет ФДТ, которая является безопасным методом лечения согласно данным мировой литературы и полученным нами данным.

Проведен анализ показателей воспаления, гемостаза и протеолиза в динамике. Выявлено статистически значимое уменьшение TNF-α после ФДТ с 43,53±33,99 пг/мл до 28,33±26,12 пг/мл (p=0,041) (рис. 2).

TNF-α известен, как значимый фактор неоваскулогенеза, являющегося главным компонентом опухолевой инвазии при канцерогенезе за счет стимуляции продукции циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В исследованиях показана прямая пропорциональная зависимость между концентрацией TNF-α и скоростью роста ЗНО, приводящая к снижению общей продолжительности жизни [14, 15].

Данные литературы были подтверждены нами в ходе проведения множественного линейного регрессионного анализа факторов, влияющих на выживаемость у пациентов с билиарным раком: было получено статистически значимое обратно пропорциональное влияние на выживаемость концентрации TNF-α до лечения (табл. 4).

Изменения системы гемостаза у онкологических пациентов – одна из ведущих проблем современной онкологии, при этом тромботические осложнения являются одной из ведущих причин летального исхода [15].

Полученные результаты подтверждают данные предыдущих исследований. ФДТ является безопасным методом выбора при паллиативном хирургическом лечении пациентов с билиарным раком. Особенно это актуально для пациентов с запущенной IV стадией заболевания, у которых ФДТ позволяет значительно увеличить продолжительность жизни при отсутствии побочных эффектов от терапии.

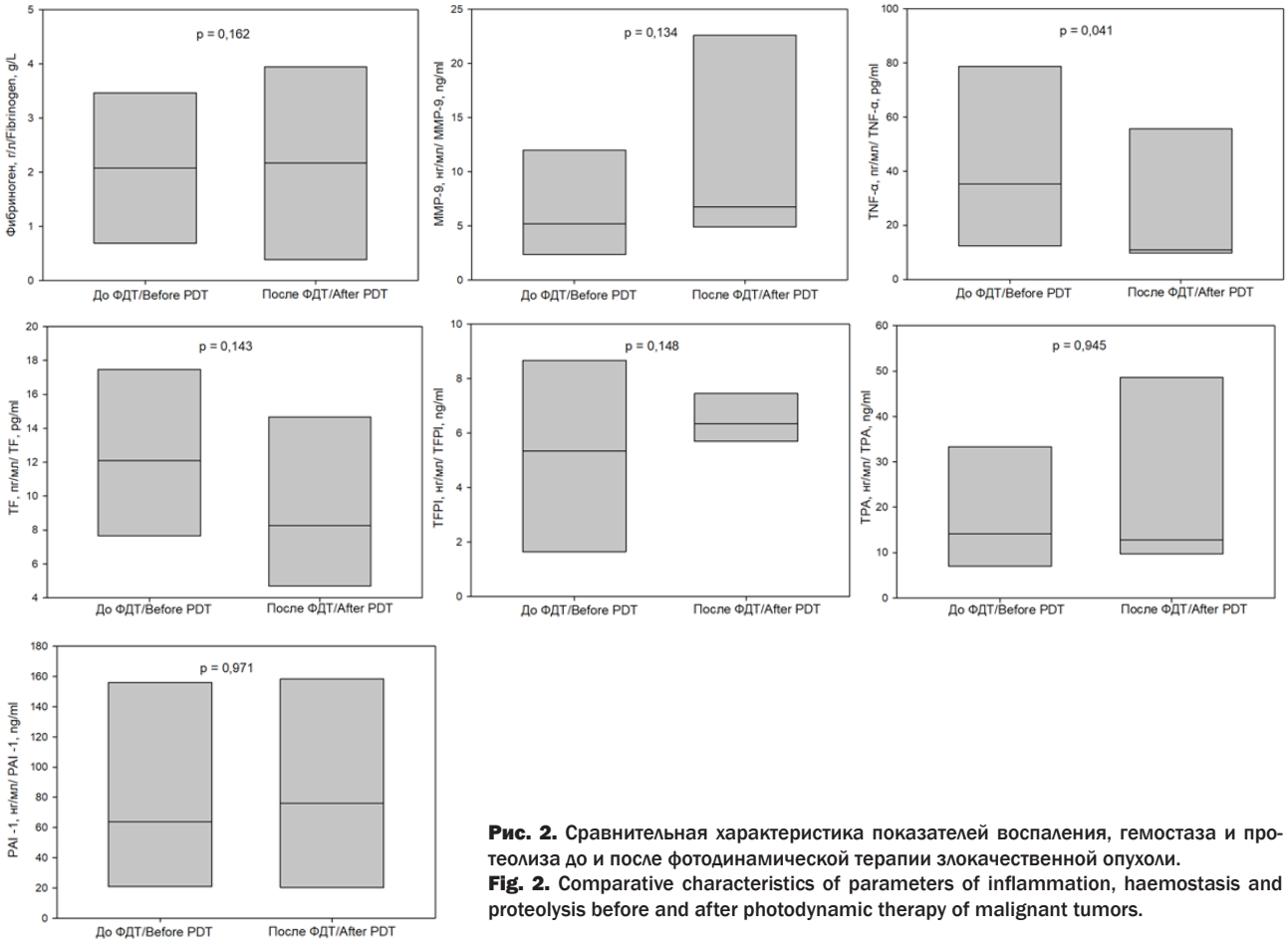

Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей воспаления, гемостаза и протеолиза до и после фотодинамической терапии злокачественной опухоли.
Fig. 2. Comparative characteristics of parameters of inflammation, haemostasis and proteolysis before and after photodynamic therapy of malignant tumors.

Таблица 4
Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния значения TNF-α, TPA, PAI-1, общего билирубина до лечения на медиану выживаемости у пациентов основной группы
Table 4
Model of multiple linear regression analysis to assess the effect of TNF-α, TPA, PAI-1, total bilirubin before treatment on the median survival in patients of the main group

Показатель Value	β±σ	p
Константа Constant	2003,485±393,260	<0,001
TNF-α	-17,074±5,659	0,012
TPA	-3,940±3,436	0,276
PAI-1	-3,525±2,721	0,222
Общий билирубин Common bilirubin	-1,260±1,021	0,243

Медиана выживаемости = 2003,485 - (17,074 – показатель TNF- α) - (3,940 – показатель TPA) - (3,525 – показатель PAI-1) - (1,260 – показатель общего билирубина)
Survival median = 2003,485 - (17,074 – value of TNF- α) - (3,940 – value of TPA) - (3,525 – value of PAI-1) - (1,260 – value of common bilirubin)

$R = 0,777$; $R^2 = 0,603$; $F = 4,185$; $p = 0,027$

Заключение

Таким образом, комплексное паллиативное лечение с применением ФДТ пациентов с ЗНО желчевыводящих протоков позволяет увеличить продолжительность их жизни, не оказывая значимых побочных эффектов. ФДТ может быть рекомендована для применения при паллиативном лечении билиарного рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2021. – С. 239.
2. Zhang X. et al. Comparison of current guidelines and consensus on the management of patients with cholangiocarcinoma: 2022 update // Intractable Rare Dis Res. – 2022. – Vol. 11(4). – P. 161-172.
3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак желчевыводящей системы. Клинические рекомендации. – 2020. – С. 51. Ссылка активна на 23.03.2023. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf
4. Zerem E., Imširović B., Kunosić S. et al. Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction // Clin Exp Hepatol. – 2022. – №8(1). – P. 70-77.
5. Shah R., John S. Cholestatic Jaundice // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. – PMID: 29489239.
6. 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)]
7. Dindo D., Demartines N., 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.
8. Haider H., Chapman C.G., Siddiqui U.D. Maximizing survival in hilar cholangiocarcinoma patients using multi-modality therapy: photodynamic therapy (pdt) with stenting, chemotherapy, and radiation // Gastrointestinal Endoscopy. – 2020. – Vol. 91(6). – P. 1-5. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.2226
9. 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.
10. Li Z. et al. Long-Term Results of ERCP- or PTCS-Directed Photodynamic Therapy for Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma // Surg Endosc. – 2021. – Vol. 35(10). – P. 5655-64. doi: 10.1007/s00464-020-08095-1
11. 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. 23(7). – P. 1278-88. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278
12. 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). – P. e000379. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000379
13. Maswikiti E.P., Chen H. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2023. – Vol. 2 (41). – P. 103318. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.
14. А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко Современные методы распознавания состояния тромботической готовности // Москва: Издательство «Знание-М». – 2022. – С. 146.
15. 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

REFERENCES

1. Status of oncological care for the population of Russia in 2020 / ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinskogo, G.V. Petrova - *M .: MSIOI named after. P.A. Herzen, branch of the FSBI «NMICR» of the Russian Ministry of Health*, 2021, p. 239.
2. Zhang X. et al. Comparison of current guidelines and consensus on the management of patients with cholangiocarcinoma: 2022 update. *Intractable Rare Dis Res*, 2022, vol. 11(4), pp. 161-172.
3. Russian Oncology Association. Biliary cancer. Clinical guidelines. 2020. 51 p. Accessed March 23, 2023 (In Russian) https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf
4. Zerem E., Imširović B., Kunosić S. et al. Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction. *Clin Exp Hepatol*, 2022, vol. 8(1), pp. 70-77.
5. Shah R., John S. Cholestatic Jaundice. *In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2022, PMID: 29489239.
6. 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)
7. Dindo D., Demartines N., 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.
8. Haider H., Chapman C.G., Siddiqui U.D. Maximizing survival in hilar cholangiocarcinoma patients using multi-modality therapy: photodynamic therapy (pdt) with stenting, chemotherapy, and radiation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2020, vol. 91(6), pp. 1-5. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.2226
9. 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.
10. Li Z. et al. Long-Term Results of ERCP- or PTCS-Directed Photodynamic Therapy for Unresectable Hilar Cholangiocarcinoma. *Surg Endosc*, 2021, vol. 35(10), p p. 5655-5664. doi: 10.1007/s00464-020-08095-1
11. 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. 23(7), pp. 1278–88. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1278
12. 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), p. e000379. doi: 10.1136/esmoopen-2018-000379
13. Maswikiti E.P., Chen H. Photodynamic therapy combined with systemic chemotherapy for unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, vol 2 (41), p.103318. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.
14. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. Modern methods of recognition of the state of thrombotic readiness. *Moscow: Publishing house «Znanie-M»*, 2022, p. 146.
15. 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.