

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАЛЛИАТИВНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

А.Е. Цеймах¹, А.Н. Мищенко², В.А. Куртуков², Я.Н. Шойхет¹, И.В. Кулешова¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Городская больница №5, Барнаул, Россия

Резюме

Систематический обзор и метаанализ направлены на оценку эффективности паллиативной фотодинамической терапии (ФДТ) у пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы с целью обоснования целесообразности включения ФДТ в комплексное лечение данной категории пациентов. Рассмотрены публикации в базах PubMed Central, библиографической базе данных научного цитирования РИНЦ, библиотеке Cochrane. Гетерогенность оценивали графически, используя лесные диаграммы, и статистически, используя статистику τ^2 и I^2 . Метаанализ пятилетней выживаемости выявил статистически значимо большую общую выживаемость при объединенной оценке в группах, где применяли ФДТ – 339 ± 161 дней (95% ДИ 25-710; $p < 0,001$) по сравнению с группами, где ФДТ не применяли – 83 ± 16 дней (95% ДИ 33-100; $p < 0,001$). Гетерогенность исследований была признана статистически незначимой ($I^2 = 29\%$, $p = 0,23$). Метаанализ разницы рисков нежелательных явлений выявил статистически значимо меньший риск (-0,2306; 95% ДИ -0,3917-0,0696; $p = 0,005$) нежелательных явлений после ФДТ по сравнению с группой сравнения. Гетерогенность исследований была признана статистически незначимой ($I^2 = 0\%$, $p = 0,35$). Значимых публикационных ошибок и предвзятости в обоих метаанализах выявлено не было. Представленный метаанализ продемонстрировал, что ФДТ может быть методом выбора при паллиативном комплексном лечении пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, увеличивающим пятилетнюю выживаемость пациентов наряду с отсутствием повышенных рисков послеоперационных осложнений в сравнении с другими методами паллиативного хирургического лечения.

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

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

Для цитирования: Цеймах А.Е., Мищенко А.Н., Куртуков В.А., Шойхет Я.Н., Кулешова И.В. Эффективность паллиативной фотодинамической терапии нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы. Систематический обзор и метаанализ // Biomedical Photonics. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 34–42. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-2-34-42.

EFFECTIVENESS OF PALLIATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR UNRESECTABLE BILIARY CANCER. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Tseimakh A.E.¹, Mitshenko A.N.², Kurtukov V.A.², Shoykhet Ia.N.¹, Kuleshova I.V.¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²State hospital №5, Barnaul, Russia

Abstract

A systematic review and meta-analysis was aimed to assess the effectiveness of palliative photodynamic therapy for unresectable malignant tumors of the biliary system in order to justify the feasibility of including photodynamic therapy (PDT) in the complex treatment of this category of patients. Publications in the databases PubMed Central, the bibliographic database of scientific citations of the RSCI, and the Cochrane library were considered. Heterogeneity was assessed graphically using forest plots and statistically using τ^2 and I^2 statistics. A meta-analysis of 5-year survival revealed a statistically significantly longer pooled estimate of the survival period in groups where PDT was used – 339 ± 161 days (95% CI 25-710; $p < 0.001$) compared to groups where PDT was not used – 83 ± 16 days (95% CI 33-100; $p < 0.001$). Heterogeneity among studies was found to be statistically insignificant ($I^2 = 29\%$, $p = 0.23$). A meta-analysis of the risk difference for adverse events revealed a statistically significantly lower risk (-0.2306; 95% CI -0.3917-0.0696; $p = 0.005$) of adverse events after PDT compared with the comparison group.

Heterogeneity among studies was found to be statistically insignificant ($I^2 = 0\%$, $p = 0.35$). There were no significant publication biases in either meta-analysis. The presented meta-analysis demonstrated that PDT may be the method of choice in the palliative complex treatment of patients with unresectable cholangiocarcinomas, increasing the five-year survival of patients along with the absence of increased risks of postoperative complications in comparison with other methods of palliative surgical treatment.

Key words: cholangiocarcinoma, photodynamic therapy, meta-analysis.

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

For citations: Tseimakh A.E., Mitshenko A.N., Kurtukov V.A., Shoikhet I.N., Kuleshova I.V. Effectiveness of palliative photodynamic therapy for unresectable biliary cancer. Systematic review and meta-analysis, *Biomedical Photonics*, 2024, vol. 13, no. 2, pp. 34–42. doi: 10.24931/2413-9432-2024-13-2-34-42.

Введение

Рак билиарного тракта является редкой онкологической патологией, в которую входят дистальная и проксимальная холангиокарцинома, рак желчного пузыря [1, 2, 3]. Структура заболеваемости и летальность при билиарном раке оценивается совместно с гепатоцеллюлярным раком [1]. Являясь одной из наиболее редких онкологических патологий, оцениваемой совместно с гепатоцеллюлярным раком с распространенностью всего 6,7 случаев на 100 тыс. населения, злокачественные новообразования желчевыводящих протоков имеют одну из наиболее высоких общих летальностей (35,2%) и летальностей на первом году с момента установления диагноза (66,8%) [1, 2, 3, 4, 5].

Несмотря на развитие методов лучевой и химиотерапии, основным методом лечения билиарного рака остается хирургический. Однако на момент постановки диагноза 57,3% пациентов уже имеют запущенную IV стадию основного заболевания, а 80,3% пациентов имеют запущенный или местно распространенный 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, 5, 6].

Одним из методов паллиативного лечения, дополняющих хирургическое лечение, является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – это метод лечения злокачественных новообразований, при котором проводится облучение опухоли светом определенной длины волны, приводящим 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. Первым успешным применением ФДТ при паллиативном лечении рака билиарного тракта был опубликованный McCaughan и соавторами клинический пример [7], с которого началось изучение влияния ФДТ на злокачественные новообразования желчевыводящих протоков. Проведенные в 2015-2023 гг. исследования эффективности ФДТ при раке билиарного тракта дали обнадеживающие резуль-

таты, говорящие о перспективности метода ФДТ в паллиативном лечении данной категории пациентов [8, 9, 10, 11, 12, 13]. К основным преимуществам ФДТ относят ее безопасность и отсутствие побочных эффектов по сравнению с химиотерапевтическими методами лечения при наличии терапевтического эффекта, превосходящего результаты лечения без использования ФДТ.

Настоящий систематический обзор и метаанализ направлены на оценку эффективности паллиативной ФДТ у пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы с целью обоснования целесообразности включения ФДТ в комплексное лечение данной категории пациентов. Для реализации поставленной при подготовке систематического обзора и метаанализа цели необходимо было решить задачи:

- 1) оценить безопасность ФДТ при паллиативном лечении пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы;
- 2) оценить пятилетнюю выживаемость после применения паллиативной ФДТ у пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы.

Материалы и методы

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями «Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses» (PRISMA) [15]. Для включения в систематический обзор были рассмотрены публикации в открытых источниках на русском и английском языках в базах PubMed Central (интернет-адрес: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), библиографической базе данных научного цитирования РИНЦ (интернет-ресурс e-library.ru), библиотеке Cochrane (интернет-адрес: <https://www.cochranelibrary.com/>). Поиск статей в этих базах проводился с использованием ключевых слов – фотодинамическая терапия (photodynamic therapy), холангиокарцинома (cholangiocarcinoma). Стратегия поиска включала выявление полнотекстовых статей, представляющих материалы и результаты клинических исследований. Заголовки, аннотации и полные тексты потенциально подходящих статей были проверены двумя исследова-

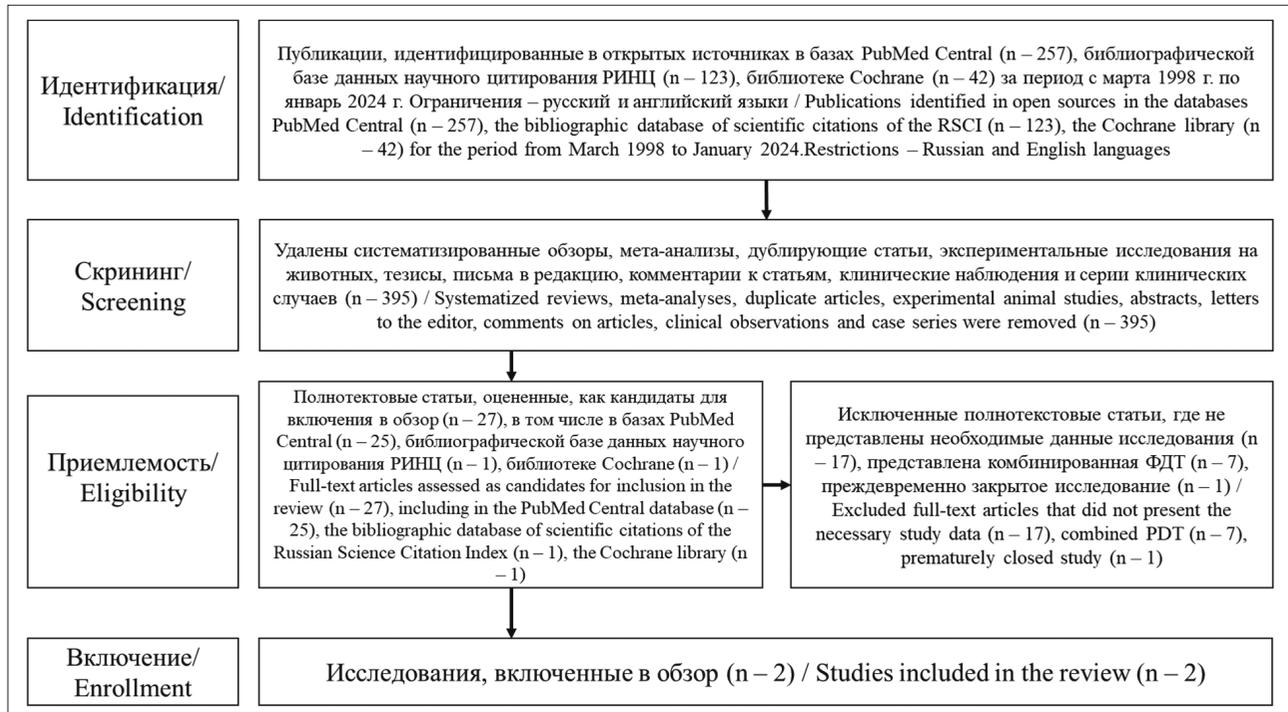


Рис. 1. Схема проведения систематического обзора и мета-анализа в соответствии с рекомендациями PRISMA [15].
Fig. 1. Scheme for conducting a systematic review and meta-analysis according to PRISMA guidelines [15].

телями независимо друг от друга. Разногласия разрешились третьим исследователем.

На этапе идентификации было отобрано 422 опубликованных полнотекстовых статей, опубликованных в период с марта 1998 г. по январь 2024 г. (рис. 1) На этапе скринирования были исключены 395 публикаций: удалены систематизированные обзоры, мета-анализы, дублирующие статьи, экспериментальные исследования на животных, тезисы, письма в редакцию, комментарии к статьям, клинические наблюдения и серии клинических случаев. В результате многоэтапного отбора были включены 27 научных публикаций.

Приемлемыми считались опубликованные исследования, соответствующие следующим критериям включения:

- 1) в исследовании проводилась оценка эффективности ФДТ при паллиативном лечении нерезектабельной холангиокарциномы в рамках адьювантного воздействия. Исследования воздействия ФДТ в рамках неоадьювантного лечения, либо у пациентов с резектабельной холангиокарциномой исключались;
- 2) в исследовании проводилась оценка эффективности монотерапии ФДТ. Исследования комбинированного воздействия ФДТ и других методов воздействия, таких как химиотерапия и лучевая терапия, без монотерапии ФДТ, исключались;
- 3) в исследовании приводилось достаточно данных для оценки пятилетней выживаемости, анализа нежелательных явлений согласно методике метаанализа, оценке риска систематических ошибок, а также были описаны все параметры проводимой ФДТ.

На этапе оценки критериев приемлемости были исключены 25 статей в том числе 17 публикаций в связи с недостающими данными (набор в исследование не был завершён, не указаны нежелательные явления, не контролировалась пятилетняя выживаемость, не представлен полный дизайн исследования); 7 публикаций – в связи с исследованием ФДТ в сочетании с методами химиотерапии и/или другого лучевого воздействия; 1 исследование – в связи с преждевременным закрытием исследования и невозможностью корректного расчета пятилетней выживаемостью. Таким образом, анализу в систематическом обзоре и метаанализе было подвергнуто 2 научных публикации.

При оценке методологического качества исследований проводили анализ соответствия дизайна задачам исследования, оценку корректности статистического анализа и его соответствия дизайну исследования, оценку риска систематических ошибок в исследовании. Оценка риска систематических ошибок (смещения результатов) в рандомизированных исследованиях проведена с использованием адаптированной и валидизированной русской версии вопросника Кокрановского сотрудничества [16]. Анализ риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях «случай-контроль» осуществляли с применением соответствующих вопросников Ньюкасл-Оттава [17].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ Sigma Plot, версия 14.0 (Регистрационный номер 775400014), мета-анализ выполнен с дополнительным использованием графического редактора Cochrane RevMan Web Version: 7.5.0. Доли индивидуальных иссле-

дований с показателями выживаемости (в днях), нежелательными явлениями была объединены с помощью двойного арксинусного преобразования (преобразования Фримана-Тьюки). Гетерогенность оценивали графически, используя лесные диаграммы, и статистически, используя статистику τ^2 и I^2 . Использовали модель с фиксированными эффектами, поскольку неоднородность была статистически незначительной. Статистика τ^2 отражает степень вариации распространенности, наблюдаемой в разных исследованиях. I^2 0%-39% считалась статистически незначимой гетерогенностью, 40-75% как умеренная гетерогенность и 76%-100% как значительная неоднородность сравниваемых исследований. Значение $p \geq 0,05$ было принято, как отвергающее нулевую гипотезу о том, что исследования неоднородны. Эффект публикации и систематическая ошибка отбора в сводных оценках были проверены с помощью теста Бегга-Мазумдара. Предвзятость публикации оценивали путем построения воронкообразных графиков. Значение $p < 0,05$ было принято, как статистически значимое для подтверждения нулевой гипотезы.

Результаты исследования

Все исследования, удовлетворявшие критериям отбора, были сравнительными проспективными. Из двух исследований, включенных в систематический обзор и мета-анализ, одно было рандомизированным, одно было когортным нерандомизированными. При оценке риска систематических ошибок все исследования характеризовались высоким методологическим качеством (табл. 1). Все исследования характеризовались адекватными методами статистической обработки результатов исследований в соответствии с задачами и дизайном их выполнения.

Характеристика методов ФДТ в исследованиях, включенных в систематический обзор и метаанализ, представлена в табл. 2.

В исследовании Цеймаха А.Е. и соавт. (2023) была изучена эффективность интралюминальной локальной и системной ФДТ у пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящей системы. В основной группе было 5 пациентов с III и 5 пациентов с IV стадией по классификации TNM.

Таблица 1

Оценка риска систематических ошибок в исследованиях эффективности исследований эффективности ФДТ нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы

Table 1

Assessing the risk of bias in efficacy studies of PDT efficacy studies of unresectable biliary tumors

Критерий риска систематической ошибки (оценка в баллах) в когортных нерандомизированных исследованиях [17] / Risk of bias criterion (score) in non-randomized cohort studies [17]	Цеймах А.Е. и др. (2023) / Tseimakh A.E. and others (2023)	Критерий риска систематической ошибки (оценка в баллах) в рандомизированных исследованиях [16] / Risk of bias criterion (score) in randomized trials [16]	Ortner M.E.J. et al. (2003)
Является ли экспонированная когорта репрезентативной? / Is the exposed cohort representative?	1	Метод рандомизации (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / Randomization method (systematic error in the distribution of patients into groups)	Низкий риск / Low risk
Каким образом была сформирована неэкспонированная когорта? / How was the unexposed cohort formed?	1	Соккрытие рандомизационной последовательности (систематическая ошибка распределения пациентов по группам) / Concealment of the randomization sequence (systematic error in the allocation of patients to groups)	Низкий риск / Low risk
Каким образом был установлен факт воздействия изучаемого фактора? / How was the fact of the influence of the studied factor established?	1	«Ослепление» пациентов и медперсонала (маскирование/сокрытие вмешательства от пациентов и медперсонала) в процессе лечения (систематическая ошибка исполнения; может оцениваться отдельно от каждого исхода) / Blinding of patients and staff (masking/concealing the intervention from patients and staff) during treatment (performance bias; may be assessed separately for each outcome)	Низкий риск / Low risk
Было ли подтверждено отсутствие интересующего исхода в начале исследования? / Was the absence of the outcome of interest confirmed at baseline?	1		
Являются ли сравниваемые когорты сопоставимыми? / Are the comparing cohorts comparable?	1	Пропуски в данных об исходах (систематическая ошибка пропуска данных; может оцениваться отдельно для каждого исхода) / Missing outcome data (missing data bias; may be assessed separately for each outcome)	Низкий риск / Low risk
Какой источник информации об исходах использовался? / What source of outcome information was used?	1	Представление результатов исследования (систематическая ошибка представления результатов исследования) / Presentation of research results (systematic error in the presentation of research results)	Низкий риск / Low risk

Была ли продолжительность наблюдения достаточной для возникновения интересующих исходов? / Was the duration of follow-up sufficient for the outcomes of interest to occur?	1	Другие возможные источники систематических ошибок / Other possible sources of systematic errors	Низкий риск / Low risk
Каково было выбывание пациентов? / What was the patient attrition rate?	1	Дополнительный источник систематических ошибок: конфликт интересов / Additional source of bias: conflict of interest	Неопределенный риск / Uncertain risk
Общая оценка методологического качества / Overall assessment of methodological quality	Высокое / High	Общая оценка методологического качества / Overall assessment of methodological quality	Высокое / High
Высокое методологическое качество – 8-9 баллов / High methodological quality – 8-9 points		Высокое методологическое качество, при низком риске всех ошибок или неопределенном риске одной систематической ошибки / High methodological quality, with low risk of all biases or uncertain risk of one bias	
Удовлетворительное методологическое качество – 6-7 баллов / Satisfactory methodological quality – 6-7 points		Удовлетворительное методологическое качество, при неопределенном риске двух и более систематических ошибок / Satisfactory methodological quality, with an uncertain risk of two or more systematic errors	
Низкое методологическое качество – 0-5 баллов / Low methodological quality – 0-5 points		Низкое методологическое качество, при высоком риске одной и более систематической ошибки / Low methodological quality, with a high risk of one or more systematic errors	

Таблица 2

Характеристика исследований эффективности ФДТ нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы, включенных в систематический обзор и метаанализ

Table 2

Characteristics of studies on the effectiveness of PDT for unresectable malignant tumors of the biliary system included in the systematic review and meta-analysis

Исследование/Дизайн / Study/Design	Доза фотосенсибилизатора и техника ФДТ / Photosensitizers dose and PDT technique	Выживаемость основной группы/группы сравнения и нежелательные явления основной группы/группы сравнения / Survival of main/comparison group and adverse events of main/comparison group
1. Цеймах А.Е. и др. (2023) [18] / Открытое нерандомизированное сравнительное / 1. Tseimakh A.E. et al. (2023) [18] / Open non-randomized comparative	Фотодитазин 1-1,4 мг/кг за 5 ч до экспозиции с длиной волны 662 нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см ² , плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см ² / Photoditazine 1-1.4 mg/kg 5 hours before exposure to a wavelength of 662 nm with an exposure light dose of 220 J/cm ² , radiation power density 0.22 W/cm ²	170±100 (95% ДИ/CI 25-365)/ 66±17 (95% ДИ/CI 33-99) p < 0,05 1/3
2. Ortner M.E.J. et al. (2003) [19] / Открытое рандомизированное сравнительное / 2. Ortner M.E.J. et al. (2003) [19] / Open randomized comparative	Фотопфрин 2 мг/кг за 48 ч до экспозиции с длиной волны 630 нм с экспозиционной дозой света 180 Дж/см ² , плотностью мощности излучения 0,24 Вт/см ² / Photofrin 2 mg/kg 48 hours before exposure to a wavelength of 630 nm with an exposure light dose of 180 J/cm ² , radiation power density 0.24 W/cm ²	493±217 (95% ДИ/CI 276-710)/ 98±15 днями (95% ДИ/CI 83-100) p < 0,001 9/13 Серьезные нежелательные явления: 2 случая холангита, осложненного сепсисом. / Serious adverse events: 2 cases of cholangitis complicated by sepsis.

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.

Из них 5 пациентов с проксимальной холангиокарциномой: 2 больных с типом II, 2 больных с типом IIIa/IIIb, 1 больной с типом IV по классификации Bismuth-Corlette. В группе сравнения было 14 пациентов с III и 6 пациентов с IV стадией по классификации TNM. Из них 6 пациентов с проксимальной холангиокарциномой: 1 больной с типом II, 5 больных с типом IIIa/IIIb по классификации Bismuth-Corlette. Установлено статистически значимое увеличение выживаемости у пациентов, которые получали ФДТ с медианой общей выживаемости 170±100 дней (95% ДИ 25-365; p < 0,05)

по сравнению с группой сравнения, не получавшей ФДТ с медианой общей выживаемости 66±17 дней (95% ДИ 33-99; p < 0,05). Нежелательных явлений, связанных с применением ФДТ, выявлено не было [18]. У одного пациента была острая постгеморрагическая анемия после чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования желчных протоков по поводу механической желтухи. В группе сравнения у 2 пациентов группы сравнения было выявлено выпадение чрескожного чреспеченочного дренажа с развитием желчного перитонита, у 1 пациента наблюдалась

послеоперационная острая геморрагическая анемия после проведенного чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования желчных протоков по поводу механической желтухи [18].

В исследовании Ortner M.E.J. et al. (2003) 20 пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков получали интралюминальную локальную и системную монотерапию ФДТ, 19 пациентов группы сравнения не получали ФДТ. В основной группе было 4 пациента с III и 16 пациентов с IV стадией по классификации TNM. Из них 20 пациентов с проксимальной холангиокарциномой: 4 больных с типом IIIa/IIIb, 16 больных с типом IV по классификации Bismuth-Corlette. В группе сравнения было 3 пациента с III и 16 пациентов с IV стадией по классификации TNM. Из них 19 пациентов с проксимальной холангиокарциномой: 2 больной с типом II, 2 больных с типом IIIa/IIIb, 15 больных с типом IV по классификации Bismuth-Corlette. Установлено статистически значимое увеличение общей выживаемости у пациентов, которые получали ФДТ, с медианой общей выживаемости 493±217 дней (95% ДИ 276-710; $p < 0,05$) по сравнению с 98±15 днями (95% ДИ 83-100; $p < 0,05$) при монотерапии ФДТ [19]. В основной группе было 2 случая реакции фоточувствительности, 5 случаев холангита (из них 2 холангита, осложненных сепсисом), 2 случая стеноза после применения ФДТ. В группе сравнения было 13 случаев холангита.

Был проведен метаанализ с фиксированными эффектами пропорций отдельных исследований и объединенной оценкой общей выживаемости после монотерапии ФДТ (рис. 2).

Метаанализ выявил статистически значимо большую общую выживаемость при объединенной оценке в основных группах, где применялась ФДТ, – 339±161 дней (95% ДИ 25-710; $p < 0,001$) по сравнению с группами сравнения, где ФДТ не применялась, – 83±16 дней (95% ДИ 33-100; $p < 0,001$). Гетерогенность исследований была признана статистически незначимой ($I^2 = 29\%$, $p = 0,23$).

Вероятность наличия публикационной ошибки оценена при визуальном анализе воронкообразного графика (рис. 3), где не было обнаружено визуальной значимой асимметрии или нарушения структуры графика, а точка перекреста находится в области отсутствия асимметрии ($p < 0,01$). Тест Бегга-Мазумдара так же показал отсутствие публикационной ошибки (Kendall's tau b -1,0000; $p = 0,3173$).

Затем был проведен метаанализ разницы рисков нежелательных явлений в сравниваемых группах (рис. 4), выявивший статистически значимо меньший риск (-0,2306; 95% ДИ -0,3917-0,0696; $p = 0,005$) нежелательных явлений после монотерапии ФДТ по сравнению с группой сравнения. Гетерогенность исследований была признана статистически незначимой ($I^2 = 0\%$, $p = 0,35$).

Вероятность наличия публикационной ошибки оценена при визуальном анализе воронкообразного гра-

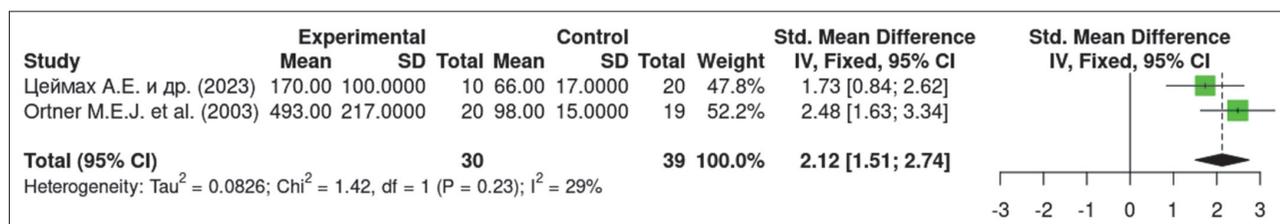


Рис. 2. Древовидная диаграмма с фиксированными эффектами, демонстрирующая анализ пропорций отдельных исследований и объединенную оценку общей выживаемости после монотерапии ФДТ.

Fig. 2. Forest plot of fixed effects demonstrating analysis of individual study proportions and pooled estimates of survival time following PDT monotherapy.

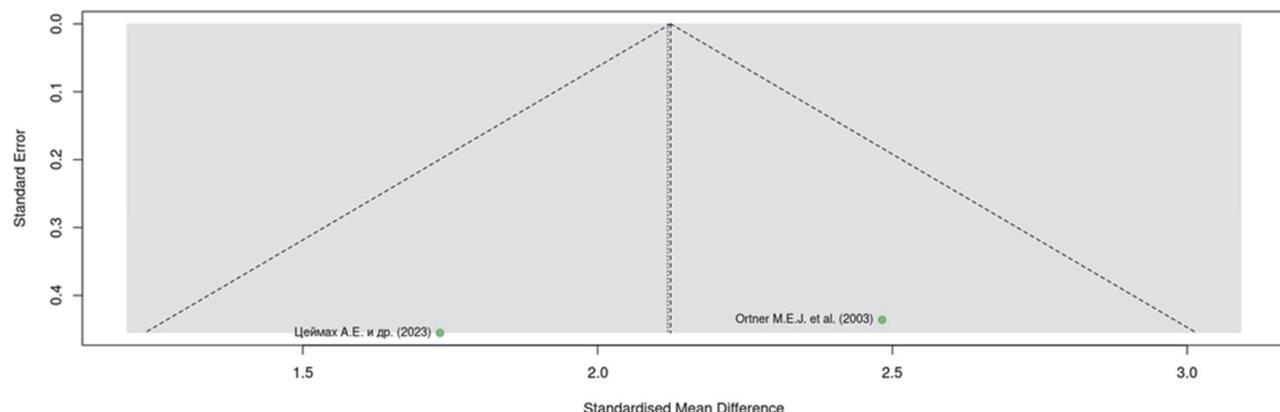


Рис. 3. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки в объединенной оценке общей выживаемости после монотерапии ФДТ.

Fig. 3. Funnel plot to assess the likelihood of a publication error in pooled estimates of survival time following PDT monotherapy.

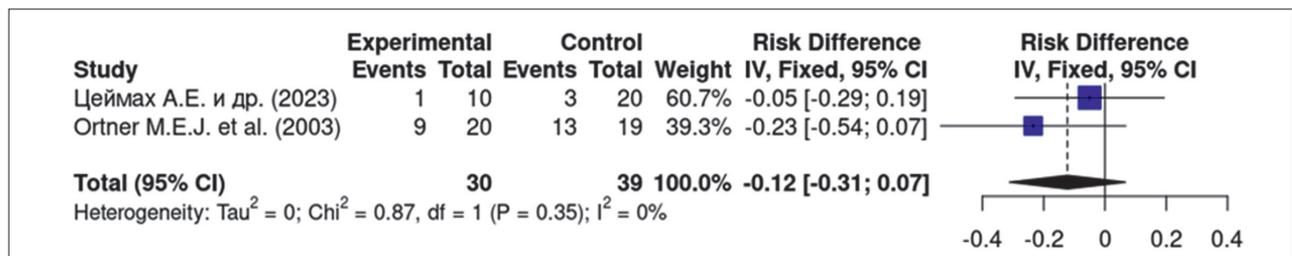


Рис. 4. Древоподобная диаграмма с фиксированными эффектами, демонстрирующая анализ пропорций отдельных исследований и объединенного риска нежелательных явлений после монотерапии ФДТ.

Fig. 4. Forest plot of fixed effects demonstrating analysis of individual study proportions and pooled risk of adverse events after PDT monotherapy.

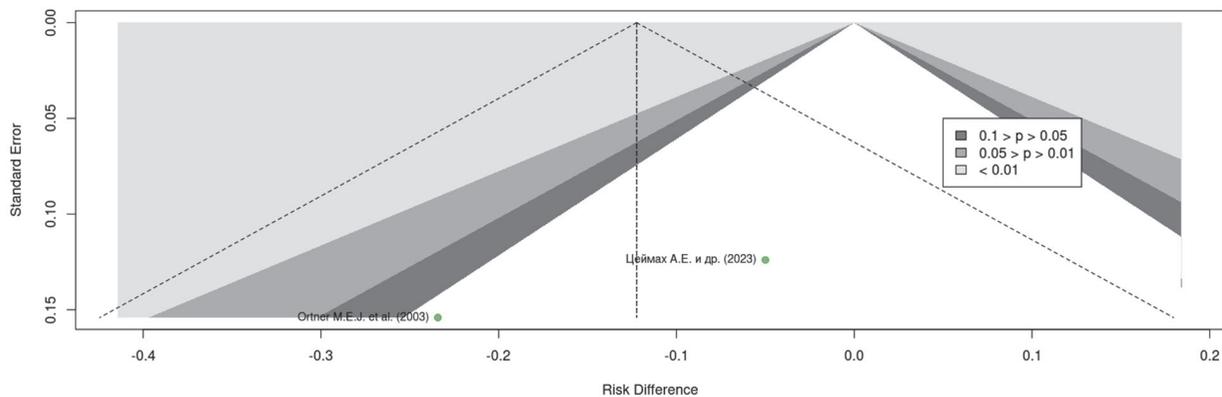


Рис. 5. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки в объединенной оценке разницы рисков нежелательных явлений после монотерапии ФДТ.

Fig. 5. Funnel plot to assess the likelihood of a publication error in pooled estimates of risk difference of adverse events after PDT monotherapy.

фика (рис. 5), где не было обнаружено визуальной значимой асимметрии или нарушения структуры графика, а точка перекреста находится в области отсутствия асимметрии ($p < 0,01$). Тест Бегга-Мазумдара так же показал отсутствие публикационной ошибки (Kendall's tau b - 1,0000; $p = 0,3173$).

Обсуждение

Холангиокарцинома – редкое злокачественное новообразование, характеризующееся одним из самых плохих прогнозов среди опухолей органов пищеварительной системы [1, 3-5, 22-24]. Около 80% случаев холангиокарцины диагностируют на поздней стадии, когда радикальное хирургическое лечение невозможно [1, 3-5, 22-24, 25-26]. Химиотерапия и лучевая терапия без хирургического лечения не способствуют значимому увеличению общей выживаемости пациентов [1, 3-5, 22-24]. Эффективное паллиативное лечение путем декомпрессии желчных путей для ликвидации клиники механической желтухи и предотвращения холангита и сепсиса являются основной целью хирургического лечения и для большинства пациентов являются финальным вмешательством [1, 3-5, 22]. ФДТ – многообещающий метод лечения при нерезектабельной холангиокарциноме. Пациенты с нерезектабельной холангиокарцино-

мой имеют медиану общей выживаемости 3 мес без вмешательства и 4-10 мес при проведенной декомпрессии желчевыводящих протоков [1, 3-5, 22]. Представленный систематический обзор и метаанализ показывают, что ФДТ может повысить общую выживаемость пациентов при нерезектабельной холангиокарциноме наряду с отсутствием повышенных рисков нежелательных явлений по сравнению с другими методами миниинвазивного хирургического лечения. Особую роль играет таргетное воздействие на ткань-мишень путем проведения холедохоскопии с интралюминальным подведением лазера к холангиокарциноме под визуальным контролем.

Целью настоящего метаанализа было оценить эффективность паллиативной ФДТ нерезектабельных злокачественных новообразований желчевыводящей системы. Метаанализ выживаемости выявил статистически значимо большую общую выживаемость при объединенной оценке в основных группах, где применялась ФДТ, – 332 ± 229 дней (95% ДИ 25-710; $p < 0,001$) по сравнению с группами сравнения, где ФДТ не применялась, – 82 ± 23 дней (95% ДИ 33-100; $p < 0,001$). Метаанализ разницы рисков нежелательных явлений в сравниваемых группах выявил статистически значимо меньший риск (-0,2306; 95% ДИ -0,3917-0,0696; $p = 0,005$) нежелательных явлений после монотерапии ФДТ по сравнению с

группой сравнения. Сильной стороной проведенного метаанализа является высокая однородность и достоверность полученных результатов, достигнутая путем тщательного отбора исследований с однородным четко описанным дизайном, результатами исследований и одинаковым таргетным доступом для проведения локальной ФДТ – интралюминальным под визуальным контролем. Таким образом, проведенной метаанализ позволяет с высокой статистической достоверностью говорить о том, что ФДТ является перспективным и безопасным методом хирургического воздействия, способным увеличить общую выживаемость у пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой, и может быть включен в комплексное лечение данной категории пациентов. Недостатками проведенного метаанализа является малое число пациентов в выборках исследований, обусловленное редкой встречаемостью злокачественных новообразований желчевыводящей системы. Другой слабой стороной метаанализа является малое число исследований, включенных в систематический обзор и метаанализ. Это обусловлено тем, что большинство опубликованных исследований эффективности ФДТ оценивают ФДТ в комбинированном лечении с химиотерапией и/или лучевой терапией. При этом не до конца изучена синергия ФДТ и химиотерапии, их возможный антагонизм, связанный с иммуносупрессией при химиотерапевтическом лечении и вовлеченности механизмов стимуляции иммунного ответа при ФДТ, а

также отсутствует консенсус по протоколам облучения ФДТ в комбинированном лечении с лучевой терапией. Все эти факторы обусловили включение комбинированного ФДТ, как критерия исключения из систематического обзора и метаанализа. Так же слабой стороной метаанализа являются различия в технике ФДТ, характерные для всех исследований в данной области. Это связано как с различными фотосенсибилизаторами, так и с различными параметрами облучения холангиокарциномы.

Таким образом, учитывая приведенные выше недостатки, с целью получения более достоверных результатов и улучшения качества последующих метаанализов требуется проведение крупных рандомизированных исследований эффективности ФДТ при нерезектабельной холангиокарциноме. При этом проведенный метаанализ доказывает перспективность ФДТ в лечении данной категории пациентов.

Заключение

Проведенный метаанализ продемонстрировал, что ФДТ может быть методом выбора при паллиативном комплексном лечении пациентов с нерезектабельными злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, увеличивающим пятилетнюю выживаемость пациентов наряду с отсутствием повышенных рисков послеоперационных осложнений в сравнении с другими методами паллиативного хирургического лечения.

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.
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). – 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.
7. McCaughan J.S. Jr., McCaughan J.S., Mertens B.F. et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report // *Arch Surg.* – 1991. – Vol. 126(1). – P. 111-113. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410250119022.
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

REFERENCES

1. The state of oncological care for the population of Russia in 2020 / edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of Russia, 2021, pp. 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. All-Russian National Union «Association of Oncologists of Russia». Cancer of the biliary system. *Clinical recommendations*, 2020, pp. 51.
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. Tseymakh A.E., Lazarev A.F., Kurtukov V.A. and coauthors. A method of complex mini-invasive treatment of mechanical jaundice, cholangitis, intrahepatic abscesses of tumor genesis using local and systemic photodynamic therapy. Patent of the Russian Federation No.2704474, 2019.
7. McCaughan J.S. Jr., McCaughan J.S., Mertens B.F. et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report. *Arch Surg*, 1991, vol. 126(1), pp. 111-113. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410250119022.
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). – 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. 5655-5664. 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). – 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/esmooopen-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. 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.
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *PLoS Med*. – 2009. – Vol. 6(7). – P. e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
16. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2015. – Т. 19, №1. – С. 9-17.
17. Реброва О. Ю., Федяева В. К. Вопросник для оценки риска систематических ошибок в нерандомизированных сравнительных исследованиях: русскоязычная версия шкалы Ньюкасл-Оттава. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016. – Т. 25, № 3. – С. 14-19.
18. 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.
19. Ortner M.E., Caca K., Berr F. et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study // *Gastroenterology*. – 2003. –Vol. 125(5). – P. 1355-1363. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015.
20. Surya H., Abdullah M., Nelwan E.J., et al. Current Updates on Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma: from Surgery to Targeted Therapy // *Acta Med Indones*. – 2023. –Vol. 55(3). – P. 361-370.
21. Peirce V., Paskow M., Qin L., et al. A Systematised Literature Review of Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Unresectable Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer // *Target Oncol*. – 2023. –Vol. 18(6). – P. 837-852.
22. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., et al. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. – 2023. –Vol. 34(2). – P. 127-40.
23. Trifylli E.M., Kriebardis A.G., Koustas E., et al. The Arising Role of Extracellular Vesicles in Cholangiocarcinoma: A Rundown of the Current Knowledge Regarding Diagnostic and Therapeutic Approaches // *Int J Mol Sci*. – 2023. –Vol. 24(21). – P. 15563.
24. Zhao D.Y., Lim K.H. Current biologics for treatment of biliary tract cancers // *J Gastrointest Oncol*. – 2017. –Vol. 8(3). – P. 430-40.
25. Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Kabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide incidence and mortality of biliary tract cancer. *Gastro Hep Adv*. –2022. –Vol. 1(4). – P. 618-26.
26. Zamani Z., Fatima S. Biliary tract cancer // *Treasure Island: Stat-Pearls*. – 2021.
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), pp. 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), pp. e000379. doi: 10.1136/esmooopen-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), pp. 103318. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103318.
14. Tseimakh A.E., Mishchenko A.N., Kurtukov V.A., Shoikhet Ya.N. Palliative surgical treatment using photodynamic therapy in patients with malignant neoplasms of the biliary system complicated by obstructive jaundice. *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12 (2), pp. 4-10. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-4-10.
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, 2009, vol. 6(7), pp. e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
16. Rebrova O.Yu., Fedyaeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the questionnaire to assess the risk of systematic errors in randomized controlled trials. *Medical technologies. Assessment and selection*, 2015, vol. 19(1), pp. 9-17.
17. Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K. Questionnaire for assessing the risk of systematic errors in non-randomized comparative studies: the Russian version of the Newcastle-Ottawa scale. *Medical technologies. Assessment and selection*, 2016, vol. (3), pp. 14-19.
18. Tseimakh A.E., Mishchenko A.N., Kurtukov V.A., Shoikhet Ya.N. Palliative surgical treatment using photodynamic therapy in patients with malignant neoplasms of the biliary system complicated by obstructive jaundice. *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12(2), pp. 4-10. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-2-4-10.
19. Ortner M.E., Caca K., Berr F. et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*, 2003, vol.125(5), pp. 1355-1363. doi: 10.1016/j.gastro.2003.07.015.
20. Surya H., Abdullah M., Nelwan E.J., et al. Current Updates on Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma: from Surgery to Targeted Therapy. *Acta Med Indones*, 2023, vol. 55(3), pp. 361-370.
21. Peirce V., Paskow M., Qin L., et al. A Systematised Literature Review of Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Unresectable Advanced or Metastatic Biliary Tract Cancer. *Target Oncol*, 2023, vol. 18(6), pp. 837-852.
22. Vogel A., Bridgewater J., Edeline J., Kelley R.K., Klumpen H.J., Malka D., et al. Biliary tract cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2023, vol. 34(2), pp. 127-40.
23. Trifylli E.M., Kriebardis A.G., Koustas E., et al. The Arising Role of Extracellular Vesicles in Cholangiocarcinoma: A Rundown of the Current Knowledge Regarding Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*, 2023, vol. 24(21), pp. 15563.
24. Zhao D.Y., Lim K.H. Current biologics for treatment of biliary tract cancers. *J Gastrointest Oncol*, 2017, vol. 8(3), pp. 430-40.
25. Baria K., De Toni E.N., Yu B., Jiang Z., Kabadi S.M., Malvezzi M. Worldwide incidence and mortality of biliary tract cancer. *Gastro Hep Adv*, 2022, vol. 1(4), pp. 618-26.
26. Zamani Z., Fatima S. Biliary tract cancer. *Treasure Island: Stat-Pearls*, 2021.