

Цеймах А.Е.¹, Лазарев А.Ф.^{1,2}, Куртуков В.А.³, Цеймах М.Е.¹, Шойхет Я.Н.¹

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ. ОБЗОР

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 656038, Барнаул, Россия;

²Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 656049, Барнаул, Россия;

³КГБУЗ «Городская больница № 5, 656045, Барнаул, Россия

Данные мировой онкологической статистики показывают, что рак поджелудочной железы находится на 4-м месте в мире по смертности у мужчин и женщин, имея самую низкую 5-летнюю продолжительность жизни среди гастроинтестинальных опухолей со средней медианой выживаемости не более 6 мес. Наряду с ним злокачественные новообразования желчевыводящей системы являются редкой по частоте встречаемости нозологической группой заболеваний, которые, однако, находятся на 2-м месте по уровню злокачественности среди новообразований печени. Обе нозологии в абсолютном большинстве не подвержены радикальному лечению, являясь объектом паллиативного лечения вследствие поздней диагностики. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данной нозологии остаётся хирургический. Однако на момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов имеют резектабельный процесс, и, более того, даже пациенты с резектабельной опухолью часто не подвергаются радикальному хирургическому лечению из-за диссеминации опухоли к моменту операции, что снижает послеоперационную 5-летнюю выживаемость этого рака: до 25–30% пациентов без метастазов в регионарные лимфоузлы и около 10% пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы. Вследствие малой эффективности хирургического метода продолжается поиск новых методов комплексного лечения, новых препаратов и схем химиотерапии, а также режимов лучевой терапии, однако при улучшении методов диагностики онкологических заболеваний за последние 20–25 лет ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы значимо не улучшились. Новым и перспективным методом лечения злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы является фотодинамическая терапия (ФДТ), несомненным преимуществом которой является низкая токсичность, избирательное воздействие лишь на раковые клетки на фундаментальном уровне, способствуя в зависимости от длительности воздействия их аутофагии, апоптозу или некрозу. И хотя у ФДТ имеются и недостатки, связанные как с побочными эффектами ФДТ, такими как гастроинтестинальные кровотечения, обструкция ДПК и геморрагические панкреонекрозы, так и с недостаточной изученностью и отсутствием чётких рекомендаций, ФДТ, безусловно, является перспективным методом в радикальной и паллиативной комплексной терапии злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы, требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: злокачественное новообразование поджелудочной железы; злокачественное новообразование желчевыводящей системы; фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Цеймах М.Е., Шойхет Я.Н. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы и желчевыводящей системы. Обзор. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (3–6): 134–142. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-134-142>.

Для корреспонденции: Цеймах Александр Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 656038, Барнаул, Россия. E-mail: aevtsei@rambler.ru

Tseimakh A.E.¹, Lazarev A.F.^{1,2}, Kurtukov V.A.³, Tseimakh M.E.¹, Shoykhet Ya.N.¹

APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF PANCREAS AND BILIAR TRACT. REVIEW

¹Altai State Medical University of Ministry of Health Russia, 656038, Barnaul, Russia;

²Altai branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Ministry of Health Russia, 656049, Barnaul, Russia;

³State hospital №5, Barnaul, 656045, Barnaul, Russia.

Data from the global oncology statistics shows that pancreatic cancer is at the 4th place in the world for mortality in men and women, having the lowest five-year life expectancy among gastrointestinal tumors with an average median survival of no more than 6 months. Along with it, malignant neoplasms of the biliary tract are rare in the frequency of occurrence of the nosological group of diseases, which, however, are on the second place in terms of the level of malignancy among the neoplasms of the liver. Both nosologies in the vast majority are not subject to radical treatment, being the object of palliative treatment due to late diagnosis. Despite the establishment of new medical technologies, the main method of treating of these nosologies remains surgical. However, at the time of detection and diagnosis less than 20% of patients have a resectable process, and, moreover, even patients with a resectable tumor are often not subjected to radical surgical treatment due to dissemination of the tumor at the time of surgery, which reduces the postoperative five-year survival of this cancer: 25–30% in patients without metastases to regional lymph nodes and

about 10% in patients with metastases to regional lymph nodes. Due to the low efficiency of the surgical method, there are searched new methods of complex treatment, new drugs and chemotherapy regimens, as well as radiotherapy regimens, however, with the improvement of methods for diagnosing cancer in the past 20–25 years, neither the prognosis nor survival of patients nor the percentage of early diagnosis of cancer of the pancreas did not significantly improve. A new and promising method for the treatment of malignant neoplasms of the pancreas and the biliary tract is photodynamic therapy, the undoubted advantage of which is low toxicity, selective effect only on cancer cells at the fundamental level, contributing depending on the duration of exposure to their autophagy, apoptosis or necrosis. And, although PDT has drawbacks connected with side effects of PDT, such as gastrointestinal bleeding, obstruction of the duodenum and hemorrhagic pancreonecrosis, and with insufficient knowledge and lack of clear recommendations, but the PDT method is certainly a promising method in both radical and in palliative complex therapy of malignant neoplasms of the pancreas and biliary tract, which requires further study.

Key words: malignant neoplasm of pancreas; malignant neoplasm of biliary tract; photodynamic therapy.

For citation: Tseimakh A.E., Lazarev A.F., Kurtukov V.A., Tseimakh M.E., Shoykhet Ia.N. Features of modern treatment of patients with obstruction of bile duct of neoplastic genesis. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2019; 23 (3–6): 134–142. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-134-142>.

For correspondence: Alexander E. Tseimakh, aspirant of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics with APE course «Altai state medical university». E-mail: alevtsei@rambler.ru

Information about authors:

Tseimakh A.E., <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Lazarev A.F., <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Kurtukov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-5582-1178>

Tseimakh M.E., <https://orcid.org/0000-0002-1324-1810>

Shoykhet Ia.N., <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received 10 September 2018

Accepted 12 November 2018

Рак поджелудочной железы и желчевыводящих путей остаётся одним из наиболее неблагоприятных по прогнозу злокачественных новообразований, характеризующихся поздней диагностикой и низкой 5-летней продолжительностью жизни.

Рак поджелудочной железы находится на 4-м месте в мире по смертности у мужчин и женщин, имея самую низкую 5-летнюю продолжительность жизни среди гастроинтестинальных опухолей со средней медианой выживаемости не более 6 мес [1, 2]. Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данной нозологии остаётся хирургический [1, 2]. Однако на момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов имеют резектабельный процесс. Более того, даже пациенты с резектабельной опухолью часто не подвергаются радикальному хирургическому лечению из-за диссеминации опухоли к моменту операции, что снижает послеоперационную 5-летнюю выживаемость этого рака [1–3]. И внедрение новых методов комплексного лечения, новых препаратов и схем химиотерапии, а также режимов лучевой терапии, диагностики онкологических заболеваний за последние 20–25 лет значимо не улучшило ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы [1, 3, 5].

В России в структуре смертности рак поджелудочной железы занимает 5-е место после рака лёгкого, желудка, ободочной кишки и молочной железы, составляя 5,9 % [1–3]. При этом, хотя доля рака поджелудочной железы в структуре онкологических заболеваний в России относительно невелика – 3,3%, в динамике в сравнении с предыдущими годами прослеживается рост заболеваемости и смертности от данной нозологии [2, 4]. Среди них лишь 7% пациентов переживают 5-летний срок. Этот показатель увеличивается до 25% на первой стадии заболевания,

однако лишь у 9% пациентов в настоящий момент постановка диагноза происходит на ранней стадии болезни [1, 2, 5, 6].

Злокачественные новообразования желчевыводящей системы являются редкой по частоте встречаемости нозологической группой заболеваний, которые, однако, находятся на 2-м месте по уровню злокачественности среди новообразований печени и практически во всех случаях не подвержены радикальному лечению, являясь объектом паллиативного лечения [7, 8]. При этом паллиативное хирургическое лечение не способствует достоверному увеличению продолжительности жизни у данной группы пациентов, медиана выживаемости которых находится на уровне 3–6 мес [7, 8].

Стандартизированный показатель распространённости злокачественных новообразований поджелудочной железы в Российской Федерации на 100000 населения в 2017 г. составил 13,1 с индексом накопления контингента 1,3 [4]. Аналогичный показатель по злокачественным новообразованиям желчевыводящей системы составил 5,6 с индексом накопления контингента 1,4 [4]. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования является одной из самых высоких среди онкологических заболеваний, составляя 68,2% у злокачественных новообразований головки поджелудочной железы и 41,5% у злокачественных новообразований желчевыводящей системы [4].

Хирургическое лечение

Основным методом радикального хирургического лечения при злокачественных новообразованиях головки поджелудочной железы остаётся гастропанкреатодуоденальная резекция (операция Уиппла) [5, 6]. Среди пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы менее

20% пациентов имеют резектабельный процесс на момент постановки диагноза [5, 6]. Около 30–40% пациентов имеют местно-распространённый процесс с инвазией крупных артериальных стволов, делающих процесс нерезектабельным, при этом средняя медиана выживаемости у таких пациентов составляет около 11 мес [5, 6]. Более того, из-за микроскопической системной инвазии, характерной для данного агрессивного типа новообразований, наблюдается рецидив опухолевого роста даже после радикальных операций [5, 6]. Хирургическое лечение в таких случаях сводится к паллиативному лечению с целью ликвидации осложнений, связанных с ростом опухоли, прежде всего механической желтухи и холангита – наложению обходных анастомозов, а при функциональной невозможности проведение минимально инвазивных оперативных вмешательств по декомпрессии желчевыводящей системы. При этом 5-летняя выживаемость у пациентов после радикального хирургического лечения составляет примерно 25–30% у пациентов без метастазов в регионарные лимфоузлы и около 10% у пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы [5, 6]. Паллиативное открытое хирургическое лечение из-за длительного периода восстановления, наличия большого количества осложнений достоверно не увеличивает среднюю продолжительность жизни у данной категории пациентов [5, 6].

При дистальной холангиокарциноме и раке Фатерова сосочка стандартом оперативного лечения является частичная дуоденопанкреатэктомия с расширенной резекцией общего желчного протока до конfluence [7, 8]. При этом более 80% пациентов при постановке диагноза имеют нерезектабельный процесс, а различные предложенные методики паллиативного хирургического лечения не показали достоверного увеличения средней продолжительности жизни [7, 8]. Более того, от 10 до 45% резектабельных опухолей, согласно данным предоперационного обследования, оказывались нерезектабельными во время эксплоративной лапаротомии [5, 9].

Химиотерапия и радиохимиотерапия

Протоколы химиотерапии у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы остаются предметом споров [5]. У пациентов с радикальным оперативным лечением, за которым следовали адъювантная химиотерапия и радиохимиотерапия, медиана выживаемости составила 20–22 мес [5]. Однако из-за 5-летней выживаемости 10% пациентов после радикального оперативного лечения и 25% при комплексном хирургическом лечении и адъювантной химиотерапии была рекомендована неоадъювантная химиотерапия [5, 9]. Проблемой химиотерапии при резектабельном раке поджелудочной железы остаётся отсутствие эффективной системной химиотерапии, а также то, что лишь около 70% резектабельных опухолей, согласно данным предоперационного обследования, оказывались действительно резектабельными во время оперативного вмешательства [5, 9]. Перспективной считается схема неоадъювантной химиорадиотерапии на базе гемцитабина, которая, согласно данным проспективного исследования фазы II, позволила увеличить медиану выживаемости до 34 мес и 5-летнюю выживаемость до 36% [10–13].

В течение последних 2 десятилетий гемцитабин был единственным вариантом для лечения пациентов с запущенной стадией рака головки поджелудочной железы. Это было основано на данных, демонстрирующих уменьшение болевого синдрома и снижение скорости потери веса при терапии гемцитабином [10–14]. Однако данный протокол химиотерапии не показывал достоверного увеличения 5-летней выживаемости. В настоящее время рекомендована комбинированная цитотоксическая химиотерапия на основе фолфинокса, которая продемонстрировала улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания с 3,4 до 6,6 мес [15–19]. Аналогичным образом медиана выживаемости при данном протоколе улучшилась до 6,7–11,1 мес. Это улучшение было связано с повышенной токсичностью и наличием побочных эффектов, вследствие чего данный протокол требует дальнейшего изучения [16]. Поэтому первой комбинированной терапией, которая была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, была комбинация паклитаксела, связанного с наночастицами альбумина, в сочетании с гемцитабином [16]. Аналогичным образом эта комбинация улучшала выживаемость без прогрессирования до 3,3–5,5 мес и медиану выживаемости до 6,7–8,5 мес [16]. Однако исследования по токсичности данной комбинации до сих пор не проводились, поэтому данный протокол так же требует дальнейшего изучения [16].

Отдельным методом лучевой терапии является стереотаксическая радиотерапия, которая позволяет интенсифицировать дозу облучения посредством трехмерной обработки изображения и таргетной доставки дозы на мишени с использованием ежедневного управления изображениями и мониторинга показателей пациента [20]. Хотя исследования III фазы этого метода ещё не доступны, исследования зрелой фазы II показали уменьшение местного распространения опухоли с благоприятным профилем острой токсичности [20]. Основным побочным эффектом, связанным со стереотаксической радиационной терапией эпигастрия, было позднее желудочно-кишечное кровотечение и изъязвление. Факторы риска кровотечений, связанных с тератогенной терапией, включают использование больших фракций и наличие экзофитного роста опухоли с инвазией в просвет кишечника или желудка, что следует считать абсолютным противопоказанием к использованию этой методики у пациентов с раком головки поджелудочной железы [21]. Данная терапия всё ещё является предметом изучения и не входит в клинические рекомендации в силу отсутствия исследований фазы III [21–24].

Злокачественные новообразования желчевыводящей системы всегда традиционно являлись более устойчивыми к химиотерапии, чем рак головки поджелудочной железы, при одинаковых протоколах химиотерапии для обеих нозологий [26, 27]. Рандомизированное контролируемое исследование III фазы показало улучшение 6-месячной выживаемости пациентов с холангиокарциномой, получавших комбинированную терапию гемцитабином и цисплатином против монотерапии гемцитабином [26, 27]. Недавно рандомизированное контролируемое исследование фазы III показало более высокие показатели объективного ответа (31% против 14%, $p = 0,004$) и более

продолжительная выживаемость без прогрессирования (5,9 мес против 3,0 мес $p = 0,049$) за счёт добавления эпидермального фактора роста – ингибитора эрлотиниба к гемцитабину и цисплатину [26, 27].

В настоящее время нет проспективных рандомизированных контролируемых испытаний, которые показали бы преимущество выживания при локальной химиотерапии по сравнению с системной.

Фотодинамическая терапия

Экспериментальные, фундаментальные исследования

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, при котором используются лекарственные средства или красители, фотосенсибилизаторы, нетоксичные, являющиеся фармакологически активными только под воздействием света в присутствии кислорода [5]. Благодаря избирательности и специфичности, ФДТ считается возможным методом лечения для новообразований, включая раковые заболевания кожи [29], головы и шеи [30], носоглотки [31], пищевода, лёгких [32], поджелудочной железы [3, 33, 34], билиарного рака [35, 36, 37] и мочевого пузыря [38]. Основными видами фотосенсибилизаторов являются производные порфирина, хлора, фталоцианина и порфицена [3, 5, 41, 42, 43]. Механизм их действия состоит в формировании возбуждённого триплетного состояния под воздействием монохроматического света с дальнейшим прохождением двух типов реакций: тип I и тип II [39]. В реакции типа I, триплетный фотосенсибилизатор переносит электрон в соседний субстрат с образованием свободных радикалов и радикальных ионов, которые далее взаимодействуют с молекулярным кислородом и продуцируют реакционноспособный кислородный радикал. В реакции типа II триплетный фотосенсибилизатор переносит свою энергию непосредственно на молекулярный кислород и образуют синглетный кислород с возбуждённым состоянием. Эти 2 реакции составляют основной механизм разрушения опухолевой ткани методом ФДТ [3, 5, 39].

Исследования по воздействию ФДТ на раковые клетки проходят в изучении развития 3 механизмов клеточной смерти под действием ФДТ:

- ✓ аутофагии,
 - ✓ апоптоза
 - ✓ некроза [5, 39].
- Апоптоз – это процесс естественной гибели клеток, требующий АТФ и характеризующийся уменьшением цитоплазматического, клеточного объёма, конденсацией хроматина и фрагментацией ядра [5, 39]. В исследованиях *in vitro* и на животных (сирийские золотые и китайские хомяки) было выявлено несколько путей воздействия ФДТ, играющие роль в апоптозе клеток [5, 39]:
- ✓ антиапоптотический белок семейства Bcl-2 может ослаблять своё действие после ФДТ. Он Bcl-2 является молекулярной мишенью при проведении ФДТ с использованием митохондриальных фотосенсибилизаторов и может определить чувствительность раковых клеток к апоптозу и общий ответ от рака на ФДТ;
 - ✓ активация каспаз-6, -7, -9 после высвобождения в цитозоль протеина С, выброс которого контролируется Bcl-2 с последующим расщеплением ADP-рибозы – белковой полимеразы репарации ДНК;

- ✓ усиление экспрессии после ФДТ Fas-лиганда (FasL), который принадлежит к группе факторов некроза опухоли (TNF). Когда FasL связывается со своим рецептором на мембране раковой клетки, происходит апоптоз. Система Fas / FasL могла как сигнализировать апоптоз непосредственно через активацию систем каспаз (рак носоглотки, толстой кишки, мочевого пузыря), так и через воздействие на митохондрии с инактивацией Bcl-2 (основной изученный путь действия FasL);
- ✓ кальций играет важную роль в действии фотосенсибилизатора. Индуцированное ФДТ увеличение уровня внутриклеточного кальция может быть связано с клеточным апоптозом. В исследованиях на животных выявлено, что хелаторы кальция ингибируют ФДТ-индуцированное высвобождение цитохрома С, активацию каспазы-3 и апоптоз, что указывает на то, что кальций действительно играет роль в индуцированном ФДТ апоптозе.

Аутофагия – это процесс, при котором аномальная цитоплазма секвестрируется в двойные мембранные везикулы и сливается с лизосомами, при этом содержимое аутофагосом переваривается и перерабатывается [5, 39]. Из-за морфологических и биохимических особенностей смерти аутофагической клетки, она отличается от апоптоза и некроза [8, 39]. Наиболее важным при развитии аутофагии после ФДТ является то, что аутофагия не зависит от цели фотосенсибилизатора, поскольку она наблюдается при локализации фотосенсибилизаторов в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах и эндосомах [5, 39]. ФДТ может не только влиять на аутофаги, повреждая органеллы (лизосомы и эндосомы), но также влиять на белки, которые участвуют в этом механизме, что играет ключевую роль при заметном снижении апоптоза после создания фотопамяти или фармакологической инактивации подавления функции Bcl-2 [5, 39]. В этих случаях эффективность ФДТ не снижалась, поскольку подавление апоптоза приводило к усиленной аутофагии с сильной вакуолированной морфологией [5, 39]. Предполагается, что аутофагия играет роль процесса, сопутствующего выживанию в компетентных в апоптозе клетках и роль процесса клеточной смерти в апоптотически недееспособных клетках [5, 39].

Некроз морфологически характеризуется повышением клеточной проницаемости и объёма, набуханием органелл и разрывом плазматической мембраны. Считается, что более высокая световая доза всегда сопровождается клеточным некрозом с повреждением ДНК клетки [3, 5, 13, 39]. Исследования на животных продемонстрировали, что при увеличении дозы фотосенсибилизатора и/или продолжительности облучения, раковые клетки опухоли подвергались некрозу, что давало более эффективный результат ФДТ в плане циторедуктивного эффекта у быстрорастущих опухолей [5, 39]. Xie et al. [14] провели один из первых экспериментов сочетанного воздействия ФДТ и химиотерапии, показав, что ФДТ приводит к некрозу при раковых поражениях и значительно уменьшает объем рака поджелудочной железы. Они отметили, что частично опухолевая некротическая ткань была расслоена, и через 1 нед после лечения ФДТ в месте воздействия образовался некротический край с вулканоподобным поднятием. В рандомизированном контролируемом исследо-

вании имплантированной поджелудочной железы с раковым процессом у сирийских золотых хомяков, обработанных 5-аминолаурилиновой кислотой, ФДТ-индуцированный некроз опухолей достигал до 8 мм в глубину, а время выживания обработанных животных было значительно больше, чем в необработанной контрольной группе [3]. В других экспериментах с другими препаратами максимальная глубина полученного некроза составила 12,4 мм с неравномерной зоной некроза и замещением её соединительной тканью, что предположительно связано с изменением репаративными процессами и неомогенным распределением фотосенсибилизатора в опухолевой ткани [5, 39].

Кроме прямого цитотоксического действия ФДТ оказывает ещё 2 типа действия, опосредованно приводящих к разрушению опухолевой ткани [5, 39]:

- ✓ повреждение сосудов – механизм основан на том, что патологический ангиогенез играет важную роль в адекватном кровоснабжении опухоли кислородом и питательными веществами, а значит, и в росте образования. Однако при развитии ФДТ-индуцированной гипоксии и повреждении сосудов опухоли с развитием микротромбозов и блокады микроциркуляторного русла опухолевая ткань вырабатывает факторы ангиогенеза, уменьшающие эффект действия ФДТ. Но при сочетании ФДТ с ингибиторами ангиогенеза был показан лучший эффект ишемического и гипоксического воздействия на опухоль [3];
- ✓ активация иммунной системы – ФДТ-индуцированный некроз опухолевых клеток приводит к последующей индукции воспалительного ответа с противоопухолевым иммунным ответом [3, 13]. Выявлено, что ФДТ изменяет микроокружение опухоли путём стимулирования высвобождения или экспрессии различных провоспалительных и острофазовых белков-посредников [3, 39]. В ответ на многие виды стресса клетки продуцируют белки теплового шока (HSP), и считается, что ФДТ может индуцировать экспрессию и высвобождение HSP, которые, в свою очередь, стимулируют воспалительные и иммунные ответы [3, 39]. Кроме того, организм распознаёт повреждение и цитотоксическое действие ФДТ, и это дополнительно вызывает сильную реакцию хозяина с нейтрофилией как одним из её проявлений. В экспериментах на метастатических мышках показано, что ФДТ приводит к увеличению циркулирующих нейтрофилов и замедления роста опухоли [3, 39]. Истощение нейтрофилов уменьшало ФДТ-опосредованное действие на опухолевый рост [3, 39]. Противоопухолевый иммунитет зависит от наличия активированных антиген-представляющих клеток (АПК) [3, 39]. ФДТ может увеличить активность АПК и стимулировать пролиферацию Т-клеток и Т-клеточной секреции интерферонов гамма [3, 39]. Кроме того, ФДТ является не только прямым медиатором воспаления, но она также стимулирует множество вторичных воспалительных молекул, таких как цитокины, интерлейкин-1бета (IL-1bета), TNF-альфа, IL-6, IL-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, гистамины, и коффициенты коагуляции [3, 39]. Более того, ФДТ в сочетании с низкодозным

циклофосфамидом может продуцировать опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки и стимулировать мощную иммунную память, что обусловило увеличение выживаемости и ремиссии у метастатических мышей [3, 39].

Клинические исследования

Первое клиническое исследование ФДТ при лечении местнораспространенных опухолей поджелудочной железы было проведено в 2002 г. [40]. Было изучено влияние ФДТ на 16 неоперабельных пациентах с раком в головке поджелудочной железы с применением монохроматического лазера чрескожно с ультразвуковым и КТ-наведением через 3 дня после введения препарата. Медианное время выживания после ФДТ составило 9,5 мес (диапазон 4–30 мес), при этом был выявлен значимый циторедуктивный эффект. Однако уже в следующем году Tseng et al. [41] показали, что ФДТ может быть ценным методом для лечения только локализованных видов рака малых размеров у пациентов, которым либо не показано хирургическое вмешательство вследствие общего состояния пациента, либо вследствие отсутствия резектабельности опухоли. При больших опухолях с терапевтически значимой дозой и длительностью облучения были получены локальные геморрагические некрозы, гастроинтестинальные кровотечения и обструкции ДПК. Кроме того, большие опухолевые массы не давали монохроматическому лазеру пройти через всю толщу образования, тем самым уменьшая эффективность ФДТ даже в пределах режимов апоптоза и аутофагии. В одном из последних исследований Yusuf T. E. et al. [34] показали возможности прицельной ФДТ под контролем эндо-УЗИ, что значительно улучшило прецизионность воздействия и позволило улучшить контроль терапии, уменьшив первичные негативные эффекты, особенно связанные с подбором режима с целью избежать геморрагического панкреонекроза.

Среди наиболее современных исследований одним из важнейших является исследование Huggett et al., проведенное у пациентов с локально прогрессирующим раком головки поджелудочной железы [42]. В более раннем исследовании той же группы изучали фотосенсибилизатор мезотетрагидроксифенил хлорин (mTHPC) [42]. Однако это исследование также включало пациентов с раком поджелудочной железы I и II стадии, в то время как данные по раку поджелудочной железы III стадии не могли быть выделены отдельно [42]. В исследовании Huggett et al. использовали фотосенсибилизатор вертепорфина у 15 пациентов со средним размером опухоли 4,0 см [42]. Через 1 мес 11 пациентов и через 3 мес после ФДТ 6 пациентов из 13 не имели признаков прогрессирования опухоли. Медиана выживаемости после ФДТ улучшилась до 8,8 мес, а от момента постановки диагноза – до 15,5 мес. Побочные эффекты включали боль от легкой до умеренной ($n=3$), переходное повышение уровня амилазы ($n=1$), умеренную диарею ($n=1$), стойкую стеаторрею ($n=1$) и субклинические воспалительные изменения по данным компьютерной томографии. Лечение относительно легко переносилось пациентами.

У пациентов с неоперабельной холангиокарциномой лечение механической желтухи может быть дополнено использованием ФДТ. После инъекции

фотосенсибилизирующего агента местная фотодинамическая терапия позволяет провести целенаправленное разрушение опухоли в желчных протоках [43, 44]. Два метаанализа показали значительные улучшения в билиарном оттоке, качестве жизни и ожидаемой продолжительности жизни при стентировании с ФДТ по сравнению со стентированием без ФДТ [43, 44]. Частота фототоксических реакций составляла приблизительно 11% [44]. Недавно опубликованное проспективное исследование сравнило ФДТ (+ стентирование, $n = 12$) со стентированием без ФДТ ($n = 27$) и подтвердило эти результаты. Однолетняя выживаемость составила 58,3 против 3,7%, а медиана выживаемости – 13,8 против 9,6 мес [15]. Установлена более длительная общая выживаемость у пациентов, получивших ФДТ с дополнительной системной химиотерапией, по сравнению с пациентами, которые получали только ФДТ [45, 46].

Оперативное лечение остаётся основным методом лечения злокачественных новообразований. Однако более 80% пациентов с раком головки поджелудочной железы и злокачественными заболеваниями желчевыводящих протоков имеют местное или отдалённое метастатическое поражение и, следовательно, не поддаются резекции ко времени диагностики [1–3, 39]. ФДТ имеет большой потенциал в сочетании с хирургической резекцией в уничтожении остаточных злокачественных тканей [3]. Хирургическая резекция может очистить слой опухоли в пределах очевидного разграничения, в то время как ФДТ может разрушить периферическую ткань и, в свою очередь, повысить радикальность операции [3]. Кроме того, ФДТ в комплексе с другими паллиативными методами лечения может повысить 5-летнюю выживаемость и улучшить медиану выживания у обеих групп пациентов [3].

Перспективы использования

ФДТ имеет много преимуществ, включая её избирательный эффект на злокачественные раковые клетки поджелудочной железы по сравнению с нормальными тканями [1–3, 13]. Другим очевидным преимуществом ФДТ является её относительная безопасность, отсутствие иммуносупрессии и даже стимуляция иммунного ответа, нетоксичность в сравнении с другими методами комплексного лечения рака поджелудочной железы [1–3, 39]. Кроме того, комбинация ФДТ с химиотерапией и другими методами лечения может привести к значительному увеличению эффективности паллиативной терапии данной категории пациентов [1–3, 39].

Однако у ФДТ имеются и недостатки, связанные как с побочными эффектами ФДТ, такими как желудочно-кишечные кровотечения, обструкция ДПК и геморрагические панкреонекрозы, так и с недостаточной изученностью и отсутствием чётких рекомендаций по титрованию триады дозы/мощности лазера/длительности облучения для конкретных препаратов и аппаратов ФДТ с целью получения апоптоза, аутофагии и некроза [1–3, 39]. Кроме того, остаётся практически неизученным влияние ФДТ на систему гемостаза в контексте тесной взаимосвязи системы прокоагуляции гемостаза и онкогенеза, что является предметом будущих исследований [1–3, 39]. Будущие исследования должны быть направлены на улучшение эффекта ФДТ как путём развития

новых фотосенсибилизаторов, так и путём развития методов доступа и визуализации с целью увеличения охвата опухолевой массы монохроматическим облучением. В целом фотодинамическая терапия представляется эффективным методом в составе комплексного лечения рака поджелудочной железы как с целью паллиативной терапии, так и в комплексе с радикальным хирургическим лечением.

Обсуждение и заключение

Злокачественные новообразования поджелудочной железы и желчевыводящей системы остаются одной из наиболее значимых причин смертности у мужчин и женщин, имея самую низкую 5-летнюю продолжительность жизни среди гастроинтестинальных опухолей со средней медианой выживаемости не более 6 мес, а также характеризующиеся низкой выявляемостью вследствие неспецифичности клиники, что обуславливает их позднюю диагностику лишь в стадии острых хирургических осложнений.

Несмотря на внедрение новых медицинских технологий, основным методом лечения данной нозологии остаётся хирургический. Однако на момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов имеют резектабельный процесс, и, более того, даже пациенты с резектабельной опухолью часто не подвергаются радикальному хирургическому лечению из-за диссеминации опухоли к моменту операции, что снижает послеоперационную 5-летнюю выживаемость этого рака: до 25–30% пациентов без метастазов в регионарные лимфоузлы и около 10% пациентов с метастазами в регионарные лимфоузлы. При этом паллиативное открытое хирургическое лечение из-за длительного периода восстановления, наличия большого количества осложнений достоверно не увеличивает среднюю продолжительность жизни у данной категории пациентов, что выражается в медиане выживаемости 3–6 мес, в то время как при местнораспространённом нерезектабельном процессе с инвазией в крупные сосуды без оперативного лечения медиана выживаемости составляет 11 мес. Более того, нерезектабельность опухоли из-за вариабельности местного распространения и диссеминации может обнаруживаться только во время эксплоративной лапаротомии.

Вследствие малой эффективности хирургического метода продолжается поиск новых методов комплексного лечения, новых препаратов и схем химиотерапии, а также режимов лучевой терапии, однако при улучшении методов диагностики онкологических заболеваний за последние 20–25 лет ни прогноз, ни выживаемость пациентов, ни процент ранней диагностики рака поджелудочной железы значимо не улучшились. Протоколы химиотерапии у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы остаются предметом споров. У пациентов, у которых было проведено радикальное оперативное лечение, за которым следовала адъювантная химиотерапия и радиохимиотерапия, медиана выживаемости составила 20–22 мес. Однако из-за 5-летней выживаемости 10% пациентов после радикального оперативного лечения и 25% при комплексном хирургическом лечении и адъювантной химиотерапии была рекомендована неоадъювантная химиотерапия. Проблемой хими-

отерапии при резектабельном раке поджелудочной железы остаётся отсутствие эффективной системной химиотерапии, а также то, что лишь около 70% резектабельных опухолей, согласно данным предоперационного обследования, оказывались действительно резектабельными во время оперативного вмешательства. При этом до сих пор не существует доказательной базы, позволившей бы выделить схему химиотерапии, при которой наблюдалось бы достоверное увеличение медианы выживаемости при отсутствии высокой токсичности и осложнённый протокола. В настоящее время ведётся разработка метода стереотаксической лучевой терапии, который бы позволил проводить таргетное облучение образований большими дозами, однако данный метод всё ещё требует исследований на предмет осложнений и не включён ни в одни рекомендации по лечению, в то время как существующие в настоящий момент протоколы химиорадиотерапии достоверно не увеличивают медиану выживаемости у данной категории пациентов.

Новым и перспективным методом лечения злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы является фотодинамическая терапия, несомненным преимуществом которой является избирательное воздействие лишь на раковые клетки на фундаментальном уровне, способствуя в зависимости от длительности воздействия их аутофагии, апоптозу или некрозу. Такое таргетное действие вместе с отсутствием иммуносупрессии и даже стимуляцией иммунного ответа обеспечивает сравнительную нетоксичность данного метода по сравнению с другими методами лечения. При этом, хотя база практических исследований ФДТ на пациентах с данной патологией всё ещё недостаточна и требует дальнейшего развития, последние исследования показали увеличение медианы выживаемости у данной категории пациентов как при ФДТ без протокола химиотерапии, так и при комплексной фотохимиотерапии, что дало ещё лучшие результаты. Хотя у ФДТ имеются и недостатки, связанные как с побочными эффектами ФДТ, такими как гастроинтестинальные кровотечения, обструкция ДПК и геморрагические панкреонекрозы, так и с недостаточной изученностью и отсутствием чётких рекомендаций по титрованию триады дозы/мощности лазера/длительности облучения для конкретных препаратов и аппаратов ФДТ с целью получения апоптоза, аутофагии и некроза, что уменьшает контролируемость терапевтических эффектов, но метод ФДТ безусловно является перспективным методом в радикальной и паллиативной комплексной терапии злокачественных новообразований поджелудочной железы и желчевыводящей системы, требующим дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin. Oncol.* 2015; 42: 8–18.
2. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы. [Electronic resource]. Ассоциация онкологов России – 2017.
- 36 с. Access mode: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_podzheludochnoy_zhelezy.pdf
3. Wei Li, Qingyong Ma, and Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer. *International Journal of Photoenergy*. 2012; Article ID 637429: 9.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018. 236 с.
5. Evan L. Fogel, Safi Shahda, Kumar Sandrasegaran et al. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (4): 537–54.
6. Alette Ruarus, Laurien Vroomen, Robbert Puijk et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies. *Cancers*. 2018; 10, 16: 1–18.
7. Benjamin Meier and Karel Caca. Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma. *Visc. Med.* 2016; 32 (6): 411–3.
8. Клинические рекомендации Билиарный рак. [Electronic resource] Ассоциация онкологов России – 2017. 37 с. Access mode: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy.pdf
9. Gillen S., Schuster T., zum Büschenfelde C.M. et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010; 7:e1000267
10. Evans D.B., Varadhachary G.R., Crane C.H. et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3496–502
11. Loehrer P.J., Sr, Feng Y., Cardenes H.R. et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4105–12. [PMC free article]
12. Hammel P., Huguet F., Van Laethem J.-L. et al. Comparison of chemo-radiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(Suppl) abstr LBA4003.
13. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F. et al. Phase III trial comparing induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1592–9
14. Burris H.A., 3rd, Moore M.J., Andersen J., et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2403–13
15. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1817–25
16. 120. Faris J.E., Blaszkowsky L.S., McDermott S. et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. 2013; 18: 543–8. [PMC free article]
17. Katz M.H.G., Shi Q., Ahmad S.A. et al. Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) followed by chemoradiation (CRT) for borderline resectable (BLR) pancreatic cancer (PDAC): initial results from Alliance Trial A021101. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (Suppl) abstr 4008.
18. Gourgou-Bourgade S., Bascoul-Mollevi C., Desseigne F., et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 23–9
19. Oettle H., Riess H., Stieler J., et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the

- CONKO-003 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2423–9
20. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1691–703. [PMC free article]
 21. Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A., et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2015; 121: 1128–37. [PMC free article]
 22. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R. et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1319–26. [PMC free article]
 23. Hsu C.C., Herman J.M., Corsini M.M. et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 981–90. [PMC free article]
 24. Huguet F., Hammel P., Vernerey D. et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(Suppl):4001.
 25. Schellenberg D., Goodman K.A., Lee F. et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 678–86
 26. Valle J., Wasan H., Palmer D.H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273–81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
 27. Lee J., Park S.H., Chang H.M. et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 181–8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1
 28. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clinics in Dermatology.* 2006; 24 (1): 16–25.
 29. Zhao B., He Y. Y. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2010; 10 (11): 1797–809.
 30. Jerjes W., Upile T., Akram S., Hopper C. The surgical palliation of advanced head and neck cancer using photodynamic therapy. *Clinical Oncology.* 2010; 22 (9): 785–91.
 31. Wildeman M.A., Nyst H.J., Karakullukcu B., Tan B.I. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. *Head & Neck Oncology.* 2009; 1: article 40.
 32. Chen M., Pennathur A., Luketich J.D. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2006; 38 (5): 396–402.
 33. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26: 56–68.
 34. Yusuf T. E., Matthes K., Brugge W.R. EUS-guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model (with video). *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008; 67 (6): 957–61.
 35. Leggett C.L., Gorospe E.C., Murad M.H. Montori V.M., Baron T.H., Wang K.K. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2012; 9:189–95.
 36. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39:718–24.
 37. Yang J., Shen H., Jin H., Lou Q., Zhang X. Treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma using hematoporphyrin photodynamic therapy: a prospective study. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.001
 38. Jain S., Kockelbergh R.C. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU International.* 2005; 96 (1): 17–21.
 39. Robertson C.A., Evans D.H., and Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *Journal of Photochemistry and Photobiology B.* 2009; 96 (1):1–8.
 40. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut.* 2002; 50 (4): 549–57.
 41. Tseng W.W., Saxton R.E., Deganutti A. and Liu C.D. Infrared laser activation of indocyanine green inhibits growth in human pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003; 27 (3): e42– e45.
 42. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 110, 1698–704.
 43. Park D.H., Lee S.S., Park S.E. et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2014; 50: 1259–68.
 44. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A. et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016; 10: 470–75.
 45. Xie Q., Jia L., Liu Y.H., Wei C.G. Synergetic anticancer effect of combined gemcitabine and photodynamic therapy on pancreatic cancer in vivo. *World Journal of Gastroenterology.* 2009; 15 (6): 737–41.
 46. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2015. Pancreatic Adenocarcinoma.* <http://www.nccn.org>.

REFERENCES

1. Yeo TP. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin. Oncol.* 2015; 42: 8–18.
2. *Clinical guidelines. Cancer of pancreas.* [Electronic resource] Association of oncologists Russia – 2017. Access mode: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_podzheludochnoy_zhelezy.pdf. (In Russ.).
3. Wei Li, Qingyong Ma, and Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer. *International Journal of Photoenergy.* 2012; Article ID 637429: 9.
4. Kaprin A.D., Starinskogo V.V., Petrova G.V., eds. Status of oncological care for the population of Russia in 2017. Moscow: MSIOI named after. P.A. Herzen, branch of the FSBI “NMICR” of the Russian Ministry of Health; 2018. (In Russ.).
5. Evan L. Fogel, Safi Shahda, Kumar Sandrasegaran et al. A Multidisciplinary Approach to Pancreas Cancer in 2016: A Review. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112 (4): 537–54.
6. Alette Ruarus, Laurien Vroomen, Robbert Puijk et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Review of Local Ablative Therapies. *Cancers.* 2018; 10, 16: 1–18.
7. Benjamin Meier and Karel Caca, Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma. *Visc. Med.* 2016; 32 (6): 411–3.
8. Clinical guidelines. Biliar cancer. [Electronic resource] Association of oncologists Russia – 2017. Access mode: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_zhelchevy-vodyashey_sistemy.pdf. (In Russ.).
9. Gillen S., Schuster T., zum Büschenfelde C.M. et al. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *PLoS Med.* 2010;7:e1000267
10. Evans D.B., Varadhachary G.R., Crane C.H. et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3496–502
11. Loehrer P.J., Sr, Feng Y., Cardenes H.R. et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4105–12. [PMC free article]
12. Hammel P., Huguet F., Van Laethem J.-L., et al. Comparison of chemo-radiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients

- with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: final results of the international phase III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(Suppl) abstr LBA4003.
13. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1592–9.
 14. Burris H.A., 3rd, Moore M.J., Andersen J., et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2403–13
 15. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1817–25.
 16. 120. Faris J.E., Blaszkowsky L.S., McDermott S., et al. FOLFIRINOX in locally advanced pancreatic cancer: the Massachusetts General Hospital Cancer Center experience. 2013; 18:543–8. [PMC free article]
 17. Katz M.H.G., Shi Q., Ahmad S.A., et al. Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) followed by chemoradiation (CRT) for borderline resectable (BLR) pancreatic cancer (PDAC): initial results from Alliance Trial A021101. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(Suppl) abstr 4008.
 18. Gourgou-Bourgade S., Bascoul-Mollevis C., Desseigne F., et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 23–9.
 19. Oettle H., Riess H., Stieler J., et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2423–9
 20. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1691–703. [PMC free article]
 21. Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A., et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer.* 2015; 121: 1128–37. [PMC free article]
 22. Regine W.F., Winter K.A., Abrams R., et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1319–26. [PMC free article]
 23. Hsu C.C., Herman J.M., Corsini M.M., et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 981–90. [PMC free article]
 24. Huguet F., Hammel P., Vernerey D. et al. Impact of chemoradiotherapy (CRT) on local control and time without treatment in patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC) included in the international phase III LAP 07 study. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(Suppl):4001.
 25. Schellenberg D., Goodman K.A., Lee F. et al. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiation therapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 678–86
 26. Valle J., Wasan H., Palmer D.H. et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1273–81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721.
 27. Lee J., Park S.H., Chang H.M. et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 181–8. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70301-1
 28. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clinics in Dermatology.* 2006; 24 (1): 16–25.
 29. Zhao B., He Y. Y. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2010; 10 (11): 1797–809.
 30. Jerjes W., Upile T., Akram S., Hopper C. The surgical palliation of advanced head and neck cancer using photodynamic therapy. *Clinical Oncology.* 2010; 22 (9): 785–91.
 31. Wildeman M.A., Nyst H.J., Karakullukcu B., Tan B.I. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. *Head & Neck Oncology.* 2009; 1: article 40.
 32. Chen M., Pennathur A., Luketich J.D. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2006; 38 (5): 396–402.
 33. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26: 56–68.
 34. Yusuf T. E., Matthes K., Brugge W.R. EUS-guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model (with video). *Gastrointestinal Endoscopy.* 2008; 67 (6): 957–61.
 35. Leggett C.L., Gorospe E.C., Murad M.H. Montori V.M., Baron T.H., Wang K.K. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2012; 9:189–95.
 36. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39: 718–24.
 37. Yang J., Shen H., Jin H., Lou Q., Zhang X. Treatment of unresectable extrahepatic cholangiocarcinoma using hematoporphyrin photodynamic therapy: a prospective study. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2016 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.10.001
 38. Jain S., Kockelbergh R.C. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. *BJU International.* 2005; 96 (1): 17–21.
 39. Robertson C.A., Evans D.H. and Abrahamse H. Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. *Journal of Photochemistry and Photobiology B.* 2009; 96 (1): 1–8.
 40. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut.* 2002; 50 (4): 549–57.
 41. Tseng W.W., Saxton R.E., Deganutti A., and Liu C.D. Infrared laser activation of indocyanine green inhibits growth in human pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003; 27 (3): e42– e45.
 42. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 110: 1698–704.
 43. Park D.H., Lee S.S., Park S.E. et al. Randomised phase II trial of photodynamic therapy plus oral fluoropyrimidine, S-1, versus photodynamic therapy alone for unresectable hilar cholangiocarcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2014; 50: 1259–68.
 44. Wentrup R., Winkelmann N., Mitroshkin A. et al. Photodynamic therapy plus chemotherapy compared with photodynamic therapy alone in hilar nonresectable cholangiocarcinoma. *Gut Liver.* 2016; 10: 470–75.
 45. Xie Q., Jia L., Liu Y.H., Wei C.G. Synergetic anticancer effect of combined gemcitabine and photodynamic therapy on pancreatic cancer in vivo. *World Journal of Gastroenterology.* 2009; 15 (6): 737–41.
 46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2015. Pancreatic Adenocarcinoma. <http://www.nccn.org>.

Поступила 10.09.2018
Принята к печати 12.11.2018