

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА ОПУХОЛИ КЛАЦКИНА НА ЭНДОБИЛИАРНУЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ**© Францев Д.Ю.<sup>1\*</sup>, Сергеева О.Н.<sup>1</sup>, Шориков М.А.<sup>2</sup>, Лаптева М.Г.<sup>1</sup>, Поляков А.Н.<sup>1</sup>, Долгушин Б.И.<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24.<sup>2</sup> Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России; Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10.**Реферат**

**Цель:** Визуализация перидуктально-инфильтративных гилеусных холангиокарцином в целом, и происходящих в них изменений в ответ на эндобилиарную фотодинамическую терапию (ФДТ) в частности, является непростой диагностической задачей в силу малых размеров, инфильтративного характера роста и отсутствия четких границ с окружающими тканями, свойственных этим опухолям. Это привело к отказу большинства исследователей от изучения критериев объективного ответа на локорегионарное лечение и использованию в качестве критериев эффективности только показателей выживаемости. Целью данной работы стало определение критериев объективного ответа опухоли Клацкина после ФДТ на основании анализа пред- и послеоперационных МРТ-изображений.

**Материал и методы:** В исследование включено 42 пациента — 26 (62 %) мужчин и 16 (38 %) женщин с морфологически верифицированной опухолью Клацкина в возрасте от 21 до 76 лет (медиана 55) после 104 сеансов (от 1 до 10, медиана 2) чрескожной эндобилиарной ФДТ в 2007–2020 гг. Всем пациентам выполнено рентгенохирургическое или интраоперационное чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков в сроки от 1 недели до 2 лет перед ФДТ с установкой от 1 до 4 холангиостомических дренажей. Для ФДТ применялись фотосенсибилизаторы хлоринового ряда. Для фотооблучения использовался программируемый лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» с длиной волны 662 мм. Удельная доза облучения варьировала от 4,6 до 232,2 Дж/см<sup>2</sup> (медиана 29), а суммарная доза составила 64,6–3890 Дж (медиана 950), в зависимости от распространенности поражения и переносимости вмешательства пациентом. В различные сроки до и после ФДТ выполнено 220 МРТ брюшной полости. Предоперационные МРТ-исследования были проведены за 1–101 день (медиана 13,5 дней) до вмешательства. Послеоперационные МРТ были разделены на группы в зависимости от времени прошедшего после вмешательства: 1) через 1–5 сут, 2) через 2 мес, 3) через 3 мес и 4) 4 мес. Исследования проводились на аппаратах Magnetom Avanto/Espreo (Siemens) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Для сравнения показателей в различные сроки использовался критерий Краскала–Уоллиса,  $p < 0,05$  считались достоверными.

**Результаты:** В результате проведенного анализа полученных данных зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения со стороны опухоли Клацкина после ФДТ в различные сроки: уменьшение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха через 1 мес после ФДТ; увеличение продольного размера инфильтрата к 4-му мес после ФДТ на уровне конfluence желчных протоков; увеличение уровня интенсивности сигнала при T<sub>2</sub>-ВИ в области фотодинамического воздействия в ранние сроки (1–5 сут) после ФДТ; выраженное снижение уровня интенсивности сигнала при T<sub>1</sub>-ВИ в области фотодинамического воздействия в различные фазы контрастирования в ранние сроки (1–5 сут) после ФДТ; увеличение уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах как в области фотовоздействия, так и условно здоровых тканей через 1 мес после ФДТ; увеличение уровня интенсивности сигнала при T<sub>1</sub>-ВИ в венозную и отсроченные фазы контрастирования в области фотовоздействия через 1 мес после ФДТ; уменьшение уровня интенсивности сигнала по сравнению с исходными значениями при T<sub>1</sub>-ВИ в портвенозную и отсроченные фазы контрастирования в области фотовоздействия через 2 мес после ФДТ; уменьшение уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах в области условно здоровых тканей к четвертому мес после ФДТ.

**Выводы:** Изменение уровня интенсивности МР-сигнала после эндобилиарной ФДТ при различных импульсных последовательностях (DWI + ИКД-карты, T<sub>2</sub>-ВИ с и без подавления сигнала от жировой ткани, T<sub>1</sub>-ВИ до и после внутривенного введения контрастного препарата в 4 фазах контрастирования) в патологических и условно здоровых интра- и перидуктальных тканях и размерные характеристики опухолевого инфильтрата (наибольшие поперечные размеры и толщина, измеряемые в аксиальных и коронарных проекциях при T<sub>2</sub>-взвешенных изображениях) могут быть использованы в качестве критериев объективного ответа. Наиболее информативным, воспроизводимым и удобным для практического применения критерием объективного ответа является определение в раннем (1–5 сут) послеоперационном периоде не накапливающих контрастный препарат перидуктальных участков в области фотодинамического воздействия, которые свидетельствуют об ишемии опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** опухоль Клацкина, фотодинамическая терапия, магнитно-резонансная томография

**Для цитирования:** Францев Д.Ю., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Лаптева М.Г., Поляков А.Н., Долгушин Б.И. Магнитно-резонансная томография в оценке объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную фотодинамическую терапию. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024;7(1):41-61. <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

**Конфликт интересов:** главный редактор журнала Долгушин Б.И. и ответственный секретарь журнала Лаптева М.Г. являются авторами статьи.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Тип статьи:** Оригинальная статья. **Поступила:** 10.10.2023. **Принята к публикации:** 30.11.2023. **Опубликована online:** 26.03.2024.

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

## MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN OBJECTIVE RESPONSE EVALUATION IN KLATSKIN TUMOR PATIENTS AFTER ENDOBILIARY PHOTODYNAMIC THERAPY

© Dmitriy Yu. Frantsev\*<sup>1</sup>, Olga N. Sergeeva<sup>1</sup>, Maxim A. Shorikov<sup>2</sup>, Maria G. Lapteva<sup>1</sup>, Alexandr N. Polyakov<sup>1</sup>, Boris I. Dolgushin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478.

<sup>2</sup> Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of the FSBI; 1, 10 build., Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513.

### Abstract

**Purpose:** Visualization of periductal infiltrative hilar cholangiocarcinomas in general and their changes in response to endobiliary photodynamic therapy (PDT) in particular is not an easy diagnostic task because of their small size, infiltrative growth pattern, and absence of clearly circumscribed margins with adjacent tissue. This caused most researchers to give up the study of criteria for objective response to locoregional treatment, and to use only the survival rate as performance criteria. The aim of this study is to determine the criteria of objective response in Klatskin tumor after PDT based on the analysis of pre- and postoperative MRI.

**Material and methods:** The study covered 42 patients (26 male (62 %) and 16 female (38 %)) with morphologically verified Klatskin tumor aged 21-76 (median 55) after 104 sessions (from 1 to 10, median 2) of percutaneous endobiliary PDT over the period of 2007-2020. All patients had percutaneous transhepatic or intraoperative drainage of bile ducts from 1 week to 2 years before PDT. Chlorine photosensitizers were used for PDT. The LAHTA-MILON programmable laser unit with 662 nm wavelength was used for photo-irradiation. The specific dose varied from 4.6 to 232,2 J/cm<sup>2</sup> (median 29) and the total dose was 64.6-3890 J (median 950), depending on the extent of lesion and the patient's tolerance to interventions. 220 abdominal MRI were done at various times before and after PDT. Preoperative MRI were completed 1-101 days (median 13.5 days) before the intervention. Postoperative MRI scans were split into groups based on the time following the intervention: 1) after 1-5 days, 2) after 2 months, 3) after 3 months, and 4) after 4 months. Examinations were carried out with the Siemens Magnetom Avanto/Espree 1.5 Tesla MRI scanner. To compare the indicators at different times, the Kruskal-Wallis test was used,  $p < 0.05$  were considered significant.

**Results:** As a result of the analysis, the following statistically significant changes in the Klatskin tumor after PDT were obtained at various times: the largest transverse size of the tumor infiltrate decrease at the proximal hepaticocholedochus level 1 month after PDT; the infiltrate longitudinal size increase at the bile ducts confluence level 4 month after PDT; T<sub>2</sub>-WI signal intensity increase at the photodynamic area in 1-5 days after PDT; T<sub>1</sub>-WI signal intensity decrease in various contrasting phases at the photodynamic area in 1-5 days after PDT; ADC signal intensity increase at the photodynamic and conditionally healthy tissues areas 1 month after PDT; T<sub>1</sub>-WI signal intensity increase in venous and delayed contrasting phases at the photodynamic area 1 month after PDT; T<sub>1</sub>-WI signal intensity decrease in porto-venous and delayed contrasting phases at the photodynamic area 2 month after PDT; ADC signal intensity decrease at conditionally healthy tissues 4 month after PDT.

**Conclusion:** Changes in MR signal intensity after endobiliary PDT with different pulse sequences (DWI + ADC, T<sub>2</sub>-WI with and without suppression of signal from adipose tissue, T<sub>1</sub>-WI before and after intravenous injection of contrast agent in 4 phases of contrasting) in pathological and conditionally healthy intra- and periductal tissues and the tumor dimensions (largest cross-sectional dimensions and thickness measured in axial and coronal projections in T<sub>2</sub>-WI) may be used as the criteria of objective response. Determination in the early postoperative period of periductal segments in the area of photodynamic treatment that do not accumulate contrast agent is the most informative, displayable and convenient for practical use criterion of objective response indicating the ischemia of tumor tissue.

**Key words:** Klatskin tumor, photodynamic therapy, magnetic resonance imaging

**For citation:** Frantsev DY, Sergeeva ON, Shorikov MA, Lapteva MG, Polyakov AN, Dolgushin BI. Magnetic Resonance Imaging in Objective Response Evaluation in Klatskin Tumor Patients after Endobiliary Photodynamic Therapy. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2024;7(1):41-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2024-7-1-41-61>

**Conflict of interest:** Editor-in-chief of the journal Dolgushin B.I. and executive secretary of the magazine Lapteva M.G. are the authors of the article.

**Financing:** The study had no sponsorship.

**Article type:** Original study. **Received:** 10.10.2023. **Accepted for publication:** 30.11.2023. **Published online:** 26.03.2024.

### Введение

Опухоль Клацкина (гилюсная холангиокарцинома, рак проксимальных внепеченочных желчных протоков) — злокачественная опухоль билиарного тракта, развивающаяся из эпителиоцитов конfluence желчных протоков. Морфологические особенности роста и течения опухолевого процесса (преимущественно

инфильтративный характер распространения с вовлечением магистральных сосудов и, как следствие, низкая резектабельность и высокие показатели локальных рецидивов, а также отсутствие либо позднее отдаленное метастазирование) во многом определили необходимость поиска и использования альтернативных хирургической резекции методов локальной

деструкции опухоли, предпочтительным из которых в данном случае, в силу селективности противоопухолевого воздействия, является эндобилиарная фотодинамическая терапия (ФДТ).

Эндобилиарная ФДТ — метод локорегионального лечения пациентов со злокачественным поражением желчных протоков, который в последние годы все более прочно входит в клиническую практику рентгенохирургических и хирургических отделений онкологического профиля.

Избирательный характер противоопухолевого воздействия при минимальном повреждении окружающих условно здоровых перипухолевых тканей делает внутрипротоковую ФДТ методом выбора среди других методик локальной деструкции. (РЧА, лучевая терапия и пр.) [1, 2]. Эффективность ФДТ в плане отдаленной выживаемости пациентов доказана во многих проспективных, в том числе рандомизированных исследованиях [3–8].

При этом, несмотря на достаточный накопленный экспериментальный и клинический опыт применения ФДТ, визуализационная оценка объективных изменений перидуктально-инфильтративного типа опухоли Клацкина в ответ на эндобилиарное воздействие, как и в целом визуализация гиллюсной холангиокарциномы остается необычайно сложной задачей, и до сих пор не отработана. Общепринятые в онкологической практике критерии оценки объективного ответа, основанные на измерении размеров и/или объемов образований и оценке их контуров, применимы лишь к узловым и папиллярным формам, которые составляют явное меньшинство среди опухолей Клацкина. Большинство же гиллюсных холангиокарцином характеризуются малыми размерами, отсутствием четких границ с окружающими структурами, инфильтративным характером роста, что делает данную опухоль крайне «неудобной» для специалистов лучевой диагностики.

Именно эти обстоятельства определяют отказ многих исследователей от оценки объективного ответа на ФДТ при базисном инфильтративно-перидуктальном варианте гиллюсной холангиокарциномы, предлагая в качестве критерия оценки эффективности терапии использовать лишь показатели выживаемости [3, 4, 9, 10]. Вероятно, что это также связано с вопросами организации здравоохранения: во многих странах в стандарты обследования больных опухолями брюшной полости заложена компьютерная томография, контраста которой в

отношении мягких тканей недостаточно для оценки инфильтрации структур гиллюсовой футляра.

Тем не менее, попытки оценивать объективный ответ опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ все-таки проводятся. В частности, в качестве критериев объективного ответа отдельные исследователи предлагают использовать такие показатели, как: реканализацию либо уменьшение протяженности опухолевых стриктур по данным прямой контрастной холангиографии, уменьшение внутрипротокового компонента опухоли (при его наличии) по данным холангиоскопии, уменьшение толщины муфтообразного перидуктального инфильтрата по данным эндосонографии, а также отсутствие опухолевых клеток в биоптатах желчных протоков после ФДТ при условии их наличия в предоперационных материалах [5, 6, 11–15]. Однако использование этих методик имеет ряд существенных недостатков, а именно необходимость использования инвазивных операторозависимых методов визуализации, ограниченных в возможности проводить интегральную оценку всей совокупности изменений желчных протоков и перидуктальных структур. В данной работе впервые в качестве метода оценки объективных изменений гиллюсной холангиокарциномы на внутрипротоковое фотовоздействие была предложена магнитно-резонансная томография (МРТ), которая обладает наиболее высоким контрастом для мягких тканей среди существующих методов неинвазивной лучевой диагностики.

Таким образом, целью настоящего исследования явилась разработка критериев оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы после эндобилиарной ФДТ на основании данных, полученных при МРТ.

## Материал и методы

Оценка объективного ответа проводилась у 42 больных — 26 (62 %) мужчин и 16 (38 %) женщин с морфологически верифицированной опухолью Клацкина в возрасте от 21 до 76 лет (медиана 55) после 104 сеансов (от 1 до 10, медиана 2) чрескожной эндобилиарной ФДТ в период 2007–2020 гг.

Всем пациентам с целью купирования явлений холангита и механической желтухи, а также обеспечения доступа в протоковую систему печени для последующих манипуляций на начальном этапе выполнялось чрескожное чреспеченочное или интраоперационное дрени-

рование желчных протоков в сроки от 1 нед до 2 лет перед ФДТ. К моменту первого сеанса эндобилиарного фотовоздействия больным было установлено от 1 до 5 (медиана 2) чрескожных чреспеченочных холангиостомических дренажей, исходя из распространенности опухолевого поражения и анатомического варианта конfluence желчных протоков. Морфологическая верификация диагноза (аденокарцинома различной степени дифференцировки) была получена у всех пациентов при исследовании материала антеградных эндобилиарных щипковых и/или щеточковых биопсий под рентген-контролем, либо операционных препаратов (у больных после эксплоративных лапаротомий с биопсиями, нерадикальных резекций или с рецидивной опухолью).

ФДТ проводилась после внутривенного струйного введения фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда (Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин) в дозе 0,4–2,2 (медиана 0,9) мг/кг массы тела за 2–5 ч (медиана 4) до вмешательства. Для внутрипротокового фотовоздействия использовались программируемый лазерный аппарат «ЛАХТА-МИЛОН» с длиной волны 662 нм, оптоволоконные световоды диаметром 200–600 мкм с цилиндрическими диффузорами, длину которых подбирали индивидуально в зависимости от протяженности поражения, исходя из данных предоперационной диагностики (МРТ, МРХПГ и антеградной холангиографии). Удельная мощность облучения варьировала от 19,1 до 288 мВт/см<sup>2</sup> (медиана 64,5), а удельная доза — от 4,6 до 232,2 Дж/см<sup>2</sup> (медиана 29), а общая суммарная доза облучения — от 64,6 до 3890 Дж (медиана 950) в зависимости от переносимости вмешательства пациентом и распространенности поражения.

В основу данной работы легли результаты 220 МРТ брюшной полости, выполненных в различные сроки до и после эндобилиарной ФДТ. Предоперационные МРТ-исследования были проведены за 1–101 день (медиана 13,5 дней) до вмешательства. Послеоперационные МРТ-исследования были разделены на группы в зависимости от времени, прошедшего после вмешательства: 1) через 1–5 дней, 2) через 2 мес, 3) через 3 мес и 4) 4 мес.

Все исследования проводились на аппаратах Magnetom Avanto/Espreo (Siemens) с магнитной индукцией 1,5 Тл. При получении данных МРТ нами использовались следующие последовательности: 2D диффузионно взвешенные изображения (ДВИ) на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавле-

нием сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт; 2D T<sub>2</sub>-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Turbo spin Echo с компенсацией артефактов движения (T<sub>2</sub>-ВИ TSE BLADE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях; 2D T<sub>2</sub>-взвешенные изображения на основе импульсной последовательности Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo (T<sub>2</sub>-ВИ HASTE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной и коронарной проекциях; T<sub>1</sub>-взвешенные изображения (T<sub>1</sub>-ВИ) на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до и после внутривенного введения контрастного препарата в артериальную (12 с), порто-венозную (25 с), венозную (40 с) и отсроченную (2 мин) фазы. Использовались внеклеточные МРКС на основе гадодиамида (Омнискан — GE Healthcare, США), гадобутрола (Гадовист — Bayer, Германия) и гадоверсетамида (Оптимарк — Mallinckrodt chemical Ltd, США). Последовательность T<sub>1</sub>-ВИ VIBE с использованием внутривенного контрастирования была включена в протокол периоперационной МРТ пациентов с 2016 г.

В основу выбора критериев оценки объективных изменений опухоли Клацкина в ответ на ФДТ мы исходили в первую очередь из особенностей строения и роста опухоли. Изначально оценка этих изменений при помощи таких общепринятых в онкологии критериев как размерные характеристики, расценивалось как наиболее простое и рациональное решение. На практике же, по мере накопления опыта, оказалось, что размерный критерий можно объективно применять только у пациентов с такими формами опухоли, при которых собственно объемный компонент можно было измерить вне связи с воротными структурами, т.е. при масс-образующих типах (папиллярном и узловом), которые составили меньшинство наших наблюдений (рис. 1).

У абсолютного же большинства пациентов в наших наблюдениях (98 %) опухоль Клацкина была представлена перидуктально-инфильтративным типом, что в целом соответствует литературным данным. При этой форме опухоль представляет из себя муфтообразно стелящийся вдоль желчных протоков (преимущественно в проксимальном направлении) инфильтрат



без четких границ, включающий в себя опухолевые клетки, фиброзную ткань перипортальных трактов различной зрелости, деформированные стенки желчных протоков различной толщины (как истонченные, так и утолщенные), опухолевые клетки, опухоль-ассоциированные макрофаги и фибробласты, лимфатические коллекторы и нервные волокна. Не следует также забывать и об отеко-воспалительных изменениях элементов гепатодуоденальной связки и паренхимы печени на фоне явлений острого/хронического холангита, которые в той или иной степени всегда сопровождают данную группу пациентов.

Таким образом, объемный компонент опухоли, доступный для измерений при помощи МРТ, распределен вдоль мелких и патологически измененных трубчатых структур гепатодуоденальной связки, включает в себя различные клеточные и тканевые элементы (опухолевые, опухоль-ассоциированные, воспалительные, фиброзные), как правило не имеет четких границ, и формирует из себя «суммационный инфильтрат» в области слияния наиболее крупных желчных протоков, на измерение которого будет влиять множество факторов (ригидность/эластичность перидуктальных тканей, состояние сосудов и желчных протоков с установленными в них инородными телами — стентами и дренажами, выраженность отека/воспаления,

реакция регионарных лимфоузлов), что в значительной степени затрудняет его оценку.

Таким образом возникла необходимость определения других, более объективных критериев оценки изменений со стороны опухолевого инфильтрата в ответ на лечебное воздействие, поэтому в качестве контрольных и воспроизводимых показателей были приняты уровни интенсивности МР-сигнала в различных точках (region of interest, ROI), соответствующих участкам условно здоровых и патологически измененных интра- и перидуктальных тканей (рис. 2):

1) У неоперированных пациентов:

- ROI 1 соответствовала участку интра- и перидуктальных тканей на уровне средней трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции;
- ROI 2 — участку интра- и перидуктальных тканей на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в аксиальной проекции;
- ROI 3 — участку интра- и перидуктальных тканей на уровне конfluence долевых желчных протоков в аксиальной проекции;

2) У оперированных пациентов:

- ROI 2 соответствовала участку интра- перидуктальных тканей на уровне гепатикоэнтероанастомоза в аксиальной проекции;
- ROI 3 соответствовал участку интра- и перидуктальных тканей проксимальнее гепатикоэнтероанастомоза приблизительно на 1 см в аксиальной проекции.

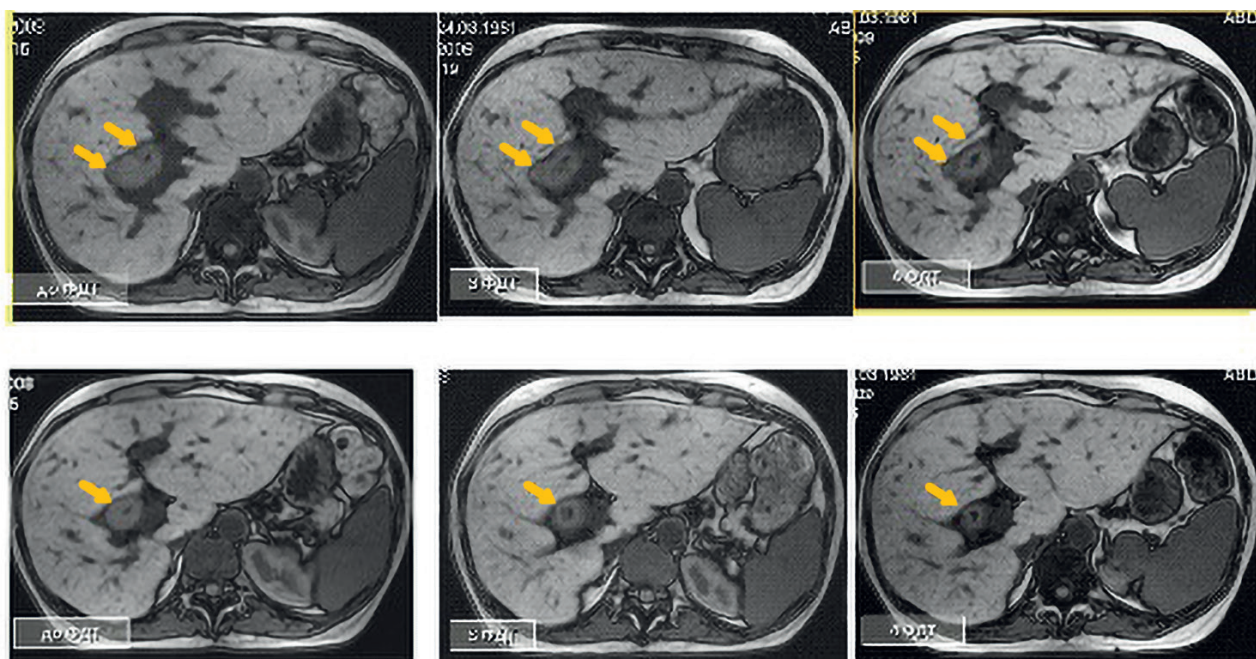


Рис. 1. Пациентка И., 47 лет. Опухоль Клацкина (папиллярная форма роста). Пример уменьшения внутритротокового компонента опухоли в результате чрескожной эндобилиарной ФДТ

Fig. 1. Patient I., 47 years old. Klatskin tumor (papillary growth form). An example of reduction of the tumor intraductal component after endobiliary PDT

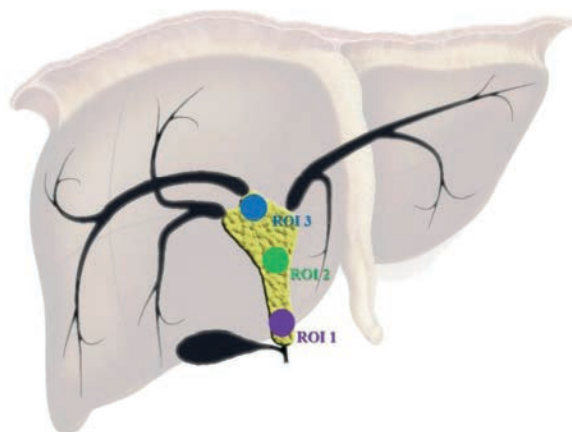


Рис. 2. Участки измерения (region of interest, ROI) количественных показателей при МРТ

Fig. 2. Region of interest (ROI) for quantitative MRI measures

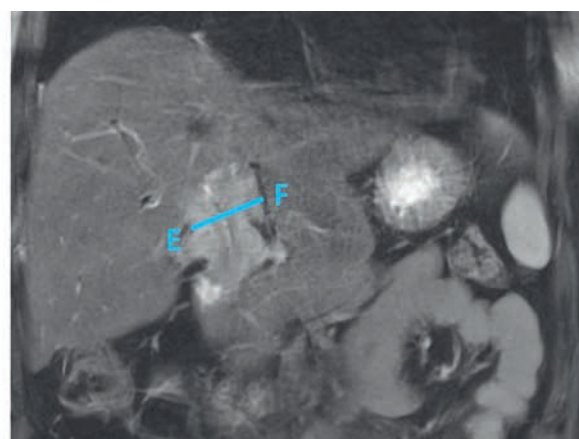
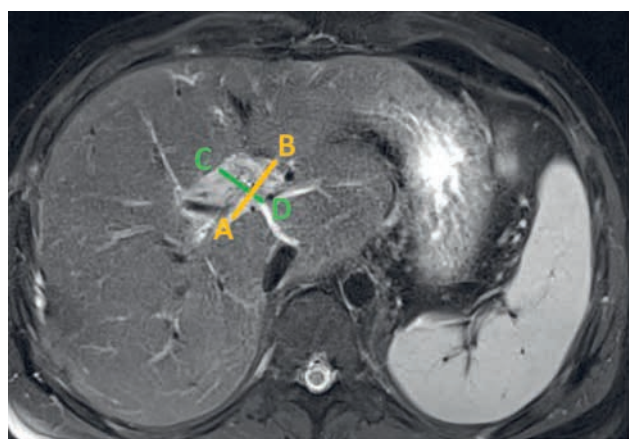


Рис. 3. Измерение продольных (лонгитудинальных) размеров (А-В); поперечных (С-Д) размеров опухоли на уровне конfluence желчных протоков в аксиальной проекции; измерение поперечных размеров опухолевого инфильтрата (Е-Ф) на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха в коронарной проекции

Fig. 3. Longitudinal (A-B) and transverse (C-D) dimensions measurement of the tumor at the bile ducts confluence level in the axial projection; transverse dimensions measurement of the tumor infiltrate (E-F) at the hepaticocholedochus proximal third level in the coronal projection

В данных точках на ИКД-картах площадью примерно 0,3 см<sup>2</sup> измерялись количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (CO). Аналогичным образом в идентичных точках (ROI 1, ROI 2 и ROI 3) измерялись количественные показатели интенсивности сигнала и его неоднородности на T<sub>2</sub>-ВИ и на T<sub>1</sub>-ВИ VIBE до введения контрастного препарата и во все фазы контрастирования. Для нормировок использовались показатели отношения интенсивности сигнала, которые измерялись на участке примерно 0,3 см<sup>2</sup> в левой большой поясничной мышце в соответствующую фазу контрасти-

рования к интенсивности сигнала на преконтрастном изображении.

Для измерения размерных характеристик опухоли у неоперированных пациентов в качестве контрольных показателей были приняты (рис. 3):

- 1) Наибольшие поперечные размеры суммарного звездчатого инфильтрата, которые измерялись на T<sub>2</sub>-ВИ HASTE, либо на T<sub>2</sub>-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции на уровне конfluence желчных протоков;
- 2) Наибольшая толщина перидуктального инфильтративного компонента опухоли, ко-



торая измерялась на T<sub>2</sub>-ВИ HASTE либо на T<sub>2</sub>-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в коронарной проекции на уровне проксимальной трети гепатикохоле-  
доха до и в различные сроки после ФДТ.

Оценка динамики размеров опухоли у оперированных пациентов не проводилась в силу наличия послеоперационных перидуктальных фиброзных и воспалительных изменений различной степени выраженности в области интереса.

Дополнительно, с целью планирования эндобилиарных процедур, оценивалось распространение опухолевой инфильтрации/уровня блока желчных протоков в проксимальном и дистальном направлениях, выраженность перидуктальных воспалительных изменений паренхимы печени, наличие и/или отсутствие очаговых изменений в печени (холангиогенных абсцессов, метастатических опухолей).

Для статистической обработки и анализа данных использовался пакет статистических программ STATISTICA производителя StatSoft Inc. (США). Для сравнения показателей в различные сроки использовался критерий Краскала—Уоллиса,  $p < 0,05$  считались достоверными.

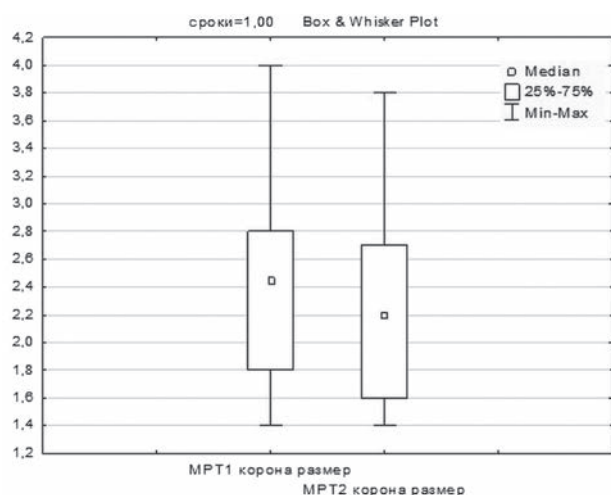


Рис. 4. Изменение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха при T<sub>2</sub>-ВИ-HASTE FS через 1 мес после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель поперечного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ,  $p = 0,04$

Fig. 4. Change in the largest transverse tumor infiltrate size at the proximal hepaticocholedochus level on T2WI-HASTE FS 1 month after endobiliary PDT. Y axis: quantification of transverse tumor infiltrate size; X axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT,  $p = 0.04$

## Результаты

По характеру роста опухоли у подавляющего большинства больных определялся перидуктальный инфильтративный тип — 41 пациент (98 %). В 1 наблюдении отмечался папиллярный тип роста.

### Изменения размеров опухоли после эндобилиарной ФДТ

При оценке изменений наибольших размеров инфильтративного компонента опухоли нами было обнаружено, что спустя 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия, имеет место статистически достоверное уменьшение поперечного размера на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (рис. 4).

При этом необходимо отметить, что через 2 мес после ФДТ статистически достоверной разницы размеров опухоли, по сравнению с исходным значением, зарегистрировано не было.

Более того, через 4 мес после эндобилиарного фотовоздействия отмечено достоверное увеличение наибольшего продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков (рис. 5).

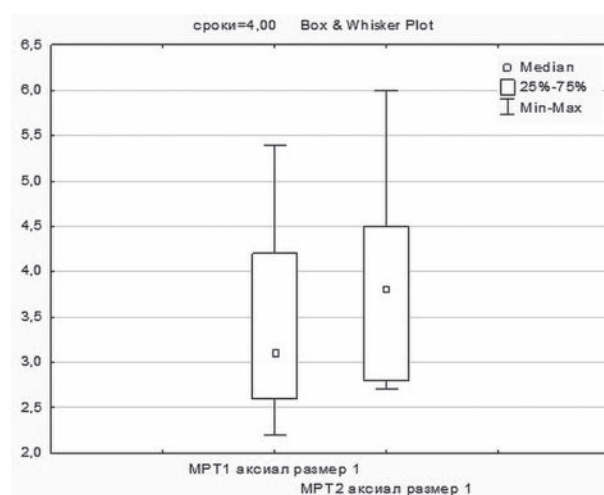


Рис. 5. Изменение продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков при T<sub>2</sub>-ВИ-HASTE FS через 4 мес после эндобилиарной ФДТ. Ось Y: количественный показатель продольного размера опухолевого инфильтрата; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 4 мес после ФДТ,  $p = 0,03$

Fig. 5. Change in the summation infiltrate longitudinal size at the bile duct confluence level on T2WI-HASTE FS 4 months after endobiliary PDT. Y-axis: quantification of longitudinal tumor infiltrate size; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 4 months after PDT,  $p = 0.03$

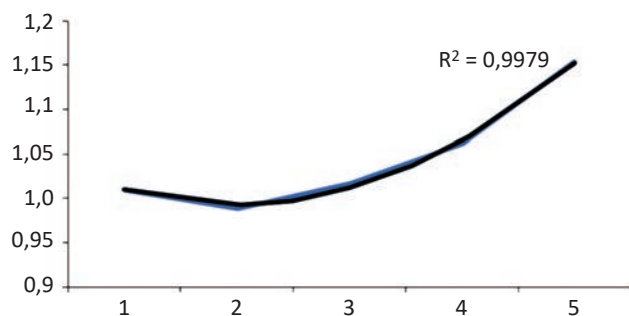


Рис. 6. Динамика изменений наибольшего продольного размера суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. По оси Y — количественный показатель продольного размера инфильтрата; по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах,  $R^2$  — коэффициент ковариации для описывающей динамику роста параболы (черная линия)

Fig. 6. Dynamics of changes in the summation infiltrate largest longitudinal size at the level of bile ducts confluence in 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Y-axis — quantitative index of longitudinal infiltrate size; X-axis denotes follow-up periods in months,  $R^2$  — covariance coefficient for the parabola describing the growth dynamics (black line)

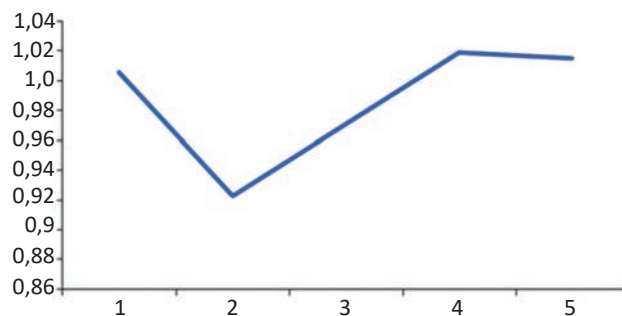


Рис. 7. Динамика изменений наибольшего поперечного размера опухоли на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. По оси Y обозначены количественные показатели поперечных размеров опухоли, по оси X обозначены сроки наблюдения в месяцах

Fig. 7. Dynamics of changes in the largest transverse tumor size at the hepaticocholedochus proximal third level 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Y-axis denotes quantitative indices of tumor transverse dimensions, X-axis denotes follow-up periods in months

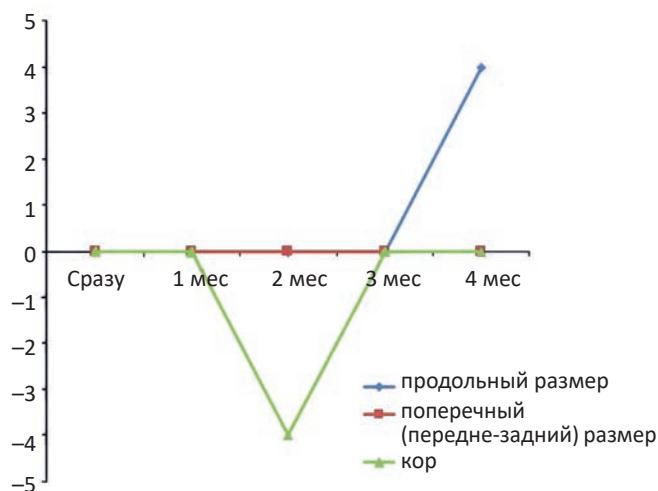


Рис. 8. Динамика изменений размеров опухоли через 1, 2, 3 и 4 мес после эндобилиарной ФДТ. Синяя линия — наибольший продольный размер суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; красная линия — наибольший поперечный (передне-задний) размер суммарного звездчатого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков; зеленая линия — наибольший поперечный размер на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха

Fig. 8. Dynamics of tumor size changes in 1, 2, 3 and 4 months after endobiliary PDT. Blue line — the largest summation infiltrate longitudinal size at the bile ducts confluence level; red line — the largest summation infiltrate transverse size at the bile ducts confluence level; green line — the largest transverse size at the hepaticocholedochus proximal third level

Динамика изменений размеров опухоли в сроки 1–4 мес после эндобилиарной ФДТ представлена на рис. 6, 7. Динамика изменений наибольшего продольного размера с высокой точностью ( $R^2 = 0,9979$ ) может быть описана параболической зависимостью (рис. 8).

#### Изменение интенсивности МР-сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных, полученных до и на 1–5 сут после эндобилиарной ФДТ, получено статистически достоверное увеличение интенсивности сигнала на TSE BLADE

$T_2$ -ВИ (рис. 9) и HASTE  $T_2$ -ВИ (рис. 10, 11) на уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (точки ROI 2 и ROI 3), соответствующих области фотодинамического воздействия. На уровне средней трети гепатикохоледоха (уровень условно здоровых тканей, точка ROI 1) достоверного изменения интенсивности сигнала после ФДТ при  $T_2$ -ВИ не зарегистрировано.

У тех пациентов, которым была выполнена МРТ с внутривенным контрастным усилением, были определены статистически достоверные изменения МР-сигнала в зонах интереса, соответствовавших зонам фотовоздействия в



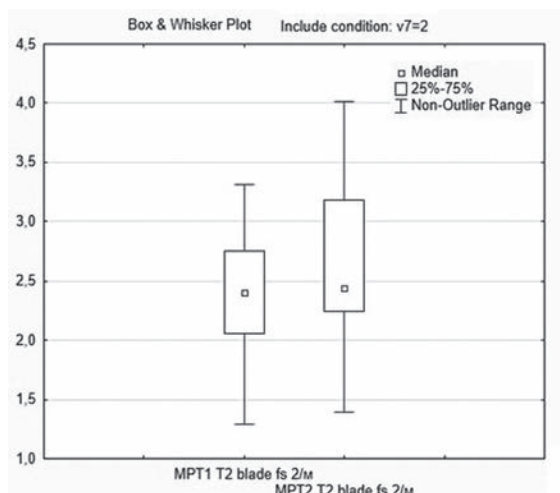


Рис. 9. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T<sub>2</sub>-ВИ TSE BLADE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI 2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,004$

Fig. 9. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>2</sub>-WI TSE BLADE with suppression of adipose tissue signal at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.004$

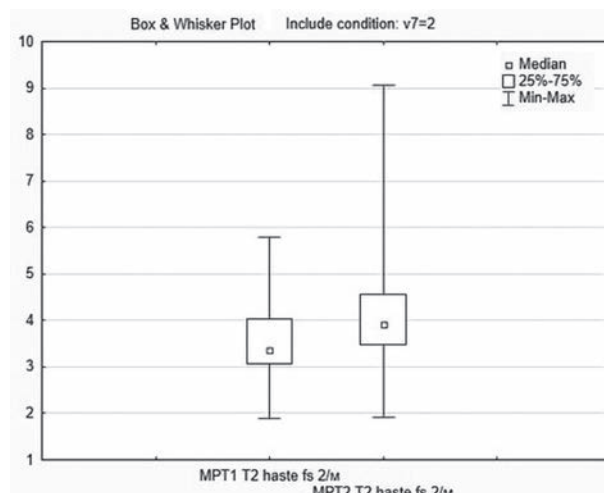


Рис. 10. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T<sub>2</sub>-ВИ HASTE с подавлением сигнала от жировой ткани в точке ROI 2 (уровень проксимального отдела гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,005$

Fig. 10. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>2</sub>-WI HASTE with suppression of adipose tissue signal at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.005$

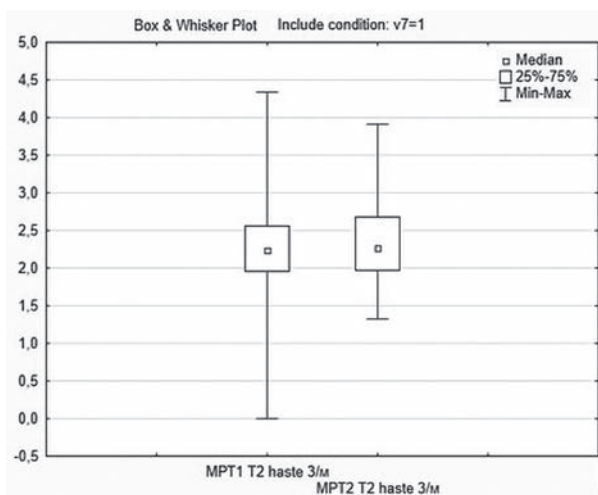


Рис. 11. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривидеотомической ФДТ при T<sub>2</sub>-ВИ HASTE в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,03$

Fig. 11. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>2</sub>-WI HASTE at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.03$

различные фазы контрастирования в раннем послеоперационном периоде (1–5 сут), а именно:

1) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) получено выраженное статистически достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в артериальную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 12, 13).

2) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледоха и конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) зарегистрировано выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в порто-венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 14, 15).

3) На уровне конfluence долевых желчных протоков (область фотовоздействия — точ-

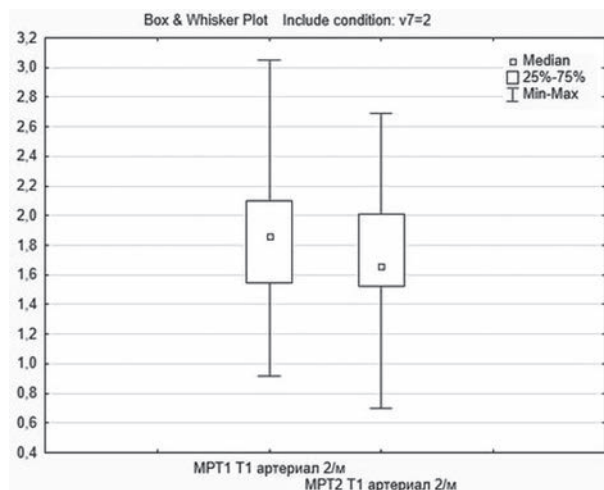


Рис. 12. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при  $T_1$ -ВИ VIBE в артериальную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,04$

Fig. 12. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on  $T_1$ -WI VIBE in arterial contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.04$

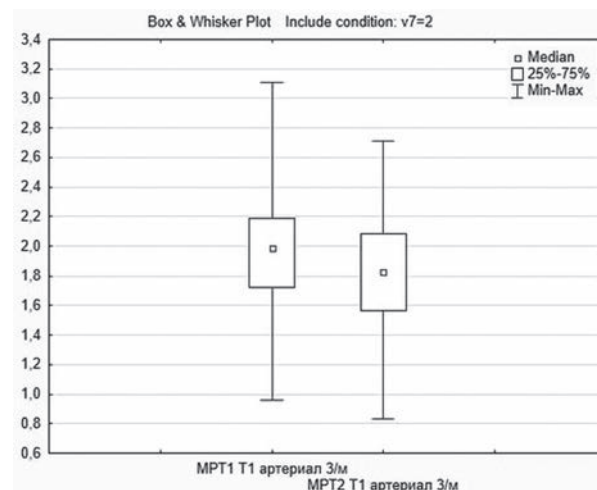


Рис. 13. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при  $T_1$ -ВИ VIBE в артериальную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,04$

Fig. 13. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on  $T_1$ -WI VIBE in arterial contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.04$

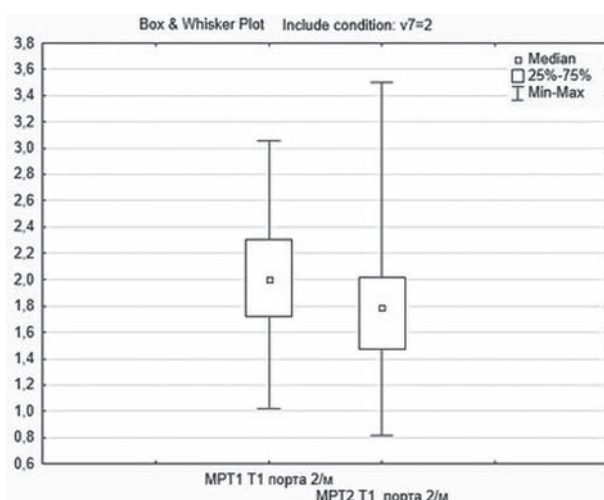


Рис. 14. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при  $T_1$ -ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,03$

Fig. 14. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on  $T_1$ -WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.03$



Рис. 15. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при  $T_1$ -ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,03$

Fig. 15. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on  $T_1$ -WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.03$

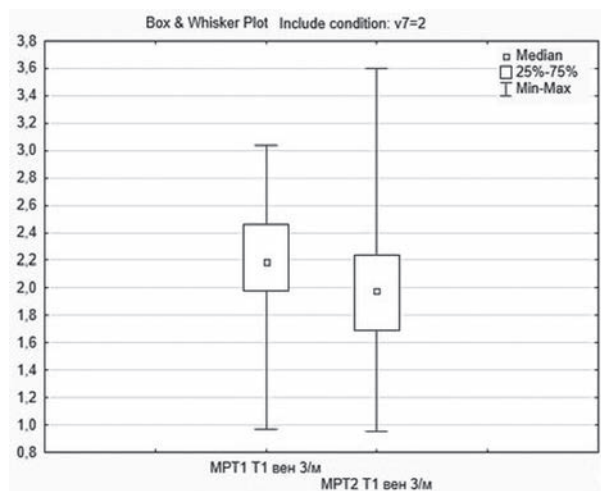


Рис. 16. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,02$

Fig. 16. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in venous contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.02$

ка ROI 3) отмечено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в венозную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 16).

- 4) На уровнях проксимального отдела гепатикохоледаха и конfluence долевых желчных

протоков (область фотовоздействия — точки ROI 2 и ROI 3) получено выраженное достоверное снижение уровня интенсивности сигнала в отсроченную фазу контрастирования в группе пациентов на 1–5 сут после ФДТ по сравнению с группой пациентов до ФДТ (рис. 17, 18).

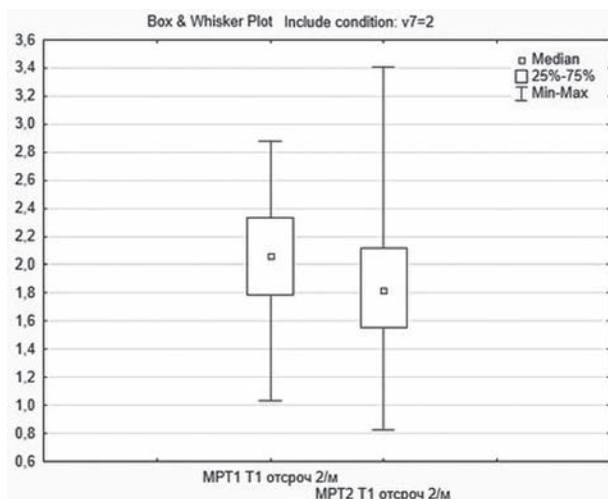


Рис. 17. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледаха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,005$

Fig. 17. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution /in 1–5 day after PDT,  $p = 0.005$

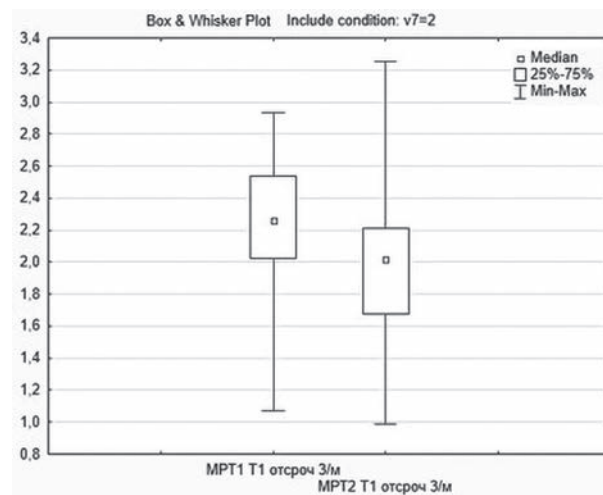


Рис. 18. Изменение интенсивности сигнала в ранние сроки (1–5 сут) после сеанса внутривенной ФДТ при T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 3 (уровень конfluence долевых желчных протоков). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение на 1–5 сут после ФДТ,  $p = 0,005$

Fig. 18. Signal intensity change in 1–5 days after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 3 (bile duct confluence level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution in 1–5 day after PDT,  $p = 0.005$



### Изменение интенсивности МР-сигнала в отдаленные сроки (1–4 мес) после эндобилиарной ФДТ

При сравнительном анализе данных МР-изображений, полученных до и в более поздние сроки наблюдений (через 1–4 мес) после сеанса эндобилиарной ФДТ зарегистрированы следующие статистически достоверные изменения:

- 1) На ИКД-картах получено выраженное статистически достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI 1), а также достоверное, но менее выраженное, увеличение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотозонодействия, ROI 2) в группах пациентов до ФДТ и через 1 мес после ФДТ (рис. 19).
- 2) На T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в венозную и отсроченные фазы контрастирования, в аналогичные сроки наблюдения (через 1 мес после ФДТ) отмечено достоверное выраженное увеличение интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотозонодействия, точка ROI 2), по сравнению с исходными значениями — до ФДТ (рис. 20, 21).
- 3) При этом, через 2 мес после сеанса внутрипротоковой ФДТ уровень контрастирования (васкуляризации) области опухолевого инфильтрата снова становится ниже исходного уровня до ФДТ: отмечено статистически достоверное уменьшение уровня интенсивности сигнала на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (область фотозонодействия, ROI 2) при T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в порто-венозную и от-

сроченную фазы контрастирования до и через 2 мес после ФДТ (рис. 22, 23).

- 4) При сравнительном анализе уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах до и через 4 мес после сеанса эндобилиарной ФДТ отмечено его несущественное, но статистически достоверное уменьшение по сравнению с исходным значением до ФДТ на уровне средней трети гепатикохоледоха (условно здоровые ткани, ROI 1) (рис. 24).

### Результаты и обсуждение

Оценка объективного ответа опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ по целому ряду причин, связанных с особенностями локализации, размеров и формы роста опухоли (а также ассоциированных с ней изменений) является необычайно сложной задачей, и поэтому многие исследователи от нее отказываются, предлагая при оценке эффективности фотозонодействия опираться лишь на показатели выживаемости и качество жизни.

Коллективом авторов онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в качестве метода периоперационной диагностики у пациентов, страдающих опухолью Клацкина и подвергшихся эндобилиарной ФДТ, впервые была предложена МРТ. Среди существующих неинвазивных методов визуализации данный метод обеспечивает наибольший тканевый контраст и позволяет одномоментно оценить размеры и структуру опухолевого инфильтрата, уровень разобщения билиарного дерева, адекватность дренирования сегментов печени, выраженность воспалительных изменений паренхимы печени и наличие очагового поражения

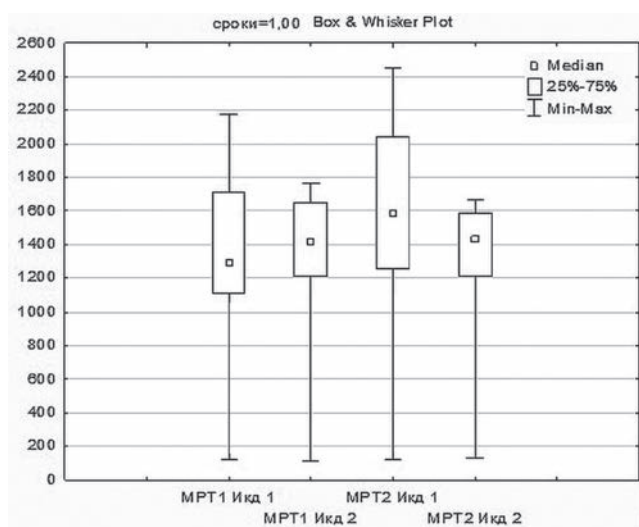


Рис. 19. Изменение интенсивности сигнала до и через 1 мес после сеанса внутрипротоковой ФДТ на ИКД-картах в точках ROI 1 и ROI 2 (уровень средней и проксимальной трети гепатикохоледоха, соответственно). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы: 1) MPT 1 ИКД 1 — распределение до ФДТ в точке ROI 1, 2) MPT 1 ИКД 2 — распределение до ФДТ в точке ROI 2, 3) MPT 2 ИКД 1 — распределение через 1 мес после ФДТ в точке ROI 1, 4) MPT 2 ИКД 2 — распределение через 1 мес после ФДТ в точке ROI 2,  $p = 0,04$

Fig. 19. Signal intensity change before and 1 month after intraductal PDT on ADC at ROI 1 and ROI 2 (middle and proximal hepaticocholedochus level, respectively). Y-axis: quantification of signal intensity on ADC; groups are labeled on the X-axis: 1) MRI 1 ADC 1 — distribution before PDT at ROI 1, 2) MRI 1 ADC 2 — distribution before PDT at ROI 2, 3) MRI 2 ADC 1 — distribution 1 month after PDT at ROI 1, 4) MRI 2 ADC 2 — distribution 1 month after PDT at ROI 2,  $p = 0.04$

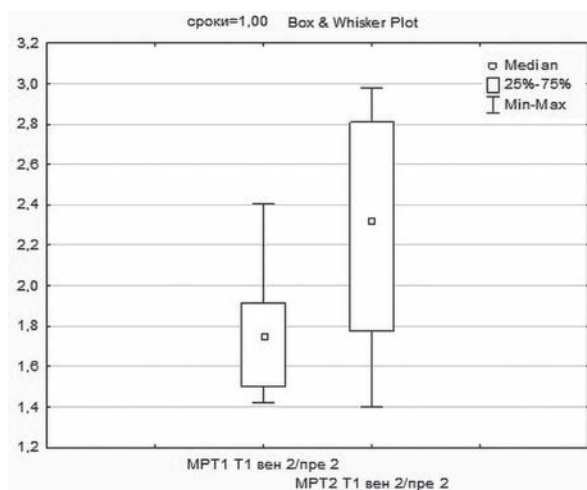


Рис. 20. Изменение интенсивности сигнала через 1 мес после сеанса внутривенной ФДТ на T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ,  $p = 0,05$

Fig. 20. Signal intensity change 1 month after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT,  $p = 0.05$

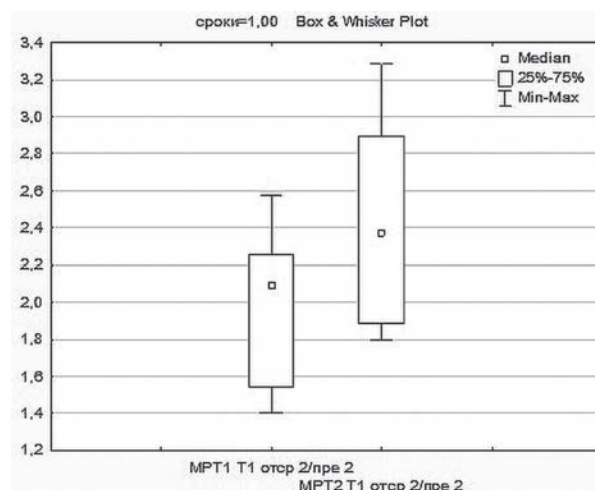


Рис. 21. Изменение интенсивности сигнала через 1 мес после сеанса внутривенной ФДТ на T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 1 мес после ФДТ,  $p = 0,05$

Fig. 21. Signal intensity change 1 month after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 1 month after PDT,  $p = 0.05$

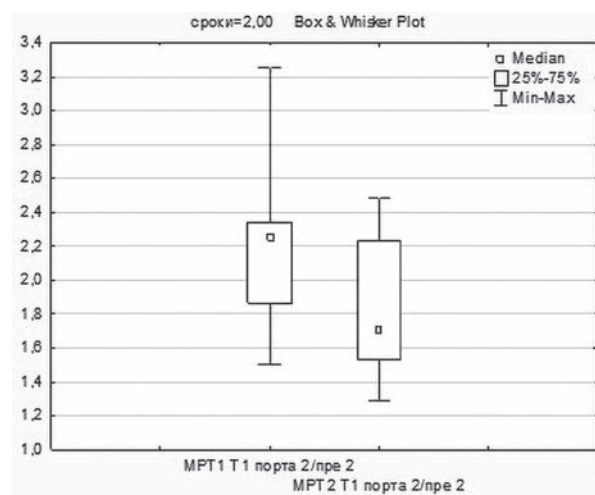


Рис. 22. Изменение интенсивности сигнала через 2 мес после сеанса внутривенной ФДТ на T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в порто-венозную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 2 мес после ФДТ,  $p = 0,05$

Fig. 22. Signal intensity change 2 month after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in porto-venous contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 2 month after PDT,  $p = 0.05$

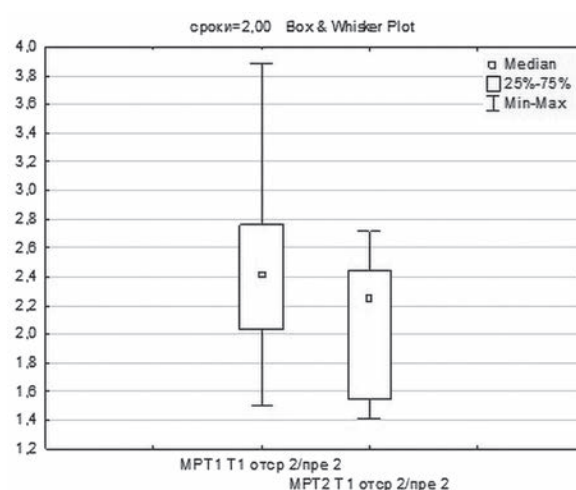


Рис. 23. Изменение интенсивности сигнала через 2 мес после сеанса внутривенной ФДТ на T<sub>1</sub>-ВИ VIBE в отсроченную фазу контрастирования в точке ROI 2 (уровень проксимальной трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель уровня интенсивности сигнала; Ось X обозначает группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 2 мес после ФДТ,  $p = 0,03$

Fig. 23. Signal intensity change 2 month after intraductal PDT on T<sub>1</sub>-WI VIBE in delayed contrast phase at ROI 2 (proximal hepaticocholechus level). Y-axis: quantification of signal intensity level; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 2 month after PDT,  $p = 0.03$

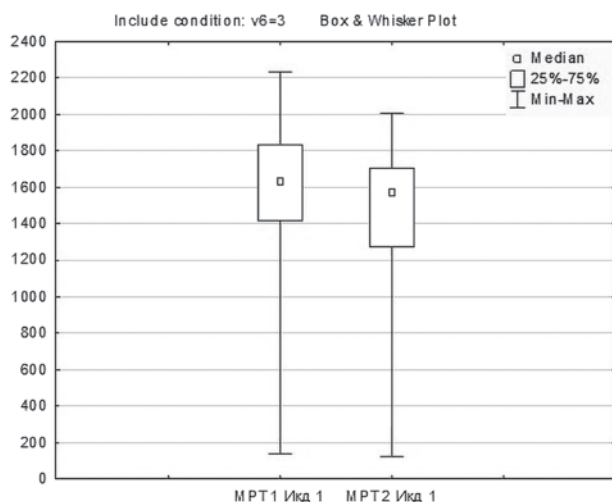


Рис. 24. Изменение интенсивности сигнала через 4 мес после сеанса внутривидеотомографии ФДТ на ИКД-картах в точке ROI 1 (уровень средней трети гепатикохоледоха). Ось Y: количественный показатель интенсивности сигнала на ИКД-картах; по оси X обозначены группы пациентов: MPT1 — распределение до ФДТ; MPT2 — распределение через 4 мес после ФДТ,  $p = 0,05$

Fig. 24. Signal intensity change 4 month after intraductal PDT on ADC at ROI 1 (middle third hepaticocholedochus level). Y-axis: quantification of signal intensity on ADC; X-axis denotes patient groups: MRI1 — distribution before PDT; MRI2 — distribution 4 month after PDT,  $p = 0.05$

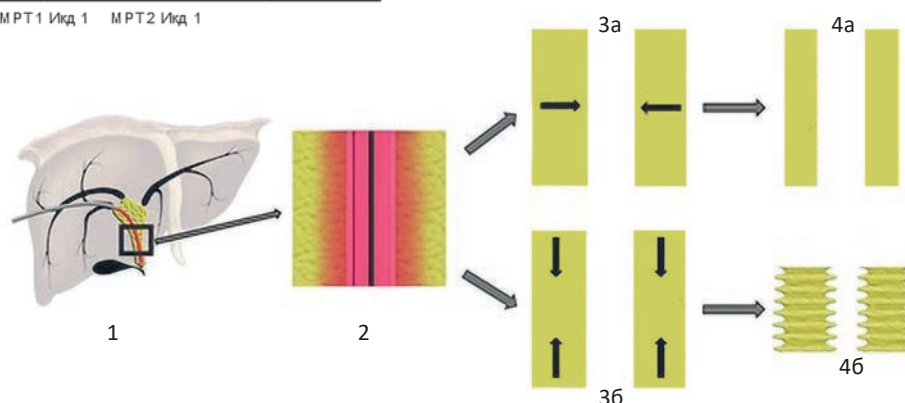


Рис. 25. Изменение размеров опухолевого инфильтрата при гиллюсной холангиокарциноме в результате эндобилиарной ФДТ. 1 — оптоволоконный световод с цилиндрическим светорассеивателем (красный свет) установлен в просвет опухолевоизмененных желчных протоков; 2 — эндобилиарное фотовоздействие, проникновение красного света в инфильтрат на глубину ~0,5 см; 3а, 4а — уменьшение поперечных размеров опухоли вследствие отторжения некротизированных участков; 3б, 4б — уменьшение вертикального размера инфильтрата при одновременном увеличении поперечного размера вследствие гибели стромального компонента опухоли, деформации и гофрирования стенок желчных протоков

Fig. 25. Change of tumor infiltrate size in hilus cholangiocarcinoma as a result of endobiliary PDT. 1 — fiber-optic light guide with cylindrical light scatterer (red light) installed in the lumen of tumor-altered bile ducts; 2 — endobiliary photo-exposure, red light penetration into the infiltrate to the depth of ~0.5 cm; 3a, 4a — reduction of tumor transverse size due to rejection of necrotized areas; 3b, 4b — reduction of vertical size of infiltrate with simultaneous increase of transverse size due to death of tumor stromal component, deformation and corrugation of bile ducts walls

паренхимы печени (холангиогенных абсцессов, метастатических очагов), а также объективно сравнить эти данные в динамике. Таким образом, МРТ позволяет провести интегральную оценку всех структур гепатопанкреатобилиодуоденальной зоны, их изменений до и после эндобилиарной ФДТ, и ответить на большинство ключевых вопросов.

В результате проведенного анализа полученных данных мы зарегистрировали следующие статистически достоверные изменения, которые в динамике можно изложить следующим образом. Со стороны размеров опухоли: через 1 мес после эндобилиарной ФДТ происходит уменьшение наибольшего поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха.

В свою очередь к 4 мес после сеанса фотовоздействия определяется достоверное увеличение продольного размера суммарного «звездчатого» инфильтрата на уровне конfluence долевых желчных протоков. Достоверных изменений поперечного размера опухолевого инфильтрата на уровне конfluence желчных протоков, учитывая аналогичное количество полученных данных, отмечено не было.

По нашим представлениям, изменение размеров гиллюсной холангиокарциномы может быть обусловлено целым рядом фотоиндуцированных механизмов:

1) На 1–5 сут после эндобилиарной ФДТ происходит некроз патологических тканей в области воздействия на глубину до ~0,5 см (глубина проникновения красного света в печень).



По мере отторжения участков некроза происходит постепенное уменьшение размеров опухоли (рис. 25: 3а, 4а);

- 2) Фотоиндуцированное повреждение не является селективным для опухолевых клеток, так как значительное количество молекул ФС может накапливаться в опухоли-ассоциированных фибробластах, макрофагах и воспалительных клетках. В результате их гибели происходит уменьшение вертикального размера муфтообразного компонента опухоли, деформация стенок желчных протоков и образование в них поперечных складок (гофрированием). Это может приводить к постепен-

ному формальному увеличению поперечного размера опухоли, который мы можем определить визуально (рис. 25: 3б, 4б; рис. 26);

- 3) Отечно-воспалительные и/или рубцовые изменения структур гепатодуоденальной связки и ворот печени, находящие свое отражение на МРТ, могут быть расценены как увеличение размеров опухолевого инфильтрата.

Как следует из данного клинического примера и вышесказанного, увеличение или уменьшение размеров муфтообразного инфильтрата, определяемые при МРТ к 4-м мес наблюдения, может быть следствием различных и разнонаправленных фотоиндуцированных процессов.

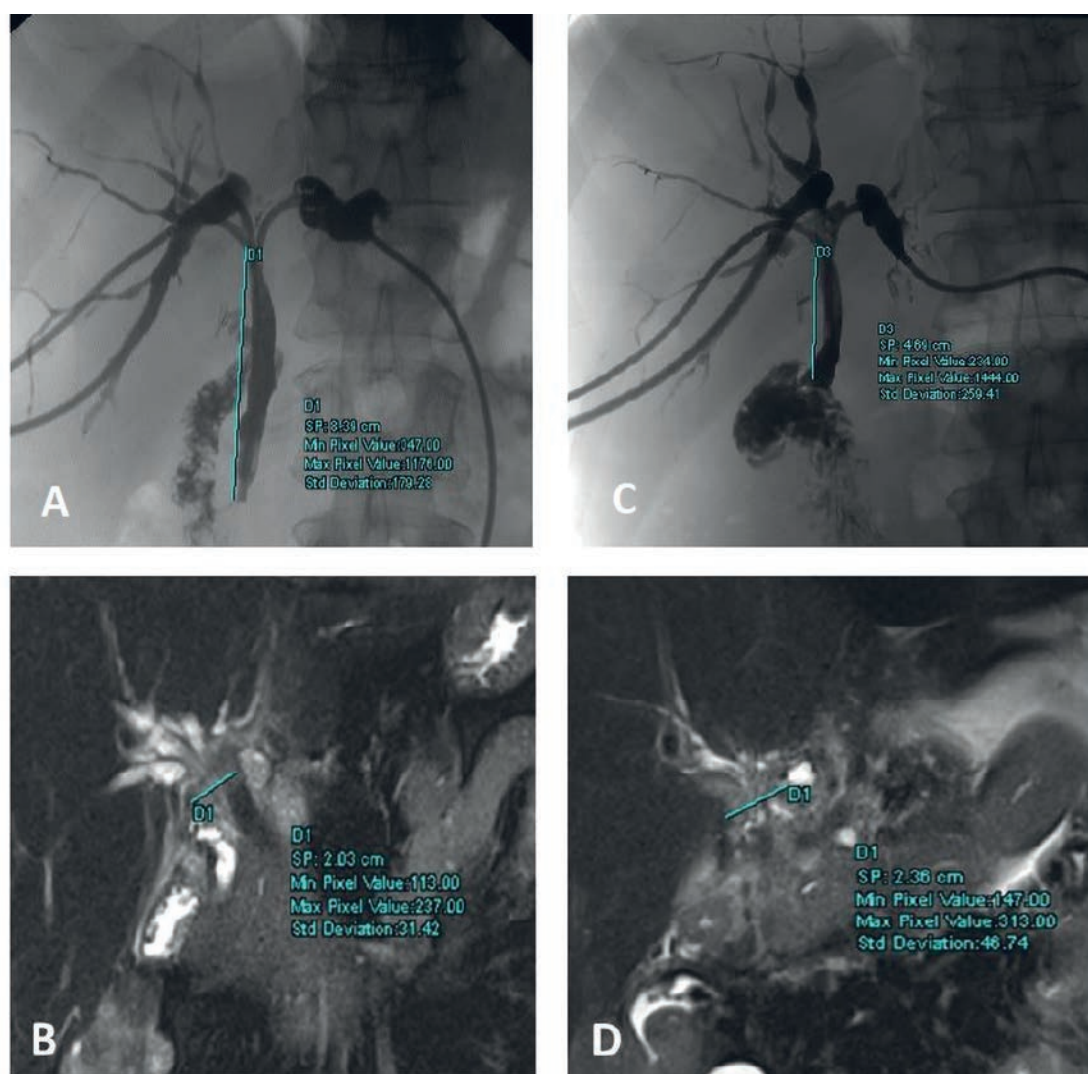


Рис. 26. Пациент С. 54 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). Состояние после ЧЧХС, эксплоративной лапаротомии, 5 курсов ПХТ. Прямая контрастная холангиография и МРТ T<sub>2</sub>-ВИ TSE BLADE FS до (А, В) и после 2 курсов эндобилиарной ФДТ (С, D). Уменьшение вертикального размера гепатикохоледоха с 8,39 до 4,69 см (на 40 %) при одновременном увеличении наибольшего поперечного размера инфильтрата с 2,03 до 2,36 см (> 16 %) после 2 курсов воздействия (4 мес с момента первого курса)

Fig. 26. Patient S. 54 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). Status after BTBD, exploratory laparotomy, 5 courses of PCT. Direct contrast cholangiography and T<sub>2</sub>-WI TSE BLADE FS MRI before (A, B) and after 2 courses of endobiliary PDT (C, D). Decrease in vertical size of hepaticocoledochus from 8.39 to 4.69 cm (40 %) while increasing the largest transverse infiltrate size from 2.03 to 2.36 cm (>16 %) after 2 courses of exposure (4 months from the first course)

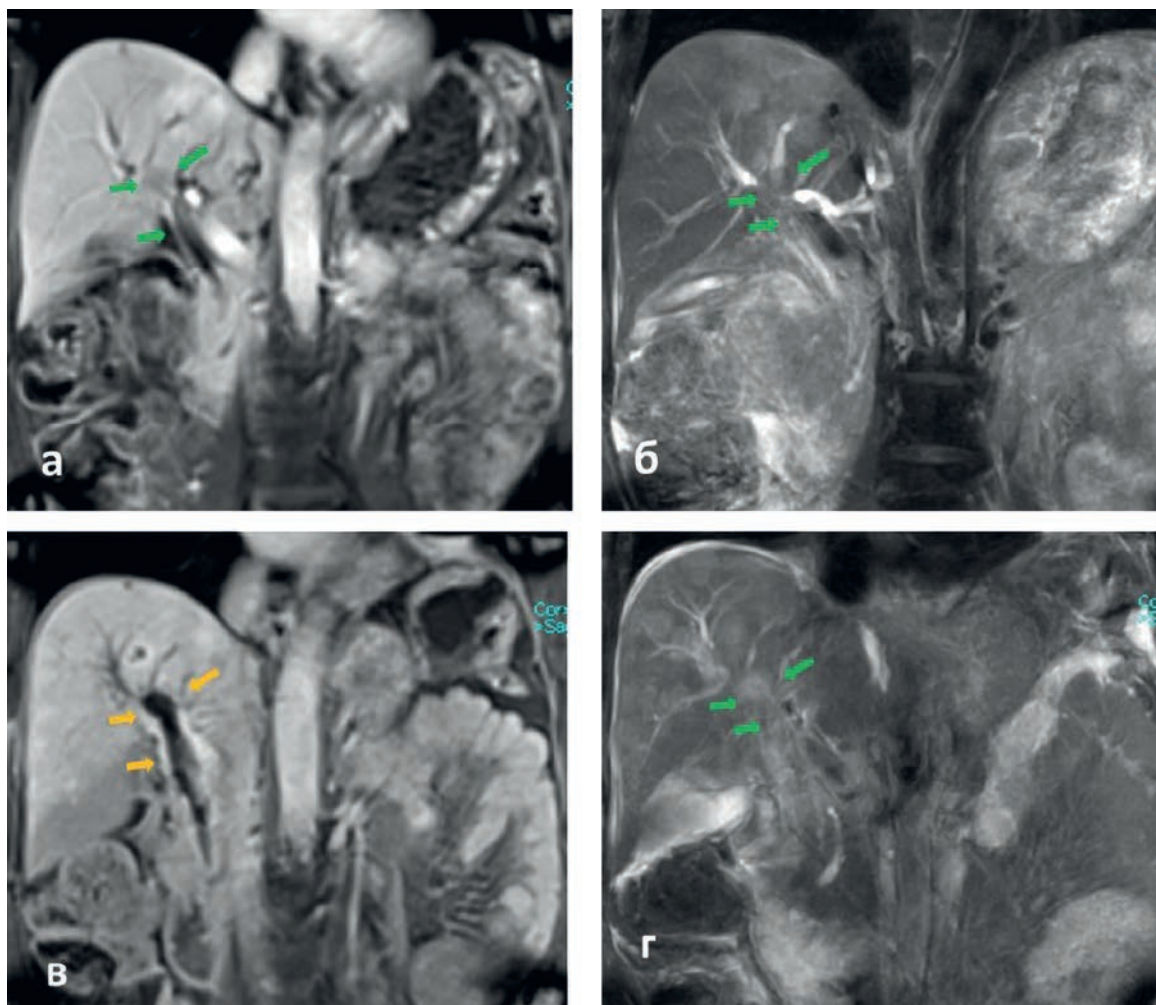


Рис. 27. Пациентка Г. 68 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). 3 сут после сеанса эндобилиарной ФДТ. МРТ T<sub>1</sub>-ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а, б) и на 3 сут (в, г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

Fig. 27. Patient G. 68 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). 3 days after endobiliary PDT. T<sub>1</sub>-WI VIBE and TSE BLADE FS MRI before and on day 3 after endobiliary PDT. Green arrows indicate the periductal tumor infiltrate, yellow arrows indicate the periductal zone that does not accumulate contrast agent and is detected only on contrast images

Таким образом, размерные характеристики нельзя рассматривать в качестве критерия оценки объективного ответа при базисном перидуктально-инфильтративном типе опухоли Клацкина на эндобилиарную ФДТ.

В связи с неоднозначными результатами оценки объективного ответа с помощью размерных характеристик мы также исследовали изменения структуры перидуктальных тканей, основываясь на изменении интенсивности МР-сигнала на разных импульсных последовательностях до и после эндобилиарной ФДТ.

Одним из важнейших наблюдений при данных последовательностях стали обнаруженные нами в ранние сроки (1–5 суток) после фотооблучения крупные перидуктальные области,

не накапливающие МРКС во все фазы контрастирования, определявшихся по ходу установленных холангиостомических дренажей в зонах лазерного фотовоздействия. Данные зоны не наблюдались на других импульсных последовательностях (рис. 27, 28).

При анализе литературных источников мы не обнаружили работ, в которых имелись бы упоминания подобных или других ранних изменений структуры опухоли Клацкина в ответ на ФДТ, зарегистрированных при МРТ. При количественном измерении уровня интенсивности сигнала в указанных зонах мы зарегистрировали его достоверно, выраженное снижение на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и долевых печеночных желчных



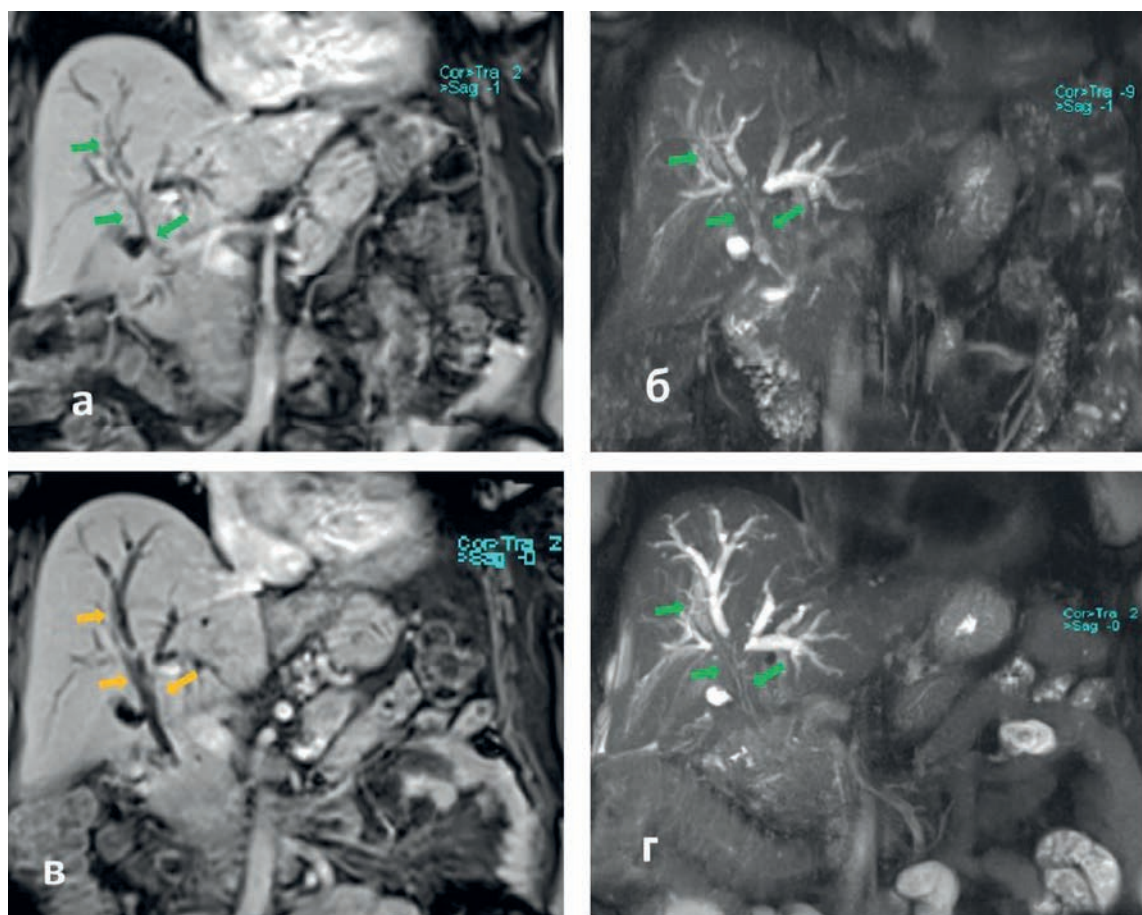


Рис. 28. Пациентка С. 64 лет. Опухоль Клацкина (тип IV по Bismuth-Corlette). МРТ T<sub>1</sub>-ВИ VIBE и TSE BLADE FS до (а, б) и на 4 сут (в, г) после эндобилиарной ФДТ. Зелеными стрелками указан перидуктальный опухолевый инфильтрат, желтыми стрелками указана перидуктальная зона, не накапливающая контрастный препарат, определяемая только на контрастных изображениях

Fig. 28. Patient S. 64 years old. Klatskin tumor (Bismuth-Corlette type IV). T<sub>1</sub>-WI VIBE and TSE BLADE FS MRI before (а, б) and at 4 days after (в, г) endobiliary PDT. Green arrows indicate periductal tumor infiltrate, yellow arrows indicate the periductal zone that does not accumulate contrast agent and is detected only on contrast images

протоков (ROI 3) во все фазы контрастирования (артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную) в ранние сроки (1–5 сут) после чрескожной эндобилиарной ФДТ, что соответствовало зонам фотовоздействия. При этом через 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия показатели интенсивности сигнала были достоверно выше уровня до ФДТ на уровне проксимальной трети гепатикохоледоха (ROI 2) и по-прежнему достоверно ниже исходного уровня на уровне конfluence долевых протоков (ROI 3). В последующем, к 4-му мес наблюдения, достоверной разницы уровня интенсивности сигналов в аналогичных точках нами зарегистрировано не было.

Здесь следует обратить внимание, что одним из ключевых биологических механизмов фотоиндуцированного повреждения тканей является повреждение эндотелиальных клеток,

ведущее к микрососудистому коллапсу, возникающему в результате вазоконстрикции или вазодилатации, агрегации эритроцитов, тромбоза и остановки кровотока [16, 17]. Мы предполагаем, что острые изменения на 1–5 сут после ФДТ, которые мы наблюдаем на МРТ с контрастным усилением в различные фазы контрастирования, являются в первую очередь следствием фотоиндуцированного повреждения эндотелия и сосудистого коллапса — острой ишемической реакции интра- и перидуктальных тканей. Последующее увеличение степени васкуляризации в зоне фотовоздействия (уровня интенсивности сигнала) по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями объясняется этапами классического развития раневого процесса [18]. К первому мес после внутрипротоковой ФДТ мы регистрируем процессы образования молодой, незрелой соединительной



грануляционной ткани и волокнистой соединительной ткани, структура которых отличается высоким содержанием капилляров, артериол и венул, необходимых для заживления раны и формирования рубца (фаза регенерации раны). Отсутствие достоверной разницы уровня васкуляризации (интенсивности МР-сигнала) в аналогичных участках опухоли и перидуктальных тканей до и через 4 мес после ФДТ является, по нашему мнению, следствием двух процессов: формированием в области ишемического повреждения зрелой соединительной ткани (основу которой составляют коллагеновые волокна, фиброциты и относительно небольшое количество кровеносных сосудов, фаза организации рубца и эпителизации), а также возможной неоваскуляризацией, то есть формированием незрелой сосудистой сети внутри опухоли вследствие ее ишемического повреждения, что также может сопровождаться и увеличением ее размеров.

Также, при количественном анализе показателей других импульсных последовательностей было отмечено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала при  $T_2$ -ВИ на уровне проксимального отдела гепатикохоледоха (ROI 2) и конfluence долевых желчных протоков (ROI 3) в ранние сроки (1–5 сут) наблюдения по сравнению с уровнями до ФДТ. Через 1 мес после эндобилиарной ФДТ получено достоверное увеличение уровня интенсивности сигнала по сравнению с исходными (до ФДТ) значениями на ИКД-картах в точках, соответствующих уровням средней и проксимальной трети гепатикохоледоха.

Динамика подобных изменений при МРТ подробно освещена в работах, посвященных оценке объективных изменений тканей головного мозга при острых нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу [19, 20]. Согласно литературным данным, ишемическое повреждение сопровождается цитотоксическим отеком тканей головного мозга, что определяется зоной гиперинтенсивности сигнала при  $T_2$ -ВИ и снижением сигнала на ИКД-картах, начиная с подострой стадии инсульта (~ 24 ч). Через 4 нед после ишемического повреждения в головном мозге происходит формирование лакуны или зоны глиоза, определяемые как зоны повышенного сигнала при  $T_2$ -ВИ и на ИКД-картах. Похожие изменения также отмечены в экспериментальных работах Нюергет et al, изучавших ишемическое повреждение тканей печени и почек у лабораторных крыс [21, 22]. Авторами продемонстрировано достоверное,

значительное увеличение уровня интенсивности сигнала при  $T_2$ -ВИ в различные сроки наблюдения, возникшее в результате отека паренхимы почек и печени как следствия их ишемического повреждения. Более того, процент отека ткани печени значительно и достоверно возрастал с увеличением времени ишемии печени, а интенсивность сигнала при  $T_2$ -ВИ имела достоверную корреляционную связь с повышением уровня трансаминаз ( $p < 0,001$ ), гистологическими признаками повреждения паренхимы печени ( $p < 0,001$ ) и выраженностью нейтрофильной инфильтрации ( $p < 0,001$ ) [21].

Полученные нами результаты свидетельствуют о похожих острых и подострых изменениях интра- и перидуктальных тканей: в области внутрипротокового фотодинамического воздействия в ранние сроки (1–5 сут наблюдения) происходит отек и воспалительная инфильтрация как патологических (точка ROI 2 — уровень проксимальной трети гепатикохоледоха), так и условно здоровых тканей (точка ROI 1 — уровень средней трети гепатикохоледоха), являющиеся следствием фотоиндуцированного некроза и ишемического повреждения как опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток, так и микрососудистой сети. Эти изменения выражаются в достоверном увеличении уровня интенсивности сигнала при  $T_2$ -ВИ. Через 1 мес после внутрипротокового фотовоздействия мы регистрируем фазу регенерации, то есть формирование грануляционной и волокнистой соединительной ткани, что выражается в увеличении уровня интенсивности сигнала на ИКД-картах по сравнению с исходными значениями (до ФДТ).

Описанные изменения можно визуально проследить на примере эволюции имплантационного метастаза гиллюсной холангиокарциномы на передней брюшной стенке после ФДТ (рис. 29).

Резюмируя полученные данные в результате эндобилиарной ФДТ опухоли Клацкина, нами определены следующие изменения со стороны патологических и условно здоровых внутри- и перидуктальных тканей (сосудисто-секреторных элементов гепатодуоденальной связки и окружающей паренхимы печени), которые мы регистрируем в различные сроки наблюдений при помощи мультипараметрической МРТ:

- 1) Некроз опухолевых и опухоль-ассоциированных клеток в области фотодинамического воздействия, который сопровождается формированием раневого струпа с последующим отторжением некротизированных участков и

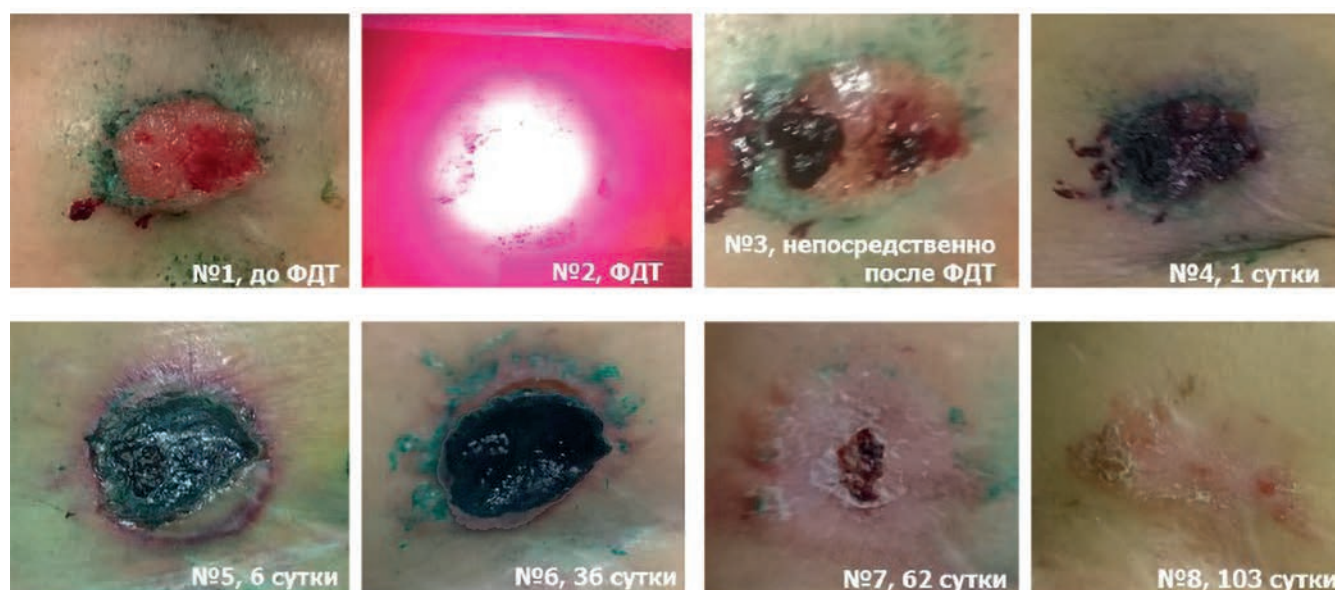


Рис. 29. Пациентка Ш., 56 лет. Гилусная холангиокарцинома (тип IV по Bismuth-Corlette). Импламентационный метастаз в области ранее установленного операционного дренажа (1, гистологическое исследование: фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием, в зоне изъязвления с разрастаниями умереннодифференцированной аденокарциномы); фотодинамическое воздействие на метастатический очаг (2); некроз патологического участка с перифокальным отеком окружающих тканей в ранние сроки после ФДТ (3–5); формирование раны под струпом (6); отторжение струпа и формирование молодой грануляционной соединительной ткани, фаза регенерации (7); формирование грубой рубцовой соединительной ткани в области фотовоздействия, фаза рубцевания и эпителизации (8)

Fig. 29. Patient Sh., 56 years old. Hilus cholangiocarcinoma (Bismuth-Corlette type IV). Implantation metastasis in the area of the previously established surgical drainage (1, histologic study: A fragment of skin covered with multilayer squamous epithelium, in the area of ulceration with moderately differentiated adenocarcinoma overgrowths); photodynamic exposure on the metastatic focus (2); necrosis of the pathologic area with perifocal edema of the surrounding tissues early after PDT (3–5); formation of a wound under a scab (6); scab rejection and formation of young granulation connective tissue, regeneration phase (7); formation of dense connective tissue in the area of photo-exposure, scarring and epithelization phase (8)

- уменьшением поперечных размеров визуально определяемого опухолевого инфильтрата в ранние сроки наблюдений (1–5 сут);
- 2) Повреждение эндотелия сосудов в области фотодинамического воздействия с развитием острого ишемического повреждения патологических тканей. Это находит свое отражение на 1–5 сут наблюдения в виде визуально определяемых зон, не накапливающих контрастный препарат во все фазы контрастирования, и резкого достоверного снижения уровня интенсивности сигнала в их структуре при  $T_1$ -ВИ VIBE в артериальную, порто-венозную, венозную и отсроченную фазы контрастирования; глубина зоны деваскуляризации от источника света составляет от 0,45 до 0,85 см (медиана 0,55 см), что в целом соответствует полученным экспериментальным данным и, вероятно, представляет из себя участок некроза;
  - 3) Воспалительная инфильтрация и отек как патологических, так и условно здоровых перидуктальных тканей (структур гепато-

- дуоденальной связки, паренхимы печени), определяемые достоверным увеличением интенсивности сигнала при  $T_2$ -ВИ в ранние сроки наблюдений;
- 4) Формирование грануляционной и волокнистой соединительной ткани (фаза регенерации), богатой капиллярами, артериолами и венами в области фотовоздействия, что определяется как увеличение степени васкуляризации тканей в области фотовоздействия (увеличение интенсивности сигнала на  $T_1$ VIBE и на ИКД-картах) к первому месяцу наблюдений;
- 5) Формирование зрелой соединительной ткани (фаза организации рубца и эпителизации) с деформацией и «гофрированием» стенок желчных протоков в области фотовоздействия и увеличением поперечных суммационных размеров опухолевого инфильтрата (рис. 229) к 4-му месяцу наблюдений;
- 6) Увеличение размеров опухоли, достоверно определяемое нами к 4-му месяцу наблюдений, может также являться следствием роста

и увеличения истинных размеров опухоли в результате ангиогенеза, неоваскуляризации в ответ на ишемическое повреждение.

## Заключение

В отечественных и зарубежных исследованиях было неоднократно показано, что эндобилиарная фотодинамическая терапия увеличивает продолжительность жизни больных опухолями Клацкина, однако большинство подобных работ не ставило своей задачей оценку объективного ответа при подобном лечении [3-10]. К сожалению, традиционный набор визуализационных критериев не подходит для решения этой сложной диагностической задачи. В нашей работе был изучен ряд качественных и количественных МРТ-признаков, которые потенциально могли служить критериями объективного ответа опухолей Клацкина на ФДТ: уровень интенсивности МР-сигнала при различных импульсных последовательностях (DWI + ИКД-карты,  $T_2$ -ВИ с и без подавления сигнала от жировой ткани,  $T_1$ -ВИ до и после внутривенного введения контрастного препарата в 4 фазы контрастирования) в патологических и условно здоровых интра- и перидуктальных тканях, размерные характеристики опухолевого инфильтрата (наибольшие поперечные размеры и толщина, измеряемые в аксиальных и корональных проекциях при  $T_2$ -ВИ), изменяемые в различные сроки до и после ФДТ. Наиболее информативным, воспроизводимым и удобным для практического применения критерием объективного ответа является появление в раннем послеоперационном периоде не накапливающих контрастный препарат перидуктальных зон в области фотодинамического воздействия, которые свидетельствуют об ишемии опухолевой ткани. Влияние различных параметров фотодинамического воздействия на выраженность данных изменений и их корреляция с отделенными результатами лечения является предметом дальнейшего изучения.

## Список литературы / References

1. Долгушин БИ, Сергеева ОН, Францев ДЮ и др. Внутривенная фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(3):106-18. Dolgushin BI, Sergeeva ON, Frantsev DYU, et al. Intraductal Photodynamic Therapy of Hilar Cholangiocarcinoma in Inoperable Patients. *Annals of Surgical Hepatology*. 2016;21(3):106-18. (In Russ.).
2. Францев ДЮ, Сергеева ОН, Долгушин БИ. Лечение гиллюсной холангиокарциномы. Современное состояние вопроса. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(1):103-15.
3. Frantsev DYU, Sergeeva ON, Dolgushin BI. Therapy for hilar cholangiocarcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2019;18(1):103-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-103-115>.
4. Cheon YK, Cho YD, Baek SH, et al. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage. *Korean J Gastroenterol*. 2004;44:280-7. PMID: 15564808.
5. Lee TY, Cheon YK, Shim CS, et al. Photodynamic therapy prolongs metal stent patency in patients with unresectable hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5589-94. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i39.5589>.
6. Ortner ME, Caca K, Berr F, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355-63. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2003.07.015>.
7. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2426-30. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00318.x>.
8. Yi Lu, Lei Liu, Jia-chuan Wu, Li-ke Bie, Biao Gong. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(6):718-24. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.10.015>.
9. Moole H, Tathireddy H, Dharmapuri S, et al. Success of photodynamic therapy in palliating patients with nonresectable cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(7):1278-88. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i7.1278>.
10. Dumoulin FL, Gerhardt T, Fuchs S, et al. Phase II study of photodynamic therapy and metal stent as palliative treatment for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:860-7. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(03\)70021-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(03)70021-2).
11. Prasad GA, Wang K, Baron T, et al. Factors associated with increased survival after photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:743-8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.021>.
12. Ortner MA, Liebetruht J, Schreiber S, et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 1998;114(3):536-42. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70537-](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70537-).
13. Shim CS, Cheon YK, Cha SW, et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intra-ductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy*. 2005;37(5):425-33. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861294>.
14. Wagner A, Kiesslich T, Neureiter D, et al. Photodynamic therapy for hilar bile duct cancer: clinical evidence for improved tumoricidal tissue penetration by temoporfin. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12:1065-73. <https://doi.org/10.1039/c3pp25425a>.
15. Wiedmann M, Berr F, Schiefke I, et al. Photodynamic therapy in patients with non-resectable hilar cholangiocarcinoma: 5-year follow-up of a prospective phase II study. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:68-75. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(04\)01288-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(04)01288-x).
16. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting



- is comparable to r1/r2 resection. *Ann Surg.* 2006;244:230-9. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217639.10331.47>.
16. Chen B, Pogue B, Goodwin I, et al. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor. *Radiat Res.* 2003;160:452-9. <https://doi.org/10.1667/RR3059>.
17. Dougherty TJ. An update on photodynamic therapy applications. *J Clin Laser Med Surg.* 2002;20(1):3-7. <https://doi.org/10.1089/104454702753474931>
18. Супильников АА, Девяткин АА, Павлова ОН, Гуленко ОН. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2016;3(23).  
Supilnikov AA, Devyatkin AA, Pavlova ON, Gulenko ON. Morphological and physiological aspects of the course of the wound process (literary review). *Bulletin of the medical institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health.* 2016;3(23). (In Russ.).
19. Lansberg MG, Thijs VN, O'Brien MW, et al. Evolution of Apparent Diffusion Coefficient, Diffusion-weighted, and T<sub>2</sub>-weighted Signal Intensity of Acute Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:637-44. PMID: 11290470 PMCID: PMC7976036
20. Shen J-M, Xia X-W, Kang W-G, et al. The use of MRI apparent diffusion coefficient (ADC) in monitoring the development of brain infarction. *BMC Medical Imaging.* 2011;11:2. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-11-2>.
21. Hueper K, Lang H, Hartleben B, et al. Assessment of liver ischemia reperfusion injury in mice using hepatic T2 mapping: Comparison with histopathology. *J Magn Reson Imaging.* 2018;48(6):1586-94. <https://doi.org/10.1002/jmri.26057>
22. Hueper K, Rong S, Gutberlet M, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol.* 2013;48(12):834-42. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e31829d0414>

#### Участие авторов

Францев Д.Ю.: разработка дизайна статьи, обзор публикация по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Сергеева О.Н.: разработка дизайна статьи, обзор публикация по теме статьи, написание текста статьи, анализ и интерпретация полученных данных.

Шорилов М.А., Лаптева М.Г., Поляков А.Н.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь.

Долгушин Б.И.: анализ и интерпретация полученных данных, консультативная помощь, редактирование.

#### Authors' participation

Frantsev D.Yu.: article design development, review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

Sergeeva O.N.: article design development, review of publications, writing the text of the article, analysis and interpretation of the obtained data.

Shorikov M.A., Lapteva M.G., Polyakov A.N.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance.

Dolgushin B.I.: analysis and interpretation of the obtained data, advisory assistance, editing.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients signed informed consent to participate in the study.

Для корреспонденции\*: Францев Дмитрий Юрьевич — к.м.н., врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: [frantsev\\_d@mail.ru](mailto:frantsev_d@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>

Сергеева Ольга Николаевна — к.м.н., с.н.с. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Шорилов Максим Андреевич — врач-рентгенолог ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

Лаптева Мария Георгиевна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики отдела лучевых методов диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>

Поляков Александр Николаевич — к.м.н., с.н.с. онкологического отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Долгушин Борис Иванович — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела интервенционной радиологии, директор НИИ клинической и экспериментальной Радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>

Information about the authors:

Contact\*: Dmitriy Yu. Frantsev — <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>, e-mail: [frantsev\\_d@mail.ru](mailto:frantsev_d@mail.ru)

Olga N. Sergeeva — <https://orcid.org/0000-0003-1932-5983>

Maxim A. Shorikov — <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>

Maria G. Lapteva — <https://orcid.org/0000-0002-1295-4106>

Alexandr N. Polyakov — <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>

Boris I. Dolgushin — <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>