

DOI: 10.56871/МТР.2023.55.77.041

УДК 616.33-006.6-091-089-085

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

© Константин Вадимович Павелец^{1, 2}, Михаил Александрович Протченков²,
Дмитрий Сергеевич Русанов^{1, 2}, Михаил Константинович Павелец^{1, 2},
Римма Андреевна Карпова³

¹ Городская Мариинская больница. 191014, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Константин Вадимович Павелец — д.м.н., профессор, заведующий 6-м хирургическим отделением СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», профессор кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова СПбГПМУ. E-mail: paveletskmk@incloud.com

Для цитирования: Павелец К.В., Протченков М.А., Русанов Д.С., Павелец М.К., Карпова Р.А. Отдаленные результаты комбинированного лечения осложненного рака желудка с применением интраоперационной фотодинамической терапии // Медицина: теория и практика. 2023. Т. 8. Спецвыпуск. С. 104–110. DOI: <https://doi.org/10.56871/МТР.2023.55.77.041>

Поступила: 19.07.2023

Одобрена: 08.09.2023

Принята к печати: 09.11.2023

РЕЗЮМЕ: Рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей, занимая 4-е место в мужской популяции (9,7%), 5-е в женской (5,2%). Пятилетняя выживаемость при поражении лимфатических узлов третьего порядка составляет 5–26%, а частота развития рецидива после хирургического лечения даже при применении адъювантной терапии при инвазии Т3–4 составляет 45%. В работе представлены отдаленные результаты комбинированного лечения 121 пациента с осложненными формами рака желудка с применением интраоперационной фотодинамической терапии и без нее. Больные были разделены на две группы: основную — 90 (74,3%) пациентов, которым проведена интраоперационная ФДТ с облучением зоны лимфодиссекции, и контрольную — 31 (25,7%) пациент, которым ФДТ не выполнялось. При сравнении отдаленных результатов лечения 6-месячная выживаемость в основной группе составила 87,7% по сравнению с 64% в контрольной группе; годовичная 73,3% по сравнению с 50%. Медиана общей выживаемости пациентов основной группы составила 24 месяца, а в контрольной группе — 12 месяцев, при этом в контрольной группе она достигнута не была.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак желудка, фотодинамическая терапия, отдаленные результаты, хирургическое лечение.

LONG-TERM RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF COMPLICATED GASTRIC CANCER USING INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY

© Konstantin V. Pavelets^{1, 2}, Mikhail A. Protchenkov², Dmitry S. Rusanov^{1, 2},
Mikhail K. Pavelets^{1, 2}, Rimma A. Karpova³

¹ City Mariinsky Hospital. 191014, Russian Federation, Saint Petersburg, Liteiny pr., 56

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, Lithuania, 2

³ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, Leo Tolstoy str., 6–8

Contact information: Konstantin V. Pavelets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the 6th Surgical Department of St. Petersburg State Budgetary Institution “City Mariinsky Hospital”, Professor of the Department of Faculty Surgery named after. prof. A.A. Rusanova SPbSPMU. E-mail: paveletskmk@incloud.com

For citation: Pavelets KV, Protchenkov MA, Rusanov DS, Pavelets MK, Karpova RA. Long-term results of combined treatment of complicated gastric cancer using intraoperative photodynamic therapy. *Medicine: theory and practice* (St. Petersburg). 2023;8(Supplement):104-110. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2023.55.77.041>

Received: 19.07.2023

Revised: 08.09.2023

Accepted: 09.11.2023

ABSTRACT: Stomach cancer remains one of the most common malignant tumors, ranking 4th in the male population (9.7%), 5th in the female population (5.2%). The five-year survival rate for third-order lymph nodes lesion is 5–26%, and the frequency of relapse after surgical treatment even with adjuvant therapy with invasion, T324 is 45%. The paper presents the long-term results of combined treatment of 121 patients with complicated forms of gastric cancer using intraoperative photodynamic therapy and without it. The patients were divided into two groups: the main group — 90 (74.3%) patients who underwent intraoperative PDT with irradiation of the lymph node dissection zone, and the control group, 31 (25.7%) patients who did not perform PDT. When comparing long-term treatment results: 6-month survival in the main group was 87.7% compared with 64% in the control group; one-year survival was 73.3% compared with 50%. The median overall survival of patients in the main group was 24 months, and in the control group — 12 months, while in the control group it was not achieved.

KEY WORDS: gastric cancer, photodynamic therapy, long-term results, surgical treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей, занимая 4-е место в мужской популяции (9,7%), 5-е в женской (5,2%) [1]. При этом наблюдается стойкая тенденция к снижению заболеваемости (43 400 в 2005 г. против 37 800 в 2015 г.) [1, 2], но в то же время в Российской Федерации наиболее часто рак желудка выявляется на III–IV стадии: 31,3–50,0% пациентов [3, 7]. В настоящий момент стандартом лечения рака желудка стадии T2 является неoadъювантная химиотерапия с последующим хирургическим лечением и адъювантной химиолучевой терапией [6]. Пятилетняя выживаемость при поражении лимфатических узлов третьего порядка составляет 5–26%, а частота развития рецидива после хирургического лечения даже при применении адъювантной терапии при инвазии T3–4 составляет 45% [2, 8]. Данные показатели заставляют искать новые модальности комбинированного лечения рака желудка. Первой публикацией, посвященной интраоперационной фотодинамической терапии в составе комбинированного лечения, изданной коллективом авторов под редакцией проф. Е.В. Филоненко, показала весьма обнадеживающие перспективы развития методики: при анализе 240 пациентов, перенесших хирургическое лечение рака желудка с интраоперационной фотодинамиче-

ской терапией, отмечено увеличение общей медианы выживаемости в 1,5 раза: 20 месяцев в основной группе против 13 в контрольной [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели выживаемости после хирургического лечения больных осложненным раком желудка с применением интраоперационной фотодинамической терапии с такими без использования ФДТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлен опыт радикального хирургического лечения 121 больного с верифицированным осложненным раком желудка в период с 2010 по 2023 гг. При этом у 58 (47,9%) пациентов имелась картина желудочно-кишечного кровотечения из опухоли, у 14 (11,5%) — полная дисфагия, а у 49 (40,6%) пациентов — декомпенсированные формы стеноза выходного отдела желудка. Больные были разделены на две группы: основную — 90 (74,3%) пациентов, которым проведена интраоперационная фотодинамическая терапия (ФДТ) с облучением зоны лимфодиссекции, и контрольную, 31 (25,7%) пациент, которым ФДТ не выполнялось. Средний возраст больных основной группы составил $64,5 \pm 1,32$ года, контрольной — $66,3 \pm 2,33$ года. Распределение по полу было представлено следующим образом: мужчин в

основной группе 41 (44,4%), в контрольной — 18 (58,0%), женщин 49 (55,5%) и 13 (42,0%), соответственно.

Среди хирургических модальностей наиболее частым вариантом лечения среди всех больных была выбрана гастрэктомия: 42 (47%) в основной, и 16 (52%) в контрольной группах. Кроме того, проксимальная субтотальная резекция желудка выполнена в 12 (13%) случаях в основной, и в 2 (6%) случаях в контрольной группах, а субтотальная резекция желудка у 36 (40%) и 13 (42%) пациентов.

В качестве фотосенсибилизатора использовались фотосенсибилизаторы третьего поколения «Радахлорин», «Фоторан», «Фотолон» за 180 мин до сеанса облучения. В качестве источника света использована система для интраоперационной фотодинамической терапии фирмы «Аткус» (Санкт-Петербург, РФ), состоящая из источника питания с таймером выключения «Латус-Т» и аппарата «Фара-2» на диодных источниках узкополосного излучения с длиной волны 662 ± 10 нм, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Аппарат, фиксированный к штативу, мог наводиться на операционное поле в брюшной полости.

Излучатель, обеспечивающий световое пятно диаметром 27 см, приближали к облучаемой поверхности на 10–15 см. Мощность излучения составляла 8 Вт. Плотность мощности на облучаемой поверхности — 20–30 мВт/см². Время облучения — 20 мин, суммарная световая доза — 30 ± 6 Дж/см² (рис. 1).

Наиболее часто опухоль локализовалась в теле желудка 46 (51,1%) — основная группа, в выходном отделе желудка у 12 (38,7%) — в контрольной группе. Поражение кардиоэзо-

фагеального отдела типа Siewert III отмечено у 17 (18,9%) пациентов основной и у 2 (6,5%) контрольной группы, локализация опухоли в антральном отделе отмечена в 27 (30%) и в 17 (54%) случаях соответственно.

При оценке глубины инвазии опухоли в стенку желудка в основной группе преимущественно отмечено поражение T4 у 54 (60%) в основной и 13 (42%) в контрольной группах. По количеству метастатически пораженных лимфатических узлов наиболее часто как в основной, так и в контрольной группах встречался ранг N1: в 37 (41%) и 13 (41%) случаях. Распределение пациентов по критерию T и N представлено на рисунках 2 и 3.

По патогистологическому варианту у пациентов обеих групп преимущественным была

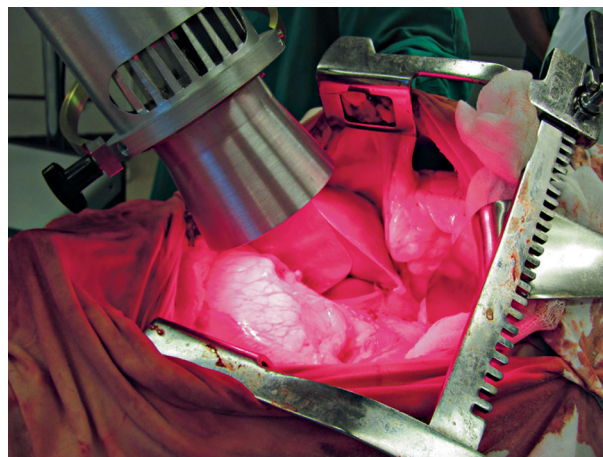


Рис. 1. Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии при кардиоэзофагеальном раке

Fig. 1. Intraoperative photodynamic therapy session for cardioesophageal cancer

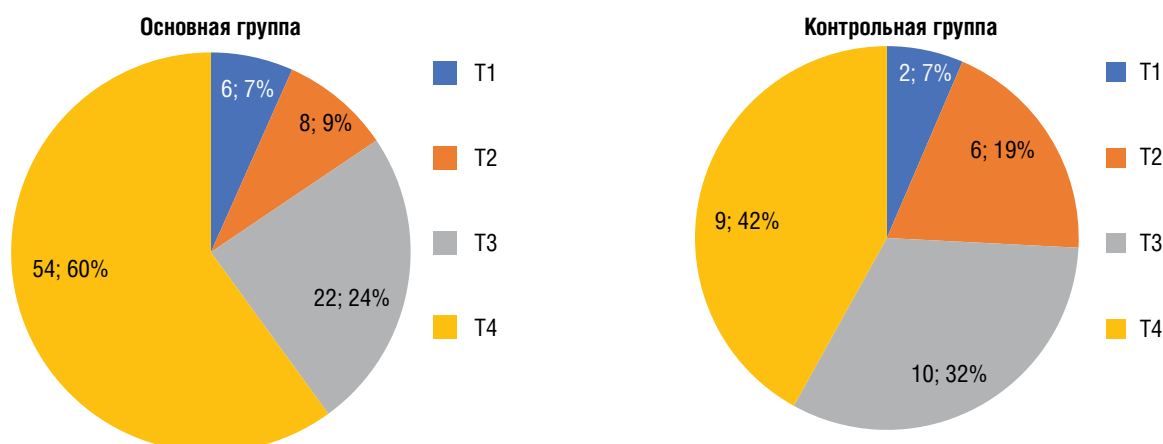


Рис. 2. Распределение пациентов по глубине инвазии опухоли

Fig. 2. Distribution of patients by depth of tumor invasion

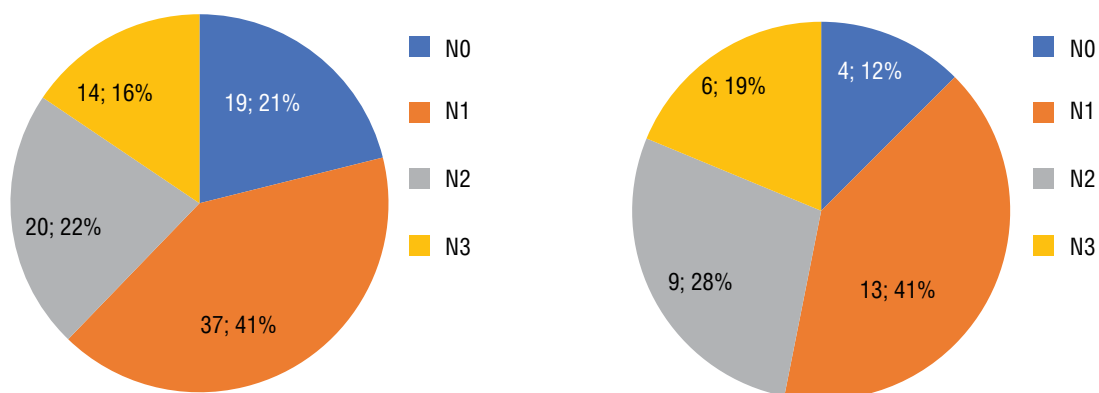


Рис. 3. Распределение пациентов по количеству пораженных групп лимфатических узлов

Fig. 3. Distribution of patients by the number of affected groups of lymph nodes

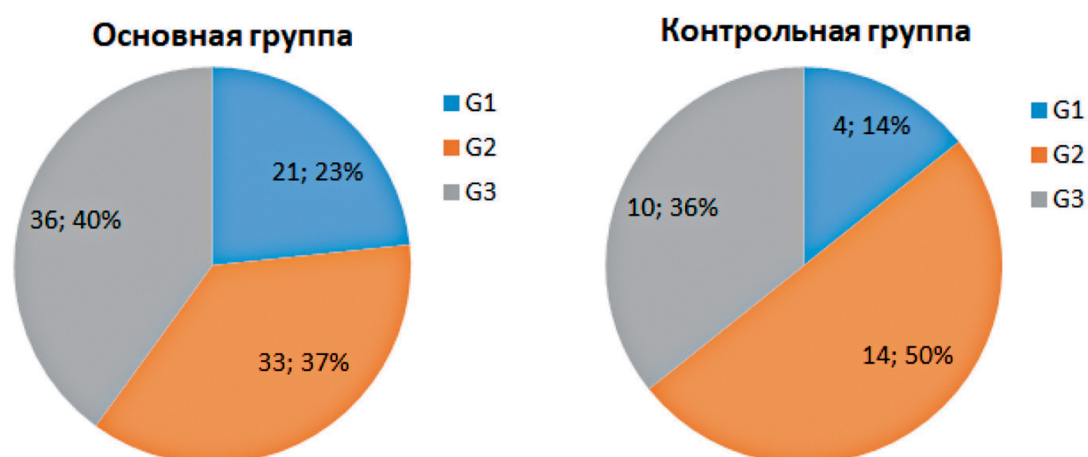


Рис. 4. Гистологические варианты опухоли

Fig. 4. Histological variants of the tumor

Таблица 1

Характеристика опухолевого процесса

Table 1

Characteristics of the tumor process

Стадия опухолевого процесса (TNM, 2017)	Основная группа (n=90)	Контрольная группа (n=31)
IA	6 (7%)	—
IB	5 (5,5%)	1 (3,2%)
IIA	11 (12,2%)	—
IIB	15 (16,6%)	11 (35,5%)
IIIA	16 (17,7%)	2 (6,4%)
IIIB	26 (28,8%)	14 (45,1%)
IV	11 (12,2%)	3 (9,8%)

умеренно дифференцированная аденокарцинома — у 33 (37%) и 14 (50%). Гистологические варианты представлены также на диаграммах (рис. 4).

На основании полученных данных была сформирована окончательная характеристика опухолевого процесса как в основной, так и в контрольной группах. Следует отметить, что интраоперационно в основной группе у 11 (12,2%) пациентов выявлена стадия M1 (4 (4,4%) — метастатическое поражение печени, 7 (7,7%) — наличие отсевов на брюшине), что также подтверждено при интраоперационной фотодинамической диагностике, у 3 пациентов контрольной группы (9,8%) выявлен канцероматоз брюшины. Распределение пациентов основной и контрольной групп сформировано в таблицу 1.

Статистические различия между основной и контрольной группами рассчитывались при помощи непараметрического критерия достоверности различий Манна–Уитни, $p < 0,05$. Расчет общей и цензурированной выживаемости осуществлялся методом Каплан–Майера в программе IBM SPSS Statistics 24.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении отдаленных результатов лечения 6-месячная выживаемость в основной группе составила 87,7 по сравнению с 64% в контрольной группе; годовичная 73,3% по

сравнению с 50%. Медиана общей выживаемости пациентов основной группы составила 24 месяца, а в контрольной группе — 12 месяцев, при этом в контрольной группе она достигнута не была. Пятилетняя выживаемость

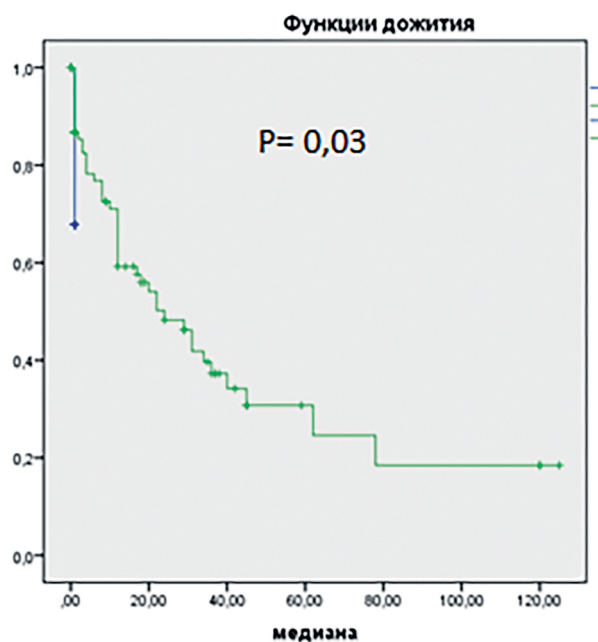
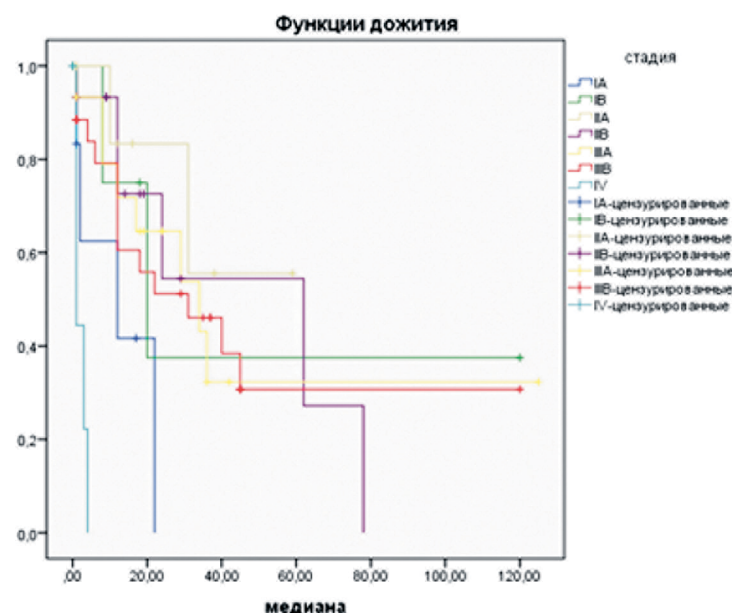


Рис. 5. График функции выживаемости по Каплан–Майеру в основной и в контрольной группах

Fig. 5. Graph of the Kaplan–Mayer survival function in the main and control groups



Стадия (TNM, 2017)	Медиана (мес)
IA (n=6)	22
IB (n=5)	20
IIA (n=11)	63
IIIB (n=15)	62
IIIA (n=16)	34
IIIB (n=26)	31
IV (n=11)	1

Рис. 6. Медиана дожития в основной группе в зависимости от стадии опухолевого процесса

Fig. 6. Median survival in the main group depending on the stage of the tumor process

в основной группе составила 30,8%, при статистической значимости $p=0,03$ (рис. 5).

В то же время при анализе общей выживаемости в основной группе в зависимости от стадии опухолевого процесса следует отметить, что наивысшие показатели медианы были достигнуты при стадии IIА — 63 месяца, и IIВ — 62 месяца. Более низкие показатели медианы при I стадии опухолевого процесса, вероятно, связано с малым количеством наблюдений, а также смертью пациентов от сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (рис. 6).

ВЫВОД

Фотодинамическая терапия улучшает отдаленные результаты комбинированного лечения осложненных форм рака желудка, а также является эффективным и безопасным методом воздействия на опухолевую ткань.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старвинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М., 2020, 239 с.
2. Лацко Е.В. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения рака желудка у пациентов пожилого и старческого возраста. Дисс. ... канд. мед. наук. 2015, 162 с.
3. Бердов Б.А., Скоропад В.Ю., Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационным облучением. М., 2009, 256 с.
4. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Сулейманов Е.А. и др. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных раком желудка. Biomedical Photonics. 2017;6(4):4-12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-4-12>.
5. Карачун А.М., Самсонов Д.В. Непосредственные и отдаленные результаты мультиорганных резекций при местнораспространенном раке желудка. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, №1, 2011, с. 103–108.
6. NCCN guidelines gastric cancer. Version 3.2023. 434 p.
7. Lee, Seung-Yol et al. Feasibility and Safety of Totally Laparoscopic Radical Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Comparison with Early Gastric Cancer. Journal of Gastric Cancer 18 (2018): 152-160.
8. Jung, Kyoungwon. Park S. et al. Borrmann Type 4 Advanced Gastric Cancer: Focus on the Development of Scirrhous Gastric Cancer. Clinical Endoscopy 49 (2018): 336-345.
9. Shimoyama Y., Nishiwaki N. et al. Retrospective multicenter study of photodynamic therapy for gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. Vol. 87, No. 6S : 2018, AB177.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starvinskij V.V., Shahzadova A.O. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu [The state of oncological care to the population of Russia in 2019]. M., 2020, 239 p. (In Russian).
2. Lacko E.V. Sovremennye aspekty diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya raka zheludka u pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of gastric cancer in elderly and senile patients]. Diss. ... kand. med. nauk., 2015, 162 p. (In Russian).
3. Berdov B.A., Skoropad V.Yu., Cyb A.F., Marydinskij Yu.S. Kombinirovannoe lechenie raka zheludka s pred- i intraoperacionnym obлучением [Combined treatment of gastric cancer with pre- and intraoperative radiation]. M., 2009, 256 p. (In Russian).
4. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Sulejmanov E.A. i dr. Intraoperacionnaya fotodinamicheskaya terapiya bol'nyh

- rakom zheludka [Intraoperative photodynamic therapy of patients with gastric cancer]. Biomedical Photonics. 2017;6(4):4-12. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2017-6-4-4-12>. (In Russian).
5. Karachun A.M., Samsonov D.V. Neposredstvennye i otdalennye rezul'taty mul'tiorgannyh rezekcij pri mest-norasprostranennom rake zheludka [Immediate and long-term results of multi-organ resections in locally advanced gastric cancer]. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova, №1, 2011, p. 103-108. (In Russian).
 6. NCCN guidelines gastric cancer. Version 3.2023. 434 p.
 7. Lee, Seung-Yol et al. "Feasibility and Safety of Totally Laparoscopic Radical Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: Comparison with Early Gastric Cancer. Journal of Gastric Cancer 18 (2018): 152-160.
 8. Jung, Kyoungwon. Park S. et al. Borrmann Type 4 Advanced Gastric Cancer: Focus on the Development of Scirrhus Gastric Cancer. Clinical Endoscopy 49 (2018): 336-345.
 9. Shimoyama Y., Nishiwaki N. et al. Retrospective multi-center study of photodynamic therapy for gastric cancer. Gastrointestinal endoscopy. Vol. 87, No. 6S : 2018, AB177.