

DOI: 10.56871/MTP.2024.77.24.003
УДК 616.37-006.6-08-079-07-031.8-06

ВЛИЯНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Константин Вадимович Павелец^{1, 2}, Михаил Константинович Павелец^{1, 2}, Юлия Дмитриевна Костина^{1, 2}, Сергей Алексеевич Калюжный¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56

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., Павелец М.К., Костина Ю.Д., Калюжный С.А. Влияние интраоперационной фотодинамической терапии на отдаленные результаты лечения больных раком головки поджелудочной железы. Медицина: теория и практика. 2024;9(4):19–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.77.24.003>

Поступила: 15.10.2024

Одобрена: 20.11.2024

Принята к печати: 23.12.2024

РЕЗЮМЕ. В последние десятилетия в Российской Федерации регистрируется рост заболеваемости раком поджелудочной железы. В статье отображен опыт хирургического лечения 144 больных, страдающих раком головки поджелудочной железы. Рассматривается применение интраоперационной флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в радикальном лечении больных раком головки поджелудочной железы. Выполнен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов после панкреатодуоденальных резекций с применением интраоперационной фотодинамической терапии и хирургического лечения без использования новой методики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интраоперационная фотодинамическая терапия, рак головки поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, флюоресцентная диагностика, фотосенсибилизатор

THE INFLUENCE OF INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY ON THE LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH PANCREATIC HEAD CANCER

© Konstantin V. Pavelets^{1, 2}, Mikhail K. Pavelets^{1, 2}, Yuliya D. Kostina^{1, 2}, Sergey A. Kalyuzhny¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² City Mariinsky Hospital. 56 Liteiny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

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, Pavelets MK, Kostina YuD, Kalyuzhny SA. The influence of intraoperative photodynamic therapy on the long-term results of treatment of patients with pancreatic head cancer. Medicine: Theory and Practice. 2024;9(4):19–24. DOI: <https://doi.org/10.56871/MTP.2024.77.24.003>

Received: 15.10.2024

Revised: 20.11.2024

Accepted: 23.12.2024

ABSTRACT. In recent decades, the incidence of pancreatic cancer has increased in the Russian Federation. The article presents the experience of surgical treatment of 144 patients suffering from pancreatic head cancer. The use of intraoperative fluorescence diagnostics and photodynamic

therapy in the radical treatment of patients with pancreatic head cancer is considered. A comparative analysis of the immediate and remote results after pancreatoduodenal resections using intraoperative photodynamic therapy and surgical treatment without the use of the new technique is performed.

KEYWORDS: intraoperative photodynamic therapy, pancreatic head cancer, pancreatoduodenal resection, fluorescence diagnostics, photosensitizer

ВВЕДЕНИЕ

Среди всех экзокринных новообразований поджелудочной железы 95% приходится на протоковую аденокарциному, которая имеет злокачественное течение заболевания и предопределяет неблагоприятный прогноз [1]. По результатам исследований мировой статистики GLOBALSCAN 2021, заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) составляет 495 773 (2,6% в структуре онкологической патологии), общая смертность насчитывает 466 003 случая за 2021 г. (4,7% в структуре смертности от онкологических заболеваний), 246 840 (5,1%) у женщин и 219 163 (3,8%) у мужчин. Данная патология занимает 7-е место по уровню смертности от злокачественных новообразований [5]. В России в структуре заболеваемости РПЖ составляет 3,3%. За период 2011–2021 гг. отмечено увеличение заболеваемости раком поджелудочной железы на 14,98%. В структуре смертности удельный вес РПЖ составляет 7,2% (5-е место). За период 2011–2021 гг. прирост показателя смертности составил 9,13% [3]. Основным методом лечения рака головки поджелудочной железы является хирургический [4]. Однако на момент установления диагноза опухоль оказывается резектабельной лишь у 20% больных [2]. Это объясняется тем, что рак головки поджелудочной железы диагностируется на поздних стадиях заболевания.

Неудовлетворительные результаты ранней диагностики и специального лечения данной патологии обусловлены сложными анатомо-топографическими взаимоотношениями органов панкреатодуоденальной зоны, склонностью РПЖ к раннему метастазированию и периневральному распространению еще в доклинической стадии. В ряде случаев методы комбинированной терапии не показаны или противопоказаны. Все это заставляет искать новые комбинации лечебных методик для больных РПЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить результаты хирургического лечения больных, страдающих раком головки поджелудочной железы, путем включения в ал-

горитм последовательности выполнения панкреатодуоденальной резекции интраоперационной фотодиагностики и фотодинамической терапии.

ЗАДАЧИ

1. Изучить локорегионарное воздействие метода интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) на опухолевую ткань.
2. Разработать и внедрить методику интраоперационной (ИО) фотодиагностики распространенности опухолевого процесса и интраоперационной фотодинамической терапии.
3. Сравнить течение послеоперационного периода у больных с применением фотодинамической диагностики и терапии и без них.
4. Провести анализ отдаленных результатов хирургического лечения больных раком головки поджелудочной железы с применением интраоперационной ФДТ и без использования данной методики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клиническом материале 6-го хирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» на базе кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Всего в исследование было включено 144 случая заболевания раком головки поджелудочной железы. Всем пациентам выполнялась панкреатодуоденальная резекция (ПДР). В исследуемую группу «с ИО ФДТ» вошли 96 человек, которым была выполнена ПДР с интраоперационной фотодинамической диагностикой и терапией, в контрольную группу «без ИО ФДТ» — 48 человек, перенесших ПДР без фотодинамической терапии. Технические аспекты выполнения самого оперативного вмешательства в основной и контрольной группах не отличались. Оперированные больные в группах «без ИО ФДТ» и «с ИО ФДТ» были сопоставимы по полу, возрасту и стадиям опухолевого процесса.

Окончательное послеоперационное стадирование выполнено в соответствии с классификацией pTNM от 2017 г., утвержденной на VIII съезде Американского общества онкологов. В исследуемой группе «с ИО ФДТ» IA стадия заболевания была установлена у 6 (6,3%) больных, IB — у 16 (16,7%), IIA стадия — у 22 (22,9%), IIIB стадия — у 47 (48,9%), III стадия — у 5 (5,2%). В контрольной группе «без ИО ФДТ» IA стадия заболевания была установлена у 4 (8,3%) больных, IB — у 8 (16,6%), IIA стадия — у 13 (27,1%), IIIB стадия — у 21 (43,8%), III стадия — у 2 (2,4%). В рассматриваемых группах преобладали больные раком головки поджелудочной железы IIA и IIIB стадии.

В обеих группах преобладающим гистотипом была аденокарцинома низкой и умеренной степени дифференцировки (77,0% в основной группе «с ИО ФДТ», 79,2% в контрольной «без ИО ФДТ»). Статистической разницы по морфологическому строению в группах не получено.

Пациентам исследуемой группы «с ИО ФДТ» (96 человек) за 90–180 минут до интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии внутривенно вводили фотосенсибилизатор в дозе 1,0 мг/кг массы тела,

на 0,9% растворе NaCl со скоростью введения 75–80 капель в минуту.

После интраоперационной визуальной и пальпаторной оценки резектабельности опухоли выполнялся резекционный этап ПДР. После удаления органокомплекса применялась флуоресцентная диагностика для выявления депозитов опухолевой ткани в зоне удаленного препарата и лимфодиссекции (рис. 1).

Активация фотосенсибилизатора (ФС) под действием лазерного излучения приводит к эффекту флуоресценции. Следовательно, поскольку у ФС есть склонность к преимущественному накоплению в пролиферирующих тканях, этот метод, часто называемый в литературе фотодинамической диагностикой, по своей природе хорошо подходит для точного определения границ опухолевой ткани, что является важным аспектом в оптимизации объема хирургических вмешательств [5].

Фотодиагностика выполнялась с помощью системы визуализации «Флуовизор» («Аткус», Россия) и занимала 3 минуты. В случае обнаружения патологического свечения в культе поджелудочной железы на границе резекции следовало расширение объема резекции. Удаленную ткань железы отправляли на срочное

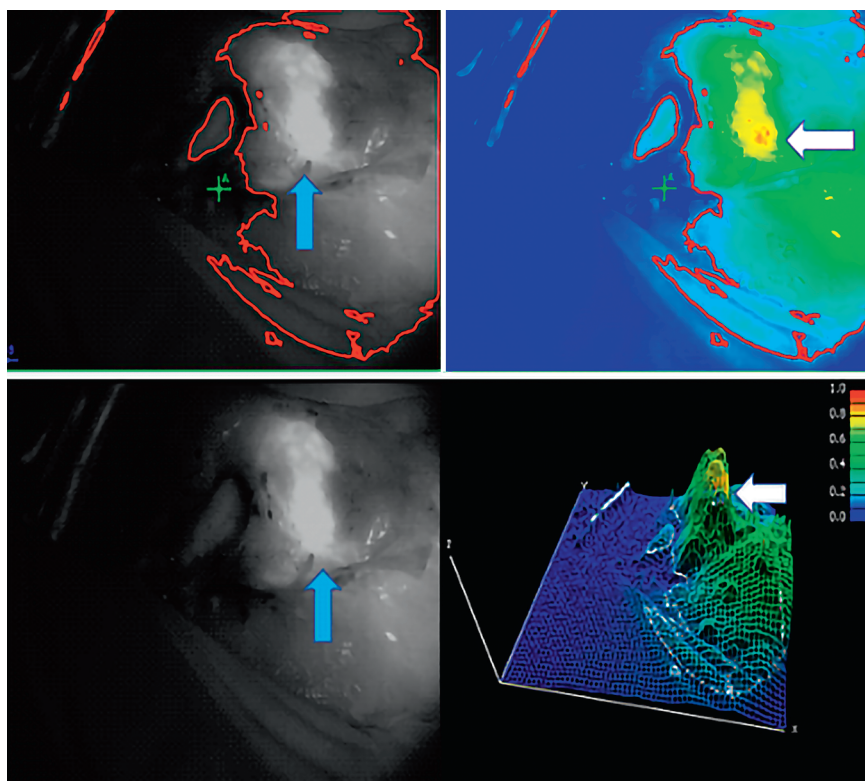


Рис. 1. Флуоресцентная картина остаточной опухоли

Fig. 1. Fluorescence image of residual tumor

гистологическое исследование с последующей повторной фотодиагностикой (рис. 2).

Отмечено 12 случаев патологического свечения в культе поджелудочной железы, причем у всех пациентов результаты фотодиагностики подтверждались результатами срочного гистологического исследования. В 8 случаях выявлено патологическое свечение пораженных лимфоузлов, что потребовало расширение объема лимфодиссекции (рис. 3).

Далее у всех пациентов исследуемой группы проводили сеанс интраоперационной фотодинамической терапии с облучением зоны удаленного препарата и лимфодиссекции монохромным красным светом с длиной волны 662 нм, излучаемым аппаратом «Фара-2» («Аткус», Россия), время облучения 20 минут, суммарная световая доза — 30 ± 6 Дж/см².

Поскольку при облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным светом

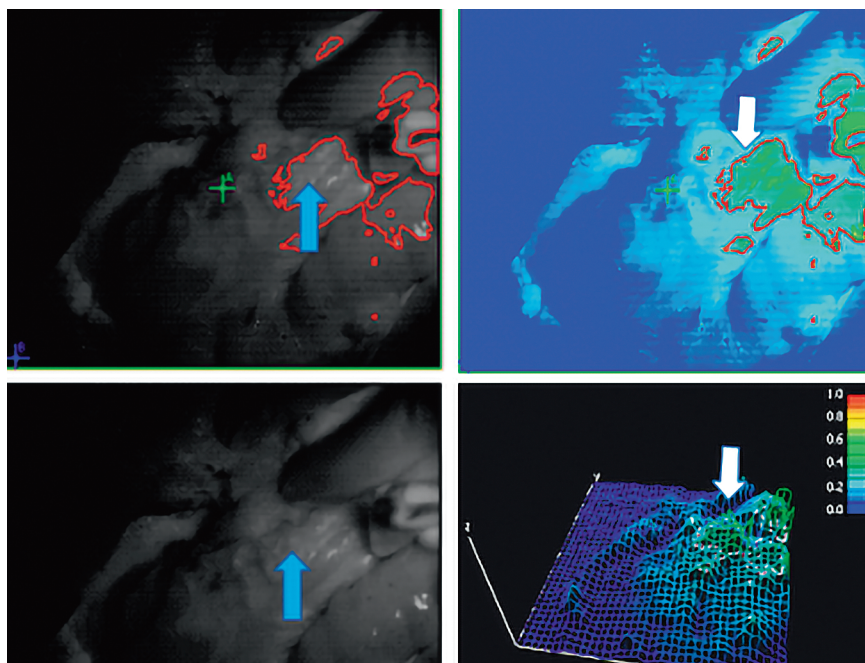


Рис. 2. Фотодиагностика после ререзекции

Fig. 2. Photodiagnosis after re-resection

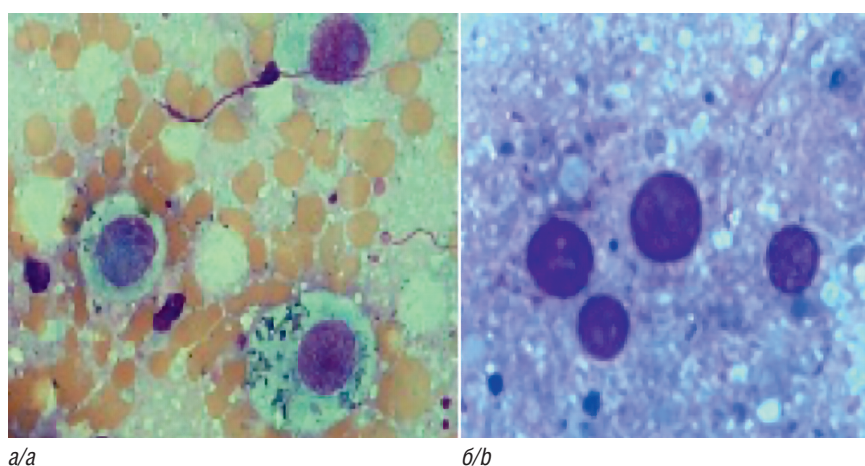


Рис. 3. Метастатические клетки в лимфоузле 8А зоны абдоминальной лимфодиссекции (аденокарцинома поджелудочной железы pT3N1M0) до облучения (а) и после завершения сеанса ИО ФДТ (б). Окрашивание азур–эозином по Романовскому, $\times 400$

Fig. 3. Metastatic cells in the lymph node 8A of the abdominal lymph node dissection zone (pancreatic adenocarcinoma pT3N1M0) before irradiation (a) and after completion of the IO PDT session (b). Staining with azure–eosin according to Romanovsky, $\times 400$

происходит активация синглетного кислорода, обладающего выраженным цитотоксическим действием, интраоперационное фотодинамическое воздействие на ложе удаленного препарата нацелено на разрушение микрометастазов и повышение уровня абластики оперативного вмешательства.

После сеанса ИО ФДТ приступали к реконструктивному этапу и завершению оперативно-вмешательства.

Цитологическими методами было проведено сравнение фотодинамического воздействия на регионарные лимфоузлы, пораженные метастазами, и на лимфоидную ткань регионарных лимфоузлов без метастатического поражения до и после облучения. Исследование проводили в мазках-отпечатках парных половин лимфоузлов. Маркером цитолиза являлся феномен «голых ядер», которые после фотоиндуцированного разрушения клеточной оболочки выявлялись в микропрепаратах без ареола цитоплазмы и количественно учитывались в полях зрения. После фотодинамического воздействия отмечено шестикратное статистически значимое увеличение количества «голых ядер» опухолевых клеток в метастатических лимфодулярных тканях.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования удалось выяснить, что фотоиндуцированный апоптоз после интраоперационной ФДТ развивался только в лимфоузлах, содержащих метастазы, и не возникал в интактных образцах лимфоидной ткани. Это подтверждало избирательную способность фотодинамического воздействия индуцировать в клинических условиях апоптотическую гибель опухолевых клеток, что также повышало абластику хирургического лечения.

При анализе послеоперационных осложнений и показателей послеоперационной летальности у пациентов основной и контрольной групп статистически значимых различий выявлено не было. Применение интраоперационной ФДТ не оказывало отрицательного влияния на течение послеоперационного периода. В исследуемой группе частота послеоперационных осложнений составила 21,8% (21 случай), в контрольной — 37,5% (18 случаев), ($p > 0,05$). Послеоперационная летальность составляла 5 (6,3%) случаев в основной группе «с ИО ФДТ» и 3 (6,2%) в контрольной «без ИО ФДТ», ($p > 0,05$).

Отдаленные результаты были изучены у пациентов ($n = 136$) — исследуемой и контрольной

групп, исключая случаи послеоперационной летальности.

Сравнительный анализ выживаемости выявил, что в контрольной группе «без ИО ФДТ» 5-летняя выживаемость 8,9%. Медиана выживаемости была равна $13,2 \pm 1,5$ месяца. В исследуемой группе пациентов, которым было проведено хирургическое лечение на основании предложенного подхода с применением ИО ФДТ, отмечен 5-летний показатель выживаемости 16,5%. Медиана выживаемости была равна $21,0 \pm 6,3$ месяца ($p < 0,05$).

Отмечено увеличение безрецидивной выживаемости в группе пациентов РПЖ I–III стадии, которым выполнялась ИО ФДТ по сравнению с контрольной группой: 5-летняя 10,3 vs 4,4% соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости в исследуемой группе, пациентам которой выполнялась ИО ФДТ, составляла 15,0 месяцев, в группе «без ИО ФДТ» — 11,0 месяцев ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, проведенный комплекс исследований показал, что комбинированное лечение с применением интраоперационной фотодинамической диагностики и терапии способствует снижению частоты местных рецидивов опухоли, увеличению общей выживаемости больных, перенесших хирургическое лечение РПЖ по представленной методике.

ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная фотодиагностика и ФДТ позволяют повысить абластичность хирургического лечения благодаря избирательному цитотоксическому влиянию путем индукции апоптоза опухолевых клеток «под лучом», не затрагивая здоровые ткани.
2. Методика интраоперационной флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии позволяет интраоперационно осуществлять поиск метастатических, опухолевых поражений в ложе удаленной карциномы и в зоне лимфодиссекции, что было подтверждено гистологически.
3. Применение интраоперационной ФДТ не оказывает отрицательного влияния на течение послеоперационного периода. В основной группе («с ИО ФДТ») частота послеоперационных осложнений составила 21,8% (21 случай), в контрольной 37,5% (18 случаев) и была сопоставима в сравниваемых группах.
4. Сравнение общей выживаемости выявило достоверное увеличение медианы с 13,2 месяцев

до 21,0 месяца и 5-летней выживаемости у пациентов в основной группе («с ИО ФДТ») до 16,5%, по сравнению с контрольной — 8,9%. Отмечен рост медианы безрецидивной выживаемости в основной группе до 15,0 месяцев в сравнении с 11,0 месяцами в контрольной.

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 patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герман С.В., Бобровницкий И.П., Балакаева А.В. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(8):525–530. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-8-525-530.
2. Райн В.Ю., Чернов А.А., Заботкин С.О. Выживаемость при протоковой аденокарциноме головки под-

желудочной железы после панкреатодуоденальной резекции. Медицинская наука и образование Урала. 2020;21(4(104)):127–130. DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-4-127-130.

3. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена, МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. М.; 2022.
4. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы. МКБ 10: C25. Год утверждения (частота пересмотра): 2024 (пересмотр каждые 3 года).
5. Гельфонд М.Л., Рогачев М.В. Фотодинамическая терапия в онкологической практике. СПб.; 2019.
6. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

REFERENCES

1. German S.V., Bobrovnikitskiy I.P., Balakayeva A.V. Analysis of the incidence of malignant neoplasms of the digestive organs. RMZH. Meditsinskoye obozreniye. 2021;5(8):525–530. DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-8-525-530. (In Russian).
2. Rayn V.Yu., Chernov A.A., Zabolkin S.O. Survival of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head after pancreaticoduodenectomy. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2020;21(4(104)):127–130. DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-4-127-130. (In Russian).
3. Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (incidence and mortality). MNIOI im. P.A. Gertsena, MNIOI im. P.A. Gertsena-filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii. Moscow; 2022. (In Russian).
4. Klinicheskiye rekomendatsii. Pancreatic cancer. MKB 10: C25. God utverzhdeniya (chastota peresmotra): 2024 (peresmotr kazhdye 3 goda). (In Russian).
5. Gel’fond M.L., Rogachev M.V. Photodynamic therapy in oncological practice. Saint Petersburg; 2019. (In Russian).
6. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.