

На правах рукописи



ДРОЗД УЛЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РОЛЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В
КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПИЩЕВОДА**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Павелец Константин Вадимович**Официальные оппоненты:**

Акопов Андрей Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины.

Синенченко Георгий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры общей хирургии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Защита диссертации состоится « » 2021 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра: <https://rrcrst.ru/dissertacionnyij-socket/dissertacionnyie-issledovaniya>

Автореферат разослан « » 2021г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Генералов Михаил Игоревич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С 2009 по 2019 гг. заболеваемость населения в России злокачественными новообразованиями (ЗНО) пищевода увеличилась на 21,4%. В 2019г. показатель составил 9,8 случаев на 100 тыс. населения, при этом III стадия заболевания установлена у 32,9% пациентов, а IV стадия — у 30,2% пациентов. Около 60,0% пациентов после постановки диагноза умирает в течение первого года (Каприн А.Д. с соавт., 2020).

Злокачественные новообразования пищевода относятся к быстро прогрессирующим опухолям, у 50% пациентов к моменту постановки диагноза выявляются отдалённые метастазы, либо опухоль прорастает в прилежащие ткани (Кашин С.В. с соавт., 2009).

В российских клинических рекомендациях 2020г. и NCCN рекомендациях 2019г. при cTis-T1aN0M0 рекомендуется эндоскопическое лечение, а также возможно применение фотодинамической терапии при cTisN0M0. При cT1-2N0M0 (IB–IIA стадии) основным методом лечения является хирургический, при cT1-2N1-3M0 и cT3N0-3M0 (IIB–III стадии) рекомендуется комбинированное лечение — хирургическое в сочетании с химиолучевой терапией, при IV стадии применяют паллиативную химиотерапию или симптоматическую терапию (Трякин А.А. с соавт., 2020; Ajani J.A. et al., 2019; Malik S., 2018; Speicher P.J. et al., 2015). По данным статистики в России за 2019г. комбинированный метод лечения использовался у 49,9% пациентов с ЗНО пищевода, хирургический — у 43,2% пациентов, самостоятельная химиолучевая терапия выполнена у 5,7% пациентов, а только лучевая терапия у 1,2% пациентов (Каприн А.Д. с соавт., 2020).

Ряд авторов считает лучшим методом для лечения локализованной формы рака пищевода (РП) радикальную резекцию пищевода с двухзональной лимфодиссекцией (Дворецкий С.Ю., 2016; Woone J. et al., 2009). По данным разных авторов несостоятельность швов внутриплеврального пищеводно-желудочного анастомоза составляет от 0,7 до 14,3%, что повышает уровень послеоперационной летальности приблизительно в 2 раза (Дворецкий С.Ю., 2016; Прохоров А.В. с соавт., 2019).

Использование химиолучевой терапии на предоперационном этапе направлено на уменьшение размеров опухоли и воздействие на локальные и отдалённые метастазы, полный патоморфологический ответ опухоли встречается у 30% больных. Улучшение отдалённых результатов лечения больных РП за счёт неoadъювантной терапии достигается только в 10% случаев (Дворецкий С.Ю., 2016). Урманов У.Б. и соавт. отметили прогрессирование опухолевого процесса в $9,1 \pm 6,4$ % случаев после химиотерапии (ХТ) (Урманов У.Б. с соавт., 2019). Следует помнить, что при проведении неoadъювантной ХТ возникают побочные эффекты - гематологическая токсичность (45–50%), нефротоксичность (22,2%), аллергическая

реакция (44,4%) (Афанасьев С.Г. с соавт., 2018; Рудык Ю.В. с соавт., 2013). Существует ряд противопоказаний к химиотерапии и химиолучевой терапии, вследствие которых больным не доступны такие методы лечения, следовательно, вопрос что делать с данной группой пациентов остаётся открытым.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — это минимально инвазивная терапевтическая процедура, которая оказывает цитотоксическое действие избирательно на опухолевые клетки и не оказывает общего токсического воздействия на организм. ФДТ успешно применяется в России в различных областях медицины (гинекологии, урологии, дерматологии и т.д.), а также используется на ранних стадиях ЗНО пищевода и при их паллиативном лечении. (Филоненко Е.В. и соавт., 2016; Филоненко Е.В. и соавт. 2017; Chilakamarthi U., 2017). ФДТ может быть использована в сочетании с хирургическим методом в качестве интраоперационной и адъювантной терапии (Прохоров А.В. и соавт., 2019; Chilakamarthi U., 2017). Современные цели и задачи в лечении рака пищевода требуют поиска новых решений, которые может предложить фотодинамическая терапия.

Следовательно, актуальность темы данного исследования обусловлена поиском более эффективного метода лечения больных злокачественными новообразованиями пищевода, который снизит частоту местных рецидивов и отдалённого метастазирования, а также количество послеоперационных осложнений, соответственно улучшит качество и увеличит продолжительность жизни пациентов с данным заболеванием.

Степень разработанности темы

В 65-75% случаев установлен диагноз рак пищевода уже на III-IV стадии, в 32% – на I-II стадии. На сегодняшний день существуют клинические рекомендации, разработанные ассоциацией онкологов Российской Федерации (2020г.), рекомендации американской (NCCN guidelines, 2019г.) и европейской ассоциации онкологов (ESMO guidelines, 2016г.). В них сказано, что хирургическое вмешательство является основным методом лечения злокачественных новообразований пищевода, но наилучшие результаты достигаются при комбинированном лечении. При I-II стадиях (T1-3N0M0) рекомендовано хирургическое лечение. В случаях более распространённого процесса результаты хирургического лечения остаются неудовлетворительными, поэтому рекомендуется сочетание его с лекарственной и лучевой терапией (Трякин А. А., Бесова Н. С., Волков Н. М. и др., 2020. ; Ajani J. A., D'Amico Th. A. et al., 2019.; Lordick F., Mariette C. et al., 2016.). Химиотерапия может проводиться в предоперационном периоде при аденокарциноме пищевода, но малоэффективна при плоскоклеточном раке пищевода (Трякин А. А., Бесова Н. С., Волков Н. М. и др., 2020.). Предоперационная ХЛТ достоверно улучшает результаты лечения злокачественных новообразований пищевода, 5-летняя общая выживаемость

увеличилась до 47% (Dobeln G A, Klevebro F et al., 2019.; van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ et al., 2012.). Тем не менее в течение первого года после постановки диагноза умирает около 60% пациентов и нет единого мнения по лечению местнораспространённого рака пищевода, что говорит о том, что исследование данной темы ещё долго будет оставаться актуальным [Каприн А.Д, Старинский В.В., Шахзадова А.О. , 2020.; Урмонов У.Б., Добродеев С.Г., Афанасьев С.Г. и др. , 2019.].

Цель исследования

Улучшение отдалённых результатов хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями пищевода посредством применения интраоперационной фотодинамической терапии.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить методику интраоперационной фотодинамической терапии в хирургическое лечение больных раком пищевода.
2. Использовать в пластическом этапе оперативного вмешательства желудочный трансплантат с интраорганным межсосудистым анастомозированием основных сосудистых коллекторов желудка и доказать его надёжность.
3. Изучить влияние интраоперационной фотодинамической терапии на опухолевую и здоровую ткани.
4. Провести сравнительный анализ по результатам числа и характера послеоперационных осложнений при комбинированном лечении с использованием интраоперационной фотодинамической терапии и хирургическом лечении пациентов с карциномой пищевода.
5. Сравнить отдалённые результаты хирургического лечения и комбинированного с применением интраоперационной фотодинамической терапии у больных злокачественными новообразованиями пищевода.

Научная новизна

1. В рамках исследования использована интраоперационная фотодинамическая терапия в дополнение к хирургическому лечению больных злокачественными новообразованиями пищевода, что позволило увеличить продолжительность жизни пациентов с данной патологией в сравнении с только хирургическим лечением.
2. Впервые применён новый оригинальный способ оценки воздействия интраоперационной фотодинамической терапии на поражённые метастазами клетки лимфоузлов при злокачественных новообразованиях пищевода («Способ оценки лечебного эффекта фотодинамической терапии при железистых раках желудочно-кишечного тракта», патент на изобретение №2645242 от 19.02.2018г.). Выявлено значительное увеличение частоты встречаемости аномальных ядер опухолевых клеток в облучённых светом половинах лимфатических узлов по

сравнению с половинками, не подвергшимися воздействию света. При повышении показателя в два раза эффект оценивался как положительный, что является цитологическим подтверждением цитотоксического воздействия фотодинамической терапии на опухолевые клетки.

3. Использован метод ДНК-электрофореза для выявления апоптоза в лимфатических узлах. Констатировано, что в лимфатических узлах, поражённых метастазами, после интраоперационной фотодинамической терапии, достоверно чаще встречается апоптоз, в отличие от интактных лимфатических узлов и не подвергшихся воздействию света лимфатических узлов с метастазами.

4. В клинических условиях доказана эффективность интраоперационной фотодинамической терапии при комбинированном лечении злокачественных новообразований пищевода, проявляющаяся в усилении апоптоза и появлении атипичных ядер в поражённых метастазами лимфатических узлах после облучения.

5. Доказано отсутствие отрицательного воздействия интраоперационной фотодинамической терапии на здоровые ткани.

Научная и практическая значимость работы

Проанализированы и сопоставлены результаты хирургического и комбинированного (с применением интраоперационной фотодинамической терапии) лечения больных злокачественными новообразованиями пищевода. На основании полученных данных показано преимущество комбинированного лечения с применением интраоперационной фотодинамической терапии у больных злокачественными новообразованиями пищевода с IIIВ, IVА стадиями.

Продемонстрированы возможности интраоперационной фотодинамической терапии в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями пищевода с IIIВ, IVА стадиями, которые научно обоснованы не только путём непосредственной оценки воздействия фотодинамической терапии на опухолевые и здоровые ткани, а также основаны на анализе отдалённых результатов лечения.

Продемонстрированы преимущества использования методики формирования желудочного трансплантата с адекватным кровотоком.

Доказано избирательное воздействие интраоперационной фотодинамической терапии на опухолевые клетки, что выражается в появлении атипичных ядер и усилении апоптоза клеток.

Методология и методы исследования

Проведены ретроспективный и проспективный анализы данных историй болезней пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода с исключением пациентов с клинически установленной IVВ стадией с 2005 по 2017 гг. Для исследования было отобрано 102 пациента. В основную группу было включено 49 пациентов, получивших комбинированное лечение с применением

интраоперационной фотодинамической терапии; в контрольную — 53 пациента, лечившихся только хирургически. Пациентам выполнялась резекция пищевода с различными вариантами лимфодиссекции и пластикой желудочным трансплантатом. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия проводилась пациентам основной группы после завершения торакальной лимфодиссекции и резекции пищевода с опухолью. Также было изучено воздействие фотодинамической терапии на лимфатические узлы с метастазами и без них. В ходе исследования использованы клинико-лабораторные, инструментальные, а также аналитические и статистические методики.

Положения выносимые на защиту

1. Комбинированное лечение с применением интраоперационной фотодинамической терапии является эффективным методом лечения у больных с ШВ, IVA стадиями злокачественных новообразований пищевода, так как увеличивает медианы общей и безрецидивной выживаемости, а также снижает число местных рецидивов.

2. Использование желудочного трансплантата сформированного в соответствии с интраорганным межсосудистым анастомозированием основных сосудистых коллекторов желудка улучшает результаты лечения больных раком пищевода за счёт уменьшения количества хирургических осложнений и исключения несостоятельности эзофаго-гастро анастомоза.

3. Интраоперационная фотодинамическая терапия не влияет на число и характер послеоперационных осложнений.

4. Интраоперационная фотодинамическая терапия вызывает цитотоксический эффект «под световым лучом» опухолевых клеток, но при этом не воздействует на здоровые ткани.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выполненного исследования подтверждается достаточным количеством больных в основной группе — 49, в контрольной — 53, а также применением современных методов статистического анализа.

Основные материалы работы доложены: на VII Всероссийском конгрессе с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Москва, 2018 г.), на VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Ростов-на-Дону, 2017 г.), на 14 международной конференции по заболеваниям пищевода OESO (Швейцария, 2017г.), на заседании Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2016 г.), на конференции по новым технологиям в диагностике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта (Санкт-Петербург, 2016г.), на IV Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Санкт-Петербург, 2015 г.).

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них две в журналах, рецензируемых ВАК. Получен 1 патент на изобретение №2645242 от 19.02.2018г. «Способ оценки лечебного эффекта фотодинамической терапии при железистых раках желудочно-кишечного тракта».

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику на базе СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» и СПбГУ «Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова», а также в учебный процесс кафедры факультетской хирургии им. проф. А.А. Русанова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом специальности ВАК 14.00.00 — медицинские науки — 14.01.00 — клиническая медицина — 14.01.17 — хирургия, пункт 4.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 127 страницах, иллюстрирован 52 рисунками и 28 таблицами. Список использованной литературы включает 110 источников, из них 34 отечественных и 76 зарубежных авторов.

Личное участие автора

Участие автора выразилось в планировании и проведении исследования. Автор непосредственно участвовал в лечении и ведении пациентов со злокачественными новообразованиями пищевода комбинированным методом с применением интраоперационной фотодинамической терапии. Лично автором произведен сбор, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре факультетской хирургии им. проф. А.А.Русанова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клинической базой которой является СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», а также на базе СПбГУ «Клиника высоких медицинских технологий имени Н. И. Пирогова». Для исследования было отобрано 102 пациента, у которых верифицировали злокачественные новообразования

пищевода. В основную группу было включено 49 пациентов, получивших комбинированное лечение с применением интраоперационной фотодинамической терапии; в контрольную группу — 53 пациента, лечившихся только хирургически. Все пациенты, входившие в исследование, не получали химиотерапии, лучевой терапии или химиолучевой терапии.

В основной группе было 36 (74,5%) мужчин и 13 (26,5%) женщин, средний возраст составил $62,3 \pm 1,3$. В контрольной группе — 43 (81,1%) мужчины и 10 (18,9%) женщин, средний возраст — $65,5 \pm 1,5$.

Преимущественной гистологической формой в обеих группах был плоскоклеточный рак — 89 (87,3%) случаев, в 13 (12,7%) — аденокарцинома. Распределение по гистологической структуре опухолей в I группе приведено на рисунке 1, во II группе — на рисунке 2.

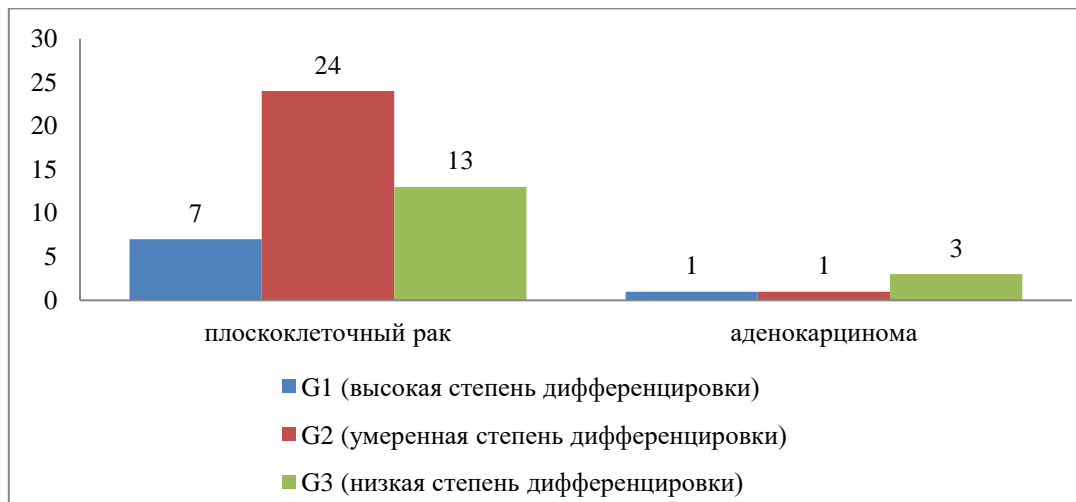


Рисунок 1 – Распределение пациентов в зависимости от гистологической структуры опухоли в I группе (n=49)

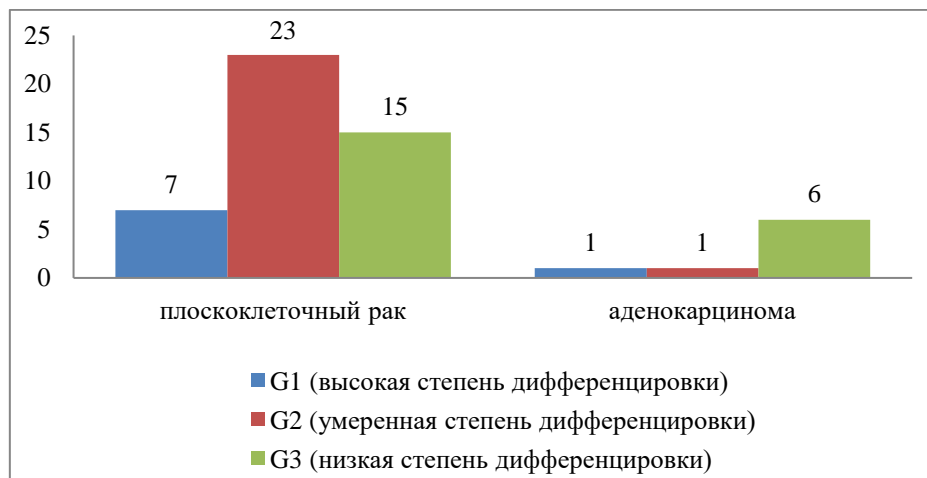


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от гистологической структуры опухоли во II группе (n=53)

На рисунке 3 видно, что в I группе опухоль локализовалась в абдоминальном отделе пищевода в 5 (10,2%) случаях, поражение нижнегрудного отдела — 15(30,6%), среднегрудного отдела — 29 (59,2%), в 2 (4,1%) случаях отмечалось сочетанное поражение нескольких отделов пищевода. Во II группе в 6 (11,3%) случаях опухоль локализовалась в абдоминальном отделе пищевода, в 17 (32,1%) — в нижнегрудном, в 29 (54,7%) — в среднегрудном и в 1 (1,9%) — в верхнегрудном отделе пищевода. Также во II группе отмечалось сочетанное поражение нескольких отделов пищевода в 3 (5,7%) случаях.

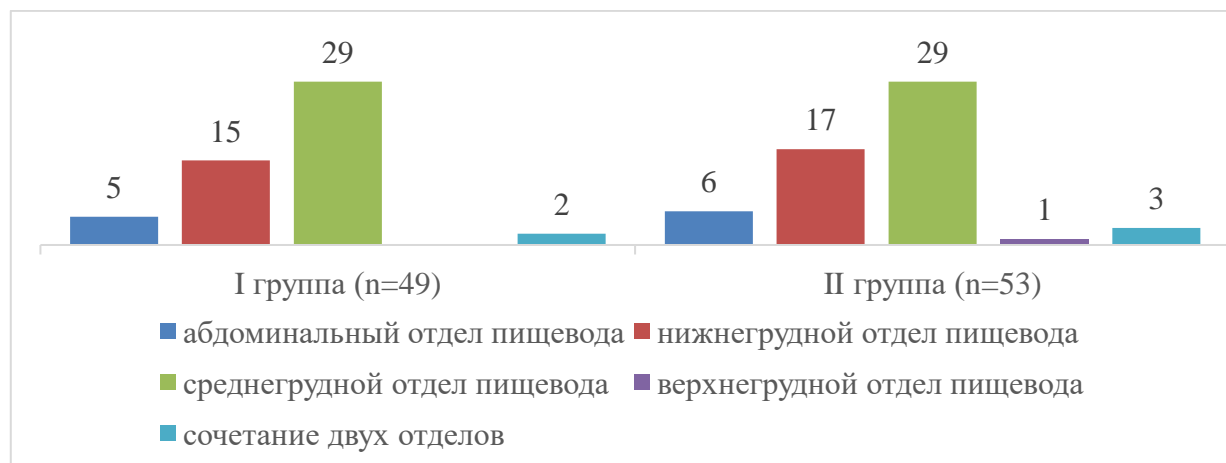


Рисунок 3 – Распределение пациентов по локализации опухоли в пищеводе в группах

Протяжённость опухоли по пищеводу более 5 см составила свыше 80% всех случаев. В I группе у 4 (8,2%) пациентов протяжённость опухоли превышала 10 см, во II группе — у 7 (13,2%). Более подробное распределение по протяжённости опухоли по пищеводу в группах представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по протяжённости опухоли в группах

Протяжённость опухоли (см)	Группа I (n=49)	Группа II (n=53)	Всего в группах (n=102)
До 5	11 (22,4%)	9 (17%)	20 (19,6%)
От 5 до 10	34 (69,4%)	37 (69,8%)	71 (69,6%)
Более 10	4 (8,2%)	7 (13,2%)	11 (10,8%)

По полу, возрасту, гистологическому строению опухоли группы больных были сопоставимы ($p > 0,05$).

После проведения послеоперационного патоморфологического исследования было проведено окончательное стадирование по классификации pTNM от 2017 г., принятой на VIII съезде Американского общества онкологов (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение больных раком пищевода по стадиям заболевания в группах (pTNM 8-й пересмотр, 2017 г.)

Стадия	Группа I (n=49)	Группа II (n=53)
IB	3 (6,1%)	1 (1,9%)
IIA	-	4 (7,5%)
IIB	6 (12,2%)	2 (3,8%)
IIIA	4 (8,2%)	2 (3,8%)
IIIB	20 (40,8%)	29 (54,7%)
IVA	16 (32,7%)	15 (28,3%)

Хирургическое лечение больных раком пищевода

Всем больным (n=102), включённым в исследование, выполнялось оперативное лечение по поводу злокачественных опухолей пищевода, а именно резекция пищевода с различными вариантами лимфодиссекции (рисунок 4).

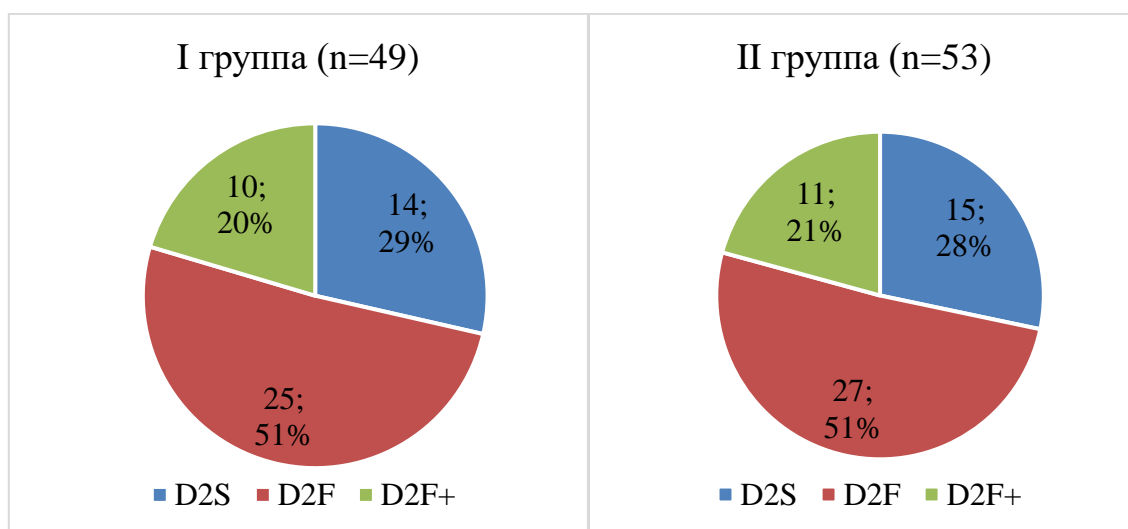


Рисунок 4 – Распределение пациентов в зависимости от варианта лимфодиссекции

Желудочный трансплантат формировался с учётом интраорганный межсосудистого анастомозирования основных сосудистых коллекторов желудка (рисунки 5,6). Методика из патента №SU 1777 835 A1 от 30.11.1992 г. «Способ пластики пищевода». Авторы: Мирошников Б.И., Лабазанов М.М., Павелец К.В.

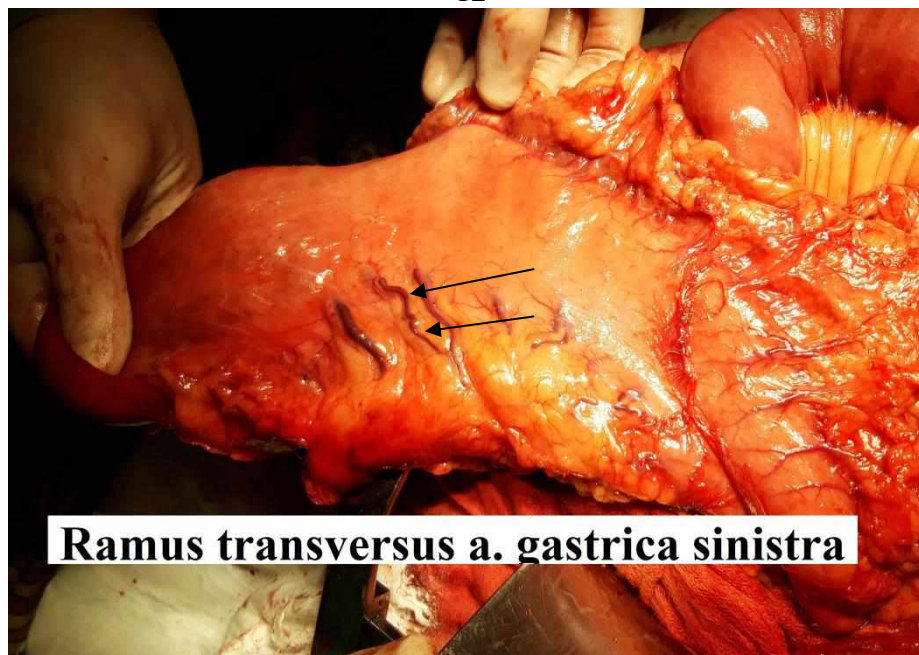


Рисунок 5 – Ramus transverses a.gastica sinistra (интраоперационное фото)

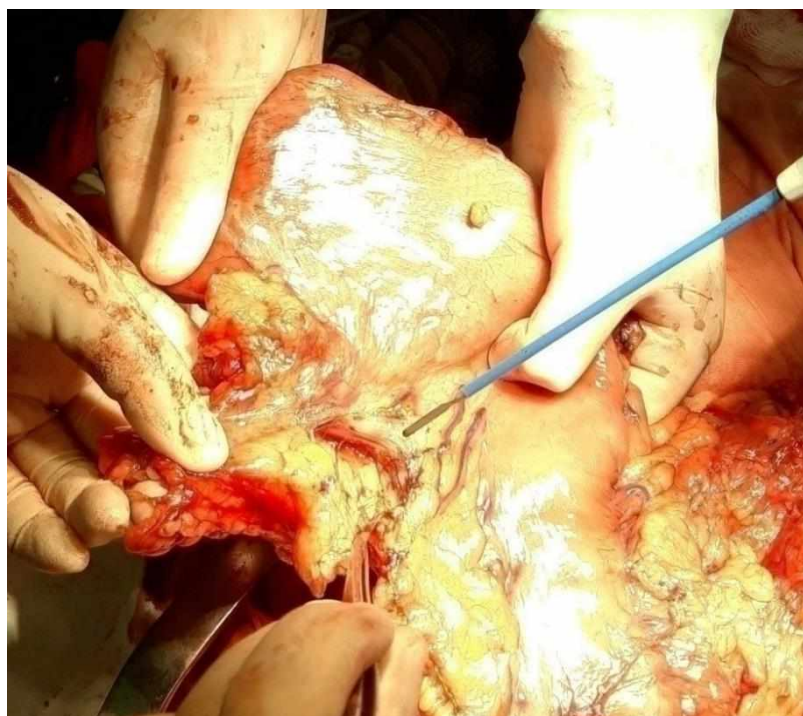


Рисунок 6 – Выделение сосудов передней стенки желудка (интраоперационное фото)

Резекция малой кривизны желудка выполнялась с применением полуавтоматического сшивающего аппарата следующим образом: первый и последующие аппаратные швы накладывались параллельно основному стволу поперечной ветви левой желудочной артерии и её интраорганной части до уровня интраорганного анастомозирования его с ветвями левой желудочно-сальниковой артерии; следующий аппаратный шов накладывался по направлению к верхнему краю дна желудка. Места стыков кассеты дополнительно ушивались. Танталовые

швы в обязательном порядке дополнительно вручную погружались серозно-мышечными узловыми швами. Окончательный вид трансплантата представлен на рисунке 7.

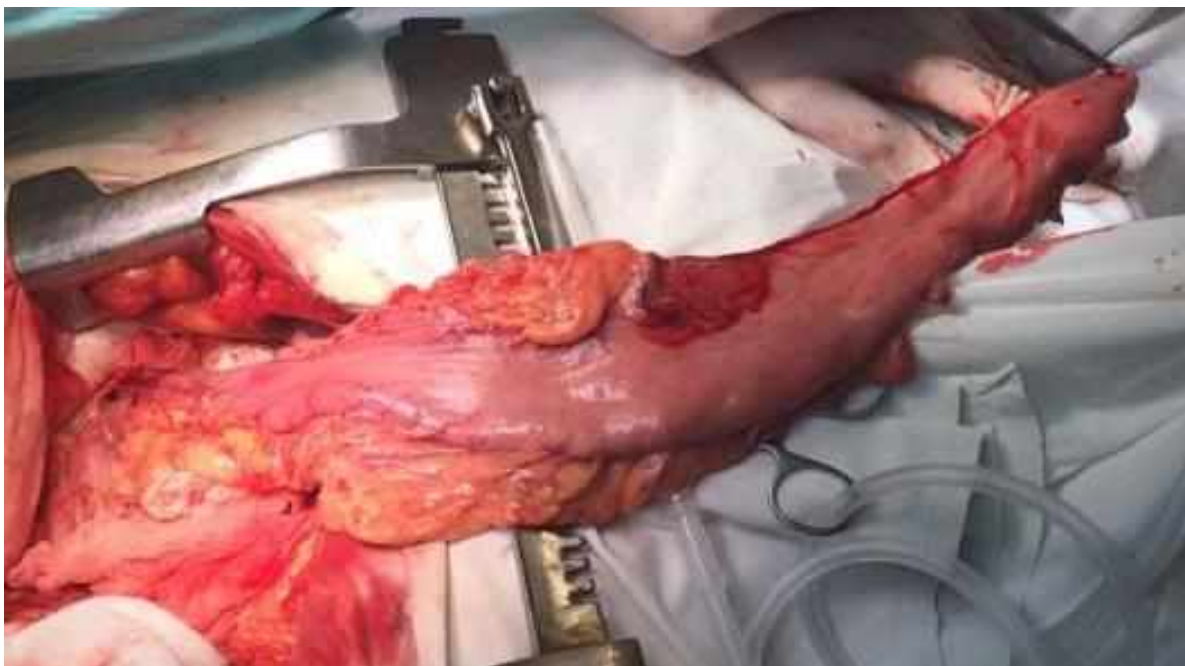


Рисунок 7 – Окончательный вид трансплантата (интраоперационное фото)

Комбинированное лечение больных раком пищевода

Интраоперационная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия были выполнены 49 пациентам, составившим основную группу. Этим пациентам перед началом операции, приблизительно за 3 часа до проведения флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии, внутривенно вводился фотосенсибилизатор (радахлорин или фотодитазин). Радахлорин вводился внутривенно капельно в дозировке 1,5 мг/кг массы тела, фотодитазин — в дозировке 1,0 мг/кг массы тела. Оба фотосенсибилизатора разводились 0,9% раствором NaCl, скорость введения составила 75–80 капель в минуту. После завершения торакальной лимфодиссекции и резекции пищевода с опухолью пациентам из основной группы проводилась флуоресцентная диагностика и ФДТ.

Для проведения флуоресцентной диагностики использовался «Флуовизор» с диодным источником света (длина волны 662 ± 3 нм) и TV-камерой. Камера «Флуовизора» позиционировалась на расстоянии 30–40 см над зоной выполненной лимфодиссекции таким образом, чтобы световое пятно (10 см) покрывало интересующую область, мощность оптического излучения $< 1,5$ Вт, плотность мощности $< 0,04$ Вт/см². Фотосенсибилизатор, находящийся в тканях, поражённых опухолью, после активации излучением начинал флуоресцировать. Данные считывались камерой и поступали на компьютер; на экране формировалась картинка, поделенная на 4 квадрата. Интенсивность флуоресценции здоровых

тканей составляет 0,1–0,4 условных единиц, а средняя интенсивность флуоресценции тканей, содержащих опухолевые клетки $0.75 \pm 0,15$ условных единиц. Флуоресценции в виде красного, оранжевого и жёлтого очагов указывают на наличие опухолевой ткани.

Во время интраоперационной флуоресцентной диагностики в 3 (6,1%) случаях было отмечено свечение края резекции пищевода, после этого выполнялась ререзекция пищевода. Расширение объема лимфодиссекции после проведения сеанса флуоресцентной диагностики потребовалось в 4 (8,2%) случаях (абдоминальной — 2, торакальной — 2). У всех пациентов наличие опухолевого поражения было подтверждено срочным гистологическим исследованием.

Для проведения интраоперационной фотодинамической терапии использовался аппарат «Фара-2» фирмы «Аткус». Основные характеристики аппарата: монохромный красный свет с длиной волны 662 нм, площадь засвечивания на выходе излучателя — 27 см, мощность излучения ~ 8 Вт, время облучения по 20 мин, суммарная световая доза облучения торакальной и абдоминальных зон лимфодиссекций — 30 ± 6 Дж/см². Плотность мощности на облучаемой поверхности составляла 20–30 мВт/см². Светодиодный излучатель позиционировался таким образом, чтобы область засвечивания захватывала всю необходимую зону (20–25 см от ткани) (рисунок 8).



Рисунок 8 – Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии зоны абдоминальной лимфодиссекции (интраоперационное фото)

Методика взятия материала для исследования воздействия фотодинамической терапии на опухолевые и неизменённые ткани

С целью изучения воздействия фотодинамической терапии на поражённые опухолью лимфатические узлы, больным из основной группы с IV стадией по cTNM на этапе абдоминальной лимфодиссекции проводился сеанс флуоресцентной диагностики и выбирался лимфатический узел из зоны предстоящей лимфодиссекции для дальнейшего исследования. Наиболее часто это был

лимфатический узел общей печёночной артерии (8а) или чревного ствола (9). Выбранный для исследования лимфатический узел разделялся на две части. Одна половина лимфоузла извлекалась, далее выполнялась лимфодиссекция с сохранением оставшейся половины лимфоузла и проводился сеанс интраоперационной фотодинамической терапии по ранее указанной методике. Половина исследуемого лимфоузла (*in vivo*) удалялась через 60–90 минут. Полученный материал направлялся в лабораторию.

Результаты исследования воздействия фотодинамической терапии на лимфатические узлы зоны абдоминальной лимфодиссекции

Методом фенольной экстракции из клеточной суспензии половин лимфоузлов выделяли ДНК для определения апоптотической лестницы. Таким образом было изучено 40 лимфатических узлов (80 половин), в 23 (57,5%) из них цитопатологически выявлены метастазы рака, в 17 (42,5%) – метастазы рака отсутствовали. В таблице 3 представлено распределение лимфоузлов по признакам и наличию апоптоза.

Таблица 3 – Распределение облученных и необлученных частей лимфатических узлов по признакам поражения метастазами и наличию апоптоза (n=80)

Факторный признак (части лимфоузла)	Наличие апоптоза		Сумма
	Выявлен	Не выявлен	
Поражен МТС, после ИОФДТ	17 (73,9%)	6 (26,1%)	23
Поражен МТС, необлученный	3 (13%)	20 (87%)	23
Интактный (без МТС), после ИОФДТ	4 (23,5%)	13 (76,5%)	17
Интактный (без МТС), необлученный	2 (11,7%)	15 (88,3%)	17
Всего	20 (25%)	60 (75%)	80

При статистическом анализе полученных данных было выявлено, что в лимфоузлах поражённых метастазами после ИОФДТ достоверно чаще встречается апоптоз, в отличие от интактных лимфоузлов и лимфоузлов с метастазами, не подвергшихся облучению ($\chi^2=25.905$, $p<0,01$).

При цитологическом исследовании мазков-отпечатков были выявлены аномальные клетки («голые» ядра). «Голые» ядра имели чёткие ровные контуры, характер окрашивания и структура хроматина не отличались от ядер опухолевых клеток необлучённых лимфоузлов (рисунок 9).

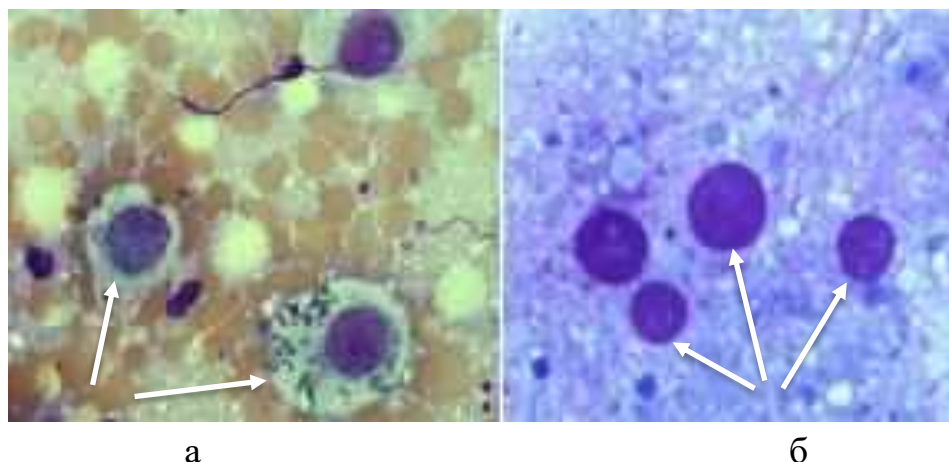


Рисунок 9 – Клетки аденокарциномы поджелудочной железы в лимфатическом узле 8а. Мазки-отпечатки, окрашивание азур-эозином по Романовскому, увеличение 1000х:

- а) опухолевые клетки в необлученной светом половине лимфатического узла;
- б) одиночные «голые» ядра в облученной светом половине лимфатического узла

Подсчёт частоты аномальных клеток (ядер) выражался в процентах (проводился осмотр 500-1000 опухолевых клеток) (Патент №2645242 от 19.02.2018г. «Способ оценки лечебного эффекта фотодинамической терапии при железистых раках желудочно-кишечного тракта». Павелец К.В., Дрозд У.А., Протченков М.А. и соавт.). При увеличении показателя в два раза в облучённой половине лимфоузла эффект ИОФДТ оценивался как положительный. Данные изменения в лимфатических узлах после ИОФДТ выявлены как при плоскоклеточном раке пищевода, так и при аденокарциноме пищевода.

При статистической оценке установлено, что частота встречаемости «голых» ядер в лимфоузлах после ИОФДТ была достоверно выше, чем в необлучённых лимфоузлах (U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, $p < 0,0001$). Появление «голых» ядер опухолевых клеток вследствие цитонекротических процессов «под лучом» при ИОФДТ является маркёром эффективности проведённой процедуры. Так же было отмечено, что ИОФДТ не влияет на интактные клетки.

Течение послеоперационного периода

В раннем послеоперационном периоде у 32 (31,4%) пациентов возникли осложнения. У 6 (12,2%) пациентов из основной группы и у 5 (9,4%) пациентов из контрольной возникли хирургические осложнения в раннем послеоперационном

периоде, при этом несостоятельность эзофагогастроанастомоза не возникла ни в одном случае. Повторные операции потребовались 2 (4,1%) пациентам из основной группы и 1 (1,9%) из контрольной, что было связано с абсцессом брюшной полости (1 (1%) случай) и кишечной непроходимостью (2 (2%) случая).

Нехирургические осложнения возникли у 13 (26,5%) пациентов из первой группы и у 8 (15,1%) - из второй. В основной группе в 10 (20,4%) случаях осложнения были связаны с послеоперационной пневмонией, в 4 (8,2%) — тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, в 5 (10,2%) — острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), в 1 (2%) — фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия. В контрольной группе в 6 (11,3%) случаях осложнения были связаны с послеоперационной пневмонией, в 1 (1,9%) — тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, в 4 (7,5%) — острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), в 1 (1,9%) — фибрилляция предсердий, наджелудочковая тахикардия.

По числу и характеру послеоперационных осложнений группы были сопоставимы (хирургические осложнения — $p=0,648$, нехирургические осложнения — $p=0,154$).

Отдалённые результаты лечения

Анализ отдалённых результатов был проведён у 77 (75,5%) из 102 больных, у 22 (21,6%) пациентов отдалённые результаты не оценивались в связи с малочисленностью групп (включая пациентов с аденокарциномой пищевода), также были исключены 3 (3%) пациента из-за послеоперационных осложнений, закончившихся летальным исходом.

Местный рецидив рака пищевода возник у 1 (2,9%) пациента из основной группы и у 8 (18,6%) пациентов из контрольной, что в 6 раз выше ($p=0,03$). Прогрессирование выявлено у 10 (29,4%) пациентов из основной группы, у 21 (48,8%) пациента из контрольной ($p=0,08$).

IIIВ стадия у больных плоскоклеточным раком пищевода была установлена в 19 (38,8%) случаях в основной группе и в 28 (52,8%) случаях в контрольной группе.

При сравнении отдалённых результатов применения комбинированного лечения (хирургическое лечение + ИОФДТ) больных злокачественными новообразованиями пищевода IIIВ стадии и только хирургического метода было отмечено, что продолжительность жизни в основной группе статистически достоверно выше (LogRank test, $p = 0,027$) (рисунок 10, таблица 4). Медиана общей выживаемости и медиана безрецидивной выживаемости также были статистически значимо выше в группе получивших ИОФДТ ($p<0,05$) (таблица 4).

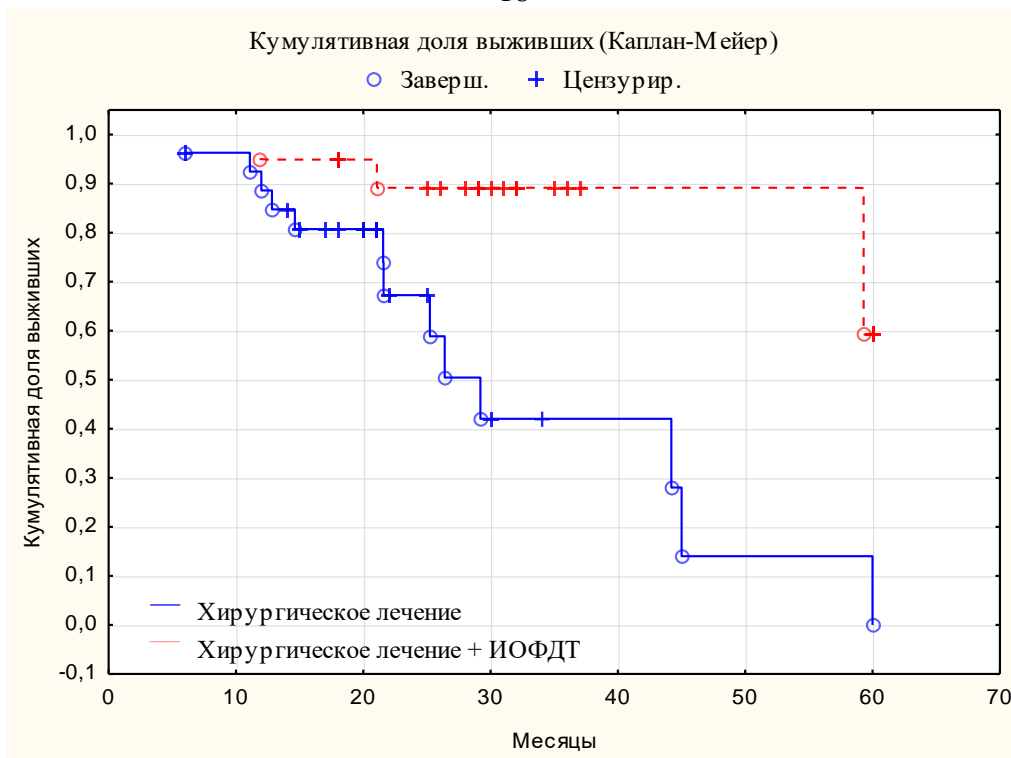


Рисунок 10 – Кумулятивная доля выживших больных злокачественными новообразованиями пищевода с IIIВ стадией после комбинированного и только хирургического лечения

Таблица 4 – Отдалённые результаты лечения больных злокачественными новообразованиями пищевода с IIIВ стадией заболевания в зависимости от метода лечения

Показатель	Хирургическое лечение + ИОФДТ (n=19)	Хирургическое лечение (n=28)
Медиана общей выживаемости, мес.	29,5 ± 3,4	21,0 ± 2,3
Медиана безрецидивной выживаемости, мес.	29,0 ± 3,3	18,0 ± 2,3
1-летняя выживаемость, чел., %	18 (94,7%)	26 (92,9%)
3-летняя выживаемость, чел., %	5 (26,3%)	3 (10,7%)

IVA стадия у больных плоскоклеточным раком пищевода была установлена в 15 (30,6%) случаях в основной группе и в 15 (28,3%) случаях в контрольной группе.

Продолжительность жизни больных злокачественными новообразованиями пищевода IVA стадии в основной группе (хирургическое лечение + ИОФДТ) была статистически достоверно выше, чем в группе только хирургического лечения злокачественных новообразований пищевода (LogRank test, $p=0,048$) (рисунок 11, таблица 5). Медиана общей выживаемости и медиана безрецидивной выживаемости

также были статистически значимо выше в группе получивших ИОФДТ ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 – Отдалённые результаты лечения больных злокачественными новообразованиями пищевода с IVA стадией заболевания в зависимости от метода лечения

Показатель	Хирургическое лечение + ИОФДТ (n=15)	Хирургическое лечение (n=15)
Медиана общей выживаемости, мес.	$28,0 \pm 4,1$	$16,0 \pm 2,0$
Медиана безрецидивной выживаемости, мес.	$15,0 \pm 3,4$	$11,0 \pm 1,6$
1-летняя выживаемость, чел., %	12 (80%)	13 (86,7%)
3-летняя выживаемость, чел., %	5 (33,3%)	Не достигнута

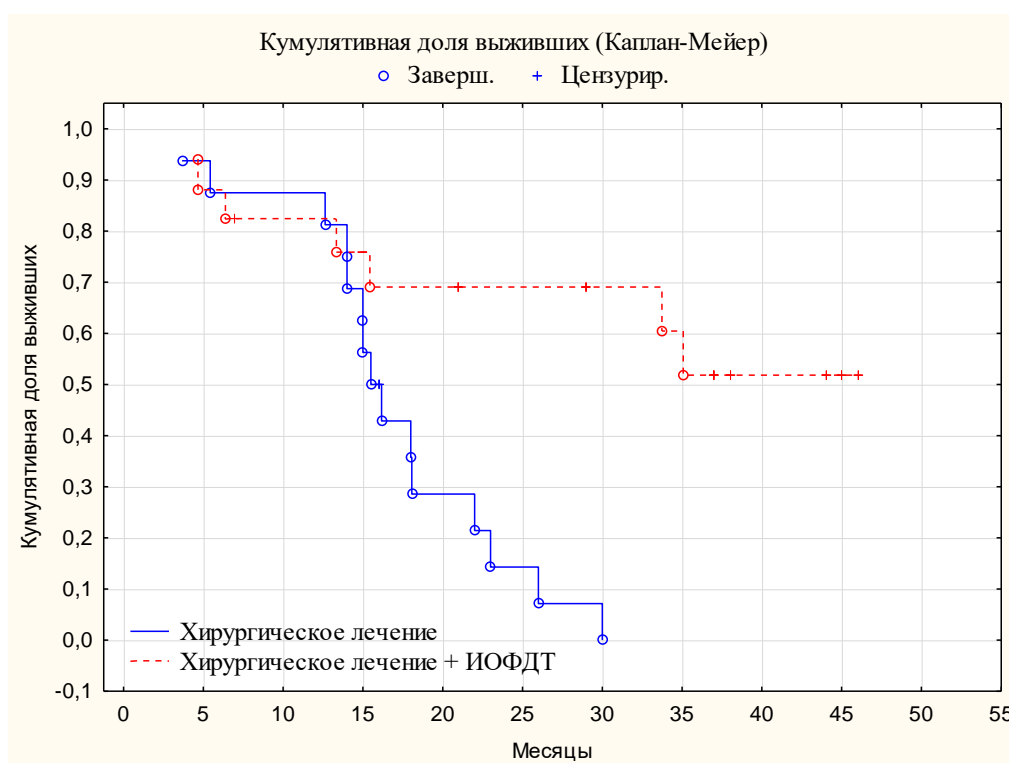


Рисунок 11 – Кумулятивная доля выживших больных злокачественными новообразованиями пищевода с IVA стадией после комбинированного и только хирургического лечения

При анализе медианы общей выживаемости больных злокачественными новообразованиями пищевода в зависимости от количества поражённых метастазами регионарных лимфатических узлов было отмечено, что при отсутствии

регионарных метастазов, а также при наличии метастазов более чем в 7 регионарных лимфатических узлах (N3) различий не было. При наличии регионарных метастазов (N1, N2) у пациентов из группы, где проводилась интраоперационная фотодинамическая терапия, медиана общей выживаемости была выше, чем в группе только хирургического лечения ($p < 0,05$) (при N1 — 32 мес. vs 19,2 мес.; при N2 — 28,0 мес. vs 18,1).

ВЫВОДЫ

1. Разработана методика интраоперационной фотодинамической терапии, которая успешно использована в хирургическом лечении больных злокачественными новообразованиями пищевода, что позволило достоверно уменьшить число местных рецидивов (2,9%) относительно контрольной группы — 18,6% ($p = 0,03$).

2. Использование методики формирования желудочного трансплантата с интраорганным межсосудистым анастомозированием основных сосудистых коллекторов желудка для эзофаго-гастро пластики улучшило ближайшие результаты лечения за счёт снижения количества хирургических осложнений (10,8%) и отсутствия несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза.

3. Интраоперационная фотодинамическая терапия вызывает цитотоксический эффект «под световым лучом» опухолевых клеток, но при этом не оказывает отрицательного влияния на здоровые ткани. В лимфатических узлах поражённых метастазами после интраоперационной фотодинамической терапии достоверно чаще встречается апоптоз и «голые» ядра, чем в необлучённых светом лимфатических узлах ($p < 0,01$).

4. Интраоперационная фотодинамическая терапия не влияет на число и характер послеоперационных осложнений. Хирургические осложнения возникли у 6 (12,2%) пациентов из основной группы и у 5 (9,4%) из контрольной ($p = 0,648$). Нехирургические осложнения — у 13 (26,5%) пациентов из основной группы и у 8 (15,1%) из контрольной ($p = 0,154$).

5. Трёхлетняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями пищевода III, IVA стадии при комбинированном лечении с применением интраоперационной фотодинамической терапии составляет 26,3% и 33,3% соответственно, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем при только хирургическом лечении — 10,7% и «не достигнута» соответственно. Медианы общей и безрецидивной выживаемости у больных с III, IVA стадиями рака пищевода в группе, получившей интраоперационную фотодинамическую терапию достоверно выше, чем при проведении только хирургического лечения ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед выполнением пластического этапа следует проводить флуоресцентную диагностику зон лимфодиссекций и резецированной опухоли аппаратом с диодным источником света (длина волны 662 ± 3 нм).

2. При выявлении очагов повышенного накопления фотосенсибилизатора в области края резекции пищевода или зоне лимфодиссекции необходимо увеличить объем оперативного вмешательства.

3. После этапа флуоресцентной диагностики следует проводить интраоперационную фотодинамическую терапию зон абдоминальной и торакальной лимфодиссекций для профилактики распространения микрометастазов.

4. Светодиодный излучатель рекомендуется позиционировать на расстоянии 20–25 см от ткани, таким образом чтобы захватить всю интересующую зону. Суммарная световая доза зон торакальной и абдоминальной лимфодиссекции — 30 ± 6 Дж/см².

5. При злокачественных новообразованиях внутригрудного и абдоминального отделов пищевода формирование желудочного трансплантата рекомендуется выполнять в соответствии с интраорганным межсосудистым анастомозированием основных сосудистых коллекторов желудка с последующим переходом на торакальный этап.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павелец К.В., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Савинов И.П., Витальева У.А., Русанов Д.С., Фёдорова П.С., Павелец М.К., Костина Ю.Д. Первый опыт применения интраоперационной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в абдоминальной хирургии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – спец. выпуск, 2015.– С. 69-70

2. Павелец К.В., Пастухова Н.К., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Савинов И.П., Витальева У.А., Русанов Д.С., Фёдорова П.С., Павелец М.К., Костина Ю.Д. Первые результаты применения местной фотодинамической терапии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Эфферентная терапия. – 2015. – Т. 21.– №5 – С. 39-41.

3. Павелец К.В., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Дрозд У.А., Савинов И.П., Русанов Д.С., Павелец М.К. Оценка результатов интраоперационной фотодинамической терапии в хирургии злокачественных новообразований пищевода // Материалы II петербургского онкологического форума «Белые ночи». – 2016. – С.416.

4. Павелец К.В., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Дрозд У.А., Русанов Д.С., Павелец М.К., Дысин А.П. Оценка эффективности интраоперационной

фотодинамической терапии в хирургии злокачественных новообразований пищевода // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – спец. выпуск, 2016.– С. 41-42

5. Кравцов В. Ю., Пироженко Е. С., Павелец К. В., Протченков М. А., Дрозд У. А. Цитологические эффекты в лимфатических узлах зоны абдоминальной лимфодиссекции после интраоперационной фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта // Biomedical photonics. – 2018. – Т.7. – №4. – С. 11-16.

6. Павелец К.В., Орёл В.И., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Дысин А.П., Дрозд У.А., Кузьмина Т.И., Костина Ю.Д., Павелец М.К., Русанов Д.С., Лацко Е.Ф. Изучение апоптоза в лимфоузлах зоны абдоминальной лимфодиссекции после интраоперационной фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2017. – Т.6. –№3– С. 39-44.

7. Кравцов В.Ю., Пироженко Е.С., Павелец К.В., Протченков М.А., Дрозд У.А. Цитологические проявления воздействия интраоперационной фотодинамической терапии на лимфатические узлы зоны абдоминальной лимфодиссекции при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта // Материалы VII всероссийского конгресса «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». – 2018. –Т.7. –№4– С. 38-39.

8. Павелец К.В., Кравцов В.Ю., Протченков М.А., Дрозд У.А., Русанов Д.С., Павелец М.К., Дысин А.П. Оценка эффективности интраоперационной фотодинамической терапии в хирургии злокачественных новообразований пищевода // Материалы IV съезда хирургов Юга России «Актуальные вопросы хирургии». – 2016. - С.70-71.

Патенты

1. Способ оценки лечебного эффекта фотодинамической терапии при железистых раках желудочно-кишечного тракта Дрозд У.А. и соавт. Патент на изобретение №2645242,19.02.2018г.