

СВЕЧКОВА

Анна Алексеевна

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА,
ОСЛОЖНЕННЫМ СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ
ОПУХОЛЕВЫМ СТЕНОЗОМ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Захаренко Александр Анатольевич**

Официальные оппоненты:

Израилов Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», руководитель отделения высокотехнологичной хирургии и хирургической эндоскопии (Москва)

Кащенко Виктор Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской хирургии (Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2026 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак желудка представляет собой глобальную проблему здравоохранения как злокачественное новообразование высокой агрессивности при своей гетерогенной природе и на протяжении многих лет остается пятым по распространенности и смертности злокачественным новообразованием в мире (Mamun, T.I. et al., 2024). Среди пациентов, поступающих в лечебные учреждения, у 40% наблюдается осложненное течение РЖ (Ma L. et al., 2023). Одной из наиболее часто встречающейся формой осложненного рака желудка является опухолевый стеноз, который диагностируется у 26% больных РЖ (Салимзянов К.И. и соавт., 2023). Ввиду отсутствия адекватного приема пищи, наряду с электролитным дисбалансом, возникающим в результате постоянной рвоты, медиана выживаемости в этой когорте пациентов без адекватного хирургического вмешательства составляет от 3 до 4 месяцев (Upchurch, E. et al., 2018). Проведение предоперационного лекарственного лечения у данной когорты пациентов является крайне сложной задачей, однако этот этап обеспечивает более высокие онкологические результаты (Smyth E.C. et al., 2020). До сих пор не представлены единые четкие рекомендации относительно показаний и видов лечения осложненных форм РЖ (Будурова М.Д. и соавт., 2019).

На сегодняшний день методика эндоскопического стентирования зоны опухолевого стеноза при РЖ является одной из ведущих минимально инвазивных технологий, однако имеет свои ограничения, среди которых особенно стоит выделить трудности при установке стента через опухолевый канал и его дислокация (Науек А.И.М. et al., 2026). Ряд авторов склоняется к выполнению первичного хирургического лечения в объеме резекции желудка пациентам со злокачественной обструкцией выходного отдела желудка (Izumi D. et al., 2022; Zeyara A. et al., 2022). Однако при местно-распространённых формах РЖ онкологические результаты после первичного хирургического лечения без системного лечения значимо хуже: 5-летняя выживаемость составила 36% в группе пациентов с периперационной ПХТ по сравнению с 23% у пациентов, получавших только хирургическое вмешательство (ОР, 0,75; 95% ДИ, 0,60-0,93; $p=0,009$) (Анохин А.Ю. и соавт., 2024; Tanaka T. et al., 2025), в связи с чем возникает необходимость исследования других методов воздействия на опухолевый стеноз, при которых возможно проведение полноценного курса периперационной полихимиотерапии (ПХТ).

Одним из перспективных методов воздействия на первичную опухоль в рамках как лечебного, так и симптоматического действия является фотодинамическая терапия (ФДТ) и её комбинированное применение с другими методами лечения при РЖ (Wang H. et al., 2022). При стандартных показателях облучения в качестве фотосенсибилизатора (ФС) используются различные препараты как зарубежного, так и российского производства, показавшие свою эффективность при аденокарциноме желудка: Радахлорин, Фотодитазин и другие. В настоящее время широкое распространение получило применение препарата Хлорин Е6. В отличие от остальных препаратов, производимых на территории РФ, разработана и стандартизирована технология производства Хлорина Е6 («Фоторан Е6») из борщевика Сосновского (Heracleum Sosnowskyi) (Пограцева Ю.А. и соавт., 2024). Однако данных о применении отечественного Хлорин Е6 при аденокарциноме желудка нет, при этом, согласно официальной инструкции к препарату, он рекомендован к применению при внутрипросветных опухолях, в том числе РЖ.

В настоящее время ни в зарубежной ни в отечественной литературе не представлено результатов клинических исследований, доказывающих эффективность комбинации ФДТ с ПХТ. При этом доклинические исследования показали преимущества ФДТ в сочетании с химиотерапией в лечении РЖ (Wang H. et al., 2022). Описаны единичные случаи успешного комбинированного лечения больных РЖ с опухолевым стенозом комбинацией ФДТ и химиотерапии (Wang B. et al., 2022; Zhu J. et al., 2024).

ФДТ представляется перспективным методом комбинированного лечения РЖ, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, за счет доказанной эффективности и безопасности, синергетическим действием с цитотоксическими препаратами, технической простотой процедуры. Таким образом, представляется актуальным оценить эффективность и безопасность применения различных терапевтических доз отечественного ФС Хлорин Е6 при ФДТ и комбинацию ФДТ с системным лекарственным лечением

на предоперационном этапе у пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что ФДТ в онкологической практике применяется в рамках радикального и симптоматического метода лечения опухолей различных локализаций более 30 лет, данные о ее использовании при РЖ весьма малочисленны, до конца не определена эффективность и показания ФДТ, в том числе в комбинации с ПХТ. В настоящее время отсутствуют четкие лечебно-диагностические алгоритмы лечения когорты пациентов с местнораспространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, которым первично показана системная цитостатическая терапия. Тем не менее, по имеющимся в литературе данным, можно предположить, что использование стратегии комбинированного лечения (ФДТ в комбинации со стандартной ПХТ) на неоадьювантном этапе способно улучшить нутритивный статус пациента, снизить нежелательные эффекты и осложнения химиотерапии, позволит полностью завершить предоперационный этап лечения и, как следствие, улучшить онкологические результаты у пациентов с местнораспространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Цель исследования

Улучшить результаты неоадьювантного лечения больных местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, путем разработки и применения лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения, включающего эндоскопическую ФДТ с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в сочетании с полихимиотерапией.

Задачи исследования

1. В экспериментальном исследовании на модели недифференцированной аденокарциномы лабораторных крыс определить оптимальную терапевтическую дозу фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в пределах терапевтического окна.
2. Изучить эффективность и безопасность минимальной и максимальной терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у больных раком желудка в пилотном клиническом исследовании.
3. Разработать и апробировать лечебно-диагностический алгоритм комбинированного неоадьювантного лечения, включающего 4 цикла НАПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе 1,0 мг/кг, на когорте пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.
4. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности предложенного лечебно-диагностического алгоритма со стандартным лечением в клиническом исследовании на когорте пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом

Научная новизна

В экспериментальном и пилотном клиническом исследовании проведено объективное сравнение применения минимальной и максимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6, активно используемого в настоящий момент в клинической практике. Показана эффективность и безопасность применения минимальной терапевтической дозы Хлорин Е6 для ФДТ на модели недифференцированной аденокарциномы в экспериментальном исследовании, а также в пилотном клиническом исследовании в рамках симптоматического лечения зоны опухолевого стеноза желудка.

Предложен и апробирован лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на этапе предоперационного лечения. Продемонстрировано, что данный алгоритм показал свое преимущество над стандартным лечением по показателям эффективности и безопасности лечения данной когорты пациентов в сравнительном клиническом исследовании.

Теоретическая и практическая значимость

Изучение эффективности и безопасности применения терапевтических доз отечественного ФС Хлорин Е6 в лечении аденокарцином позволяет оптимизировать проведение процедуры ФДТ за счет уменьшения возникновения нежелательных явлений

и экономических затрат, сохраняя эффективность лечения. Эти данные послужат фундаментом для будущих исследований, которые будут сосредоточены на применении Хлорин Е6 в терапии внутрипросветных опухолей железистого эпителия в рамках симптоматического и лечебного действия. Применение предложенного лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения местно-распространенного РЖ, включающего рентгеноскопическое исследование с суспензией бариевой взвеси, 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с ФС Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела больного, будет способствовать усовершенствованию рекомендаций по лечению пациентов данной когорты на предоперационном этапе за счет улучшения непосредственных и отдаленных онкологических результатов лечения и качества жизни пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины в дизайне экспериментального исследования на модели 40 крыс стока Wistar, одноцентрового пилотного рандомизированного клинического исследования на 20 пациентах, одноцентрового проспективно-ретроспективного сравнительного клинического исследования на 84 пациентах. В исследовании использовались экспериментальные, клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Объект исследования первой части работы – лабораторные крысы, привитые подкожно в область бедра недифференцированной аденокарциномой; второй и третьей частей – пациенты с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Предмет исследования первой части – показатели эффективности и безопасности максимальной и минимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6 в экспериментальном исследовании; второй части – показатели эффективности и безопасности максимальной и минимальной терапевтических доз ФС Хлорин Е6 в пилотном клиническом исследовании; третьей части – показатели эффективности и безопасности комбинированного лечения (ФДТ в комбинации с неоадьювантной ПХТ) пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом в сравнительном клиническом исследовании. В работе применены современные методы статистического анализа, что позволяет считать полученные данные убедительными и достоверными.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, протокол № 10/2022 от 21 октября 2022 г.

Положения, выносимые на защиту

1. В экспериментальном исследовании на модели недифференцированной аденокарциномы лабораторных крыс доказано, что применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе при проведении ФДТ имеет лучшую эффективность по клиническому ответу, сопоставимый патоморфологический регресс и сопоставимые показатели токсичности по сравнению с максимальной терапевтической дозой.

2. Применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в дозе 1,0 мг/кг при эндоскопической ФДТ опухолевого стеноза у больных раком желудка сравнимо по эффективности и более безопасно, чем использование в дозе 2,5 мг/кг.

3. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм при местно-распространенном раке желудка, осложненном субкомпенсированным опухолевым стенозом, включает выполнение рентгеноскопического исследования с суспензией бариевой взвеси и проведение комбинированного лечения: 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг.

4. Комбинированный подход на этапе предоперационного лечения местнораспространенного РЖ, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, показал большую эффективность по сравнению со стандартным лечением при сопоставимой токсичности.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов работы подтверждается репрезентативным объемом выборки (84 человека), определенным автором до начала исследования, высоким методическим уровнем работы, воспроизводимостью результатов и применением методов статистического анализа с использованием SPSS версии 23.0. Основные выводы и результаты были обсуждены

на научном заседании проблемной комиссии № 1 «Онкология и регенеративная медицина (с секциями гематологии и химиотерапии, радиологии)» ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России в 2024 и 2025 гг. Результаты проведенного исследования представлены и обсуждены на следующих конференциях:

1. Доклад «Комбинированное неоадьювантное лечение стенозирующего рака желудка – предварительные результаты одноцентрового клинического исследования», научно-практическая конференция «Актуальные вопросы клинической хирургии, онкологии и военной медицины» (20 октября 2023 г., Санкт-Петербург).

2. Доклад «Комбинированное лечение рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом», «Научно-практическая конференция, посвященная 120-летию первой онкологической клиники России» (1-2 декабря 2023 г., Москва).

3. Доклад «Новости абдоминальной онкологии», научно-практическая конференция «Онкология от А до Я» (декабрь 2023 г., Санкт-Петербург).

4. Доклад «Комбинированное лечение пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом», XI Петербургский Международный онкологический форум «Белые ночи – 2025», сессия молодых ученых (2-5 июля 2025 г., Санкт-Петербург).

Внедрение результатов

Результаты исследования отражены в научных статьях, внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе Онкологического отделения № 1, Онкологического отделения № 9 (химиотерапии) НИИ хирургии и неотложной медицины, кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ (Акт внедрения результатов НИР в практику учебной работы, № 645 от 11.02.25, акт внедрения о результатов НИР в практику лечебной работы от 11.02.25, акт о внедрении результатов НИР в практику научной работы № 646 от 11.02.25).

Публикации

По теме исследования опубликовано 6 научных работ, все 6 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом» (№ 2828409 С1, Россия, А61N 5/06 (2024.08); А61K 6/66 (2024.08); А61K 41/17 (2024.08); А61P 35/00 (2024.08); заявка 2023124307 от 21.09.2023, опубликовано 11.10.2024 бюллетень № 29).

Личное участие автора в исследовании

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. На этапе планирования автор принимал участие в определении темы исследования, ее целей, задач, разработке дизайна исследования. Следующим этапом, проведенным соискателем лично, стал анализ отечественной и зарубежной научной литературы для изучения актуальности проводимого исследования. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментального, пилотного и сравнительного клинического исследования исследованиях. Автор принимал непосредственное участие в обследовании и лечении пациентов, в том числе в хирургических вмешательствах. На основании данных, полученных в ходе обследования и лечения пациентов, сформирована база данных при помощи Microsoft Excel. Личный вклад автора также заключается в анализе, обобщении и интерпретации полученных статистических данных, подготовке основных научных публикаций и апробации результатов исследования диссертационной работы на всероссийских научно-практических мероприятиях. Также автор лично организовал всестороннее обсуждение результатов исследования, что позволило сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации. втором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования и получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом» (№ 2828409 С1, Россия, А61N 5/06 (2024.08); А61K 6/66 (2024.08); А61K 41/17 (2024.08); А61P 35/00 (2024.08); заявка 2023124307 от 21.09.2023, опубликовано 11.10.2024 бюллетень № 29).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Комбинированное лечение пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом», ее научные положения, результаты и выводы соответствуют п. 5, 7, 9 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего в себя 74 библиографических источников (25 отечественных и 49 зарубежных авторов). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, 36 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели

недифференцированной аденокарциномы

Дизайн экспериментального исследования

Экспериментальное исследование включало в себя 3 этапа (рисунок 1).



Рисунок 1– Дизайн экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы

В исследование включено 40 самок крыс стока Wistar (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»), весом 250+/-50 грамм. Экспериментальное исследование одобрено комиссией по содержанию и использованию животных ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (протокол № 100_ON2_102022/25-32 от 17.10.2022). Все животные, введенные в эксперимент, были распределены на 3 группы: группа с максимальной дозировкой (2,5 мг/кг) Хлорин Е6 (N=13), группа с минимальной дозировкой (1 мг/кг) Хлорин Е6 (N= 13), группа контроля (без введения ФС) (N=14).

Первичная конечная точка экспериментального исследования – степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям Mandard Tumor Regression Grade (TRG). Вторичные конечные точки: объем опухолевого узла в динамике, объем некроза в опухолевом узле, коэффициент роста/регрессии опухоли, интенсивность флюоресценции, индекс контрастности, общая выживаемость, оценка токсичности различных доз ФС (гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность).

Методика перевивки опухолевой взвеси

Опухолевый штамм гистологически представлена недифференцированной аденокарциномой, предоставлена из коллекции опухолевых штаммов отделом доклинических и клинический исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Приготовлена 10% опухолевая взвесь, в которой подсчитано количество клеток. Каждому животному трансплантировалось 1×10^6 клеток (0,1 мл опухолевой суспензии) с внешней стороны в область бедра животного подкожно. Через 7 дней после перевивки опухоли выполнено взвешивание всех животных, замеры размеров опухолевых узлов (рисунок 2). На 5-е сутки зарегистрирована смерть крысы из группы контроля, на 12-е сутки – крысы из исследуемой группы с максимальной дозой ФС. На 14-е сутки выполнено взвешивание крыс, замеры размеров опухолевых узлов. У 3 животных, по 1 из каждой группы, при контрольном осмотре перед процедурой опухоль не определяется – крысы из эксперимента исключены.

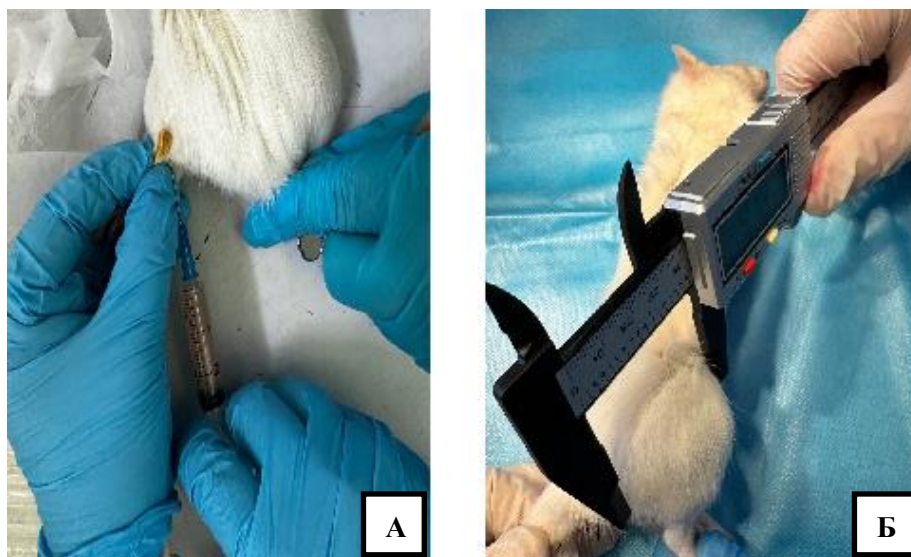


Рисунок 2 – Перевивка опухолевой взвеси (А) и замер диаметра опухолевого узла (Б)

Методика проведения фотодинамической терапии и оценки флуоресценции опухолевого узла

За 3 часа до процедуры ФДТ всем животным, кроме крыс группы контроля, был введен препарат Хлорин Е6 в дозе, предусмотренной для определенного животного. Перед введением препарата каждое животное взвешивали с целью расчета дозы ФС. В эксперименте доза препарата рассчитывалась, как 1 мг/кг для группы с минимальной дозой, 2,5 мг/кг для группы с максимальной дозой ФС. Дозы препарата пересчитывались по протоколу межвидового

переноса доз: 0,16 мг/кг для группы с минимальной дозой ФС и 0,4 мг/кг для группы с максимальной дозой ФС. Препарат вводился струйно медленно в хвостовую вену.

Перед процедурой ФДТ был выполнен расчет локальной дозы облучения для каждого животного в зависимости от объема опухолевого узла. Облучение проводили в период максимального индекса контрастности опухоль/здоровая ткань – через 3 часа после введения ФС. Для лазерного облучения использовали терапевтический полупроводниковый лазер «Лактус» на лазерном аппарате ЛАХТА-МИЛОН с длиной волны 662 нм с плотностью энергии лазерного облучения 150 Дж/см², плотностью мощности 0,21 Вт/см², примерное время облучения 2-5 мин.

На 3-е, 5-е, 7-е сутки после процедуры всех животных взвешивали, измеряли размеры опухолевых узлов. На 1-е и 3-е сутки послеоперационного периода было выведено по 3 животных из каждой группы, на 7-е сутки выведено по 2 животного из каждой группы. Оставшиеся животные умирали естественной смертью. 2 крысам из группы с минимальной дозой ФС была выполнена процедура эвтаназии на 21-е сутки послеоперационного периода.

Оценку флуоресценции опухоли выполняли при помощи флуовизора «Актус» с диапазоном длин волн оптического излучения, регистрируемых прибором от 700 до (800±3) нм через 30 мин после введения ФС. Прибор производит визуализацию и анализ пространственного распределения флуоресценции ФС в реальном времени. Время оценки распределения ФС составляет 3-5 мин, данные регистрируются на мониторе.

Методики оценки клинической эффективности и безопасности

Клиническая эффективность определенных доз ФС оценивалась по макроскопическим параметрам опухолевого узла, инструментальной оценке распределения и накопления ФС в опухолевом узле, патоморфологическим характеристикам аутопсийного материала (степень лечебного патоморфоза опухоли по шкале TRG, объем некроза в опухолевом узле), оценке общей выживаемости крыс. Оценка безопасности выполнялась по патоморфологическим характеристикам органов-мишеней (гепатотоксичность, кардиотоксичность, пневмотоксичность).

Пилотное исследование по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка у больных раком желудка

Дизайн пилотного исследования

Пилотное исследование включало в себя 4 этапа (рисунок 3).

Критерии включения/невключения/исключения

В исследование включено 20 пациентов старше 18 лет ECOG статус 0-2 с гистологически верифицированным потенциально-операбельным РЖ cT_≥2M0, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Критерии неключения: первично-множественный синхронный или метакронный рак, наличие абсолютных противопоказаний к проведению противоопухолевого лекарственного или оперативного лечения, опухолевое кровотечение в анамнезе. Критерии исключения: прогрессирование онкологического заболевания на этапе предоперационного лечения или выявленное интраоперационно.

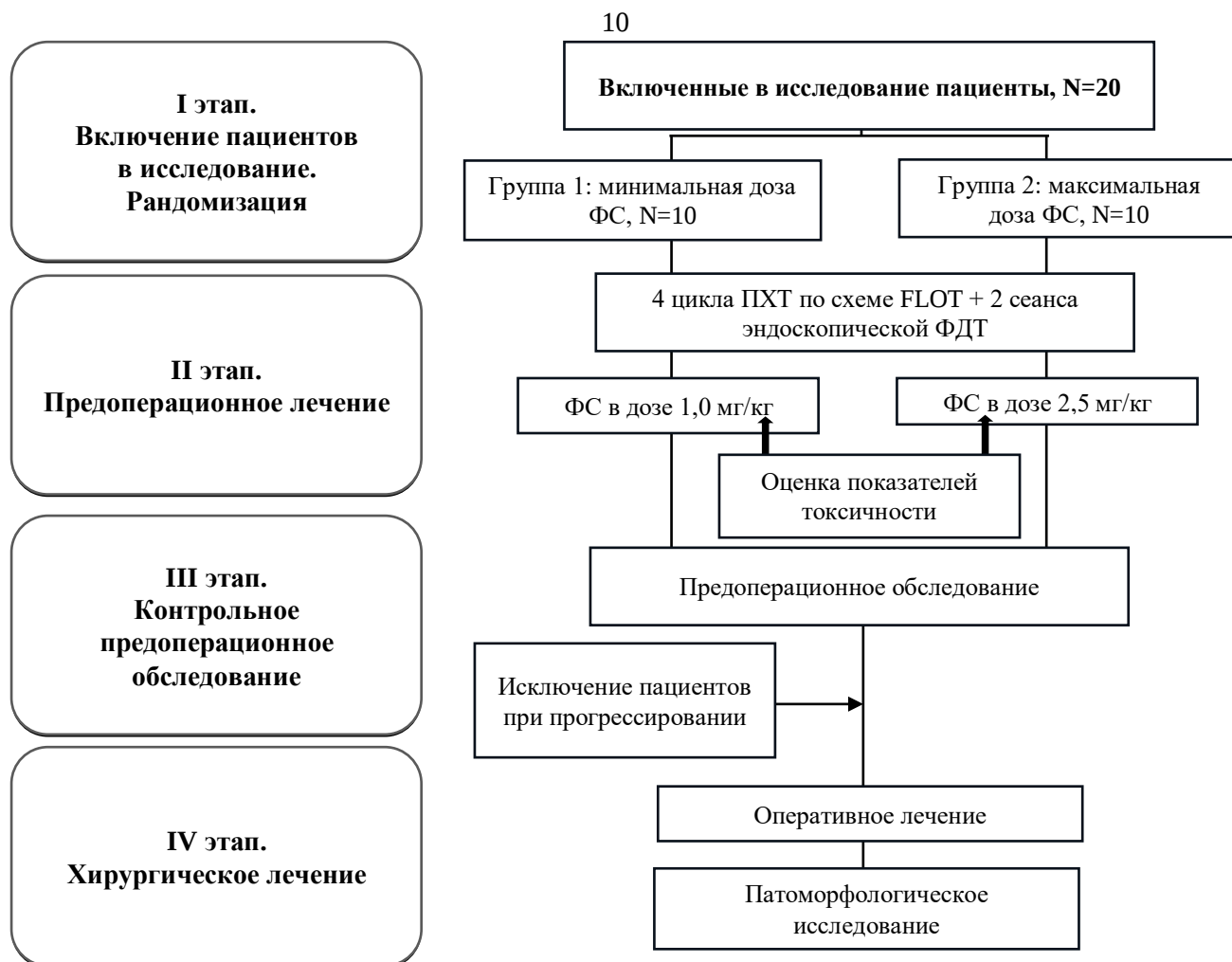


Рисунок 3 – Дизайн пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз ФС Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

Методика комплексного лечения пациентов

Пациенты были рандомизированы методом запечатанных конвертов в соотношении 1:1 на две группы: группа с минимальной и максимальной терапевтической дозой ФС. Ослепление пациентов и исследователей не предусмотрено. Пациентам обеих групп, согласно клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», проведено 4 цикла ПХТ по схеме FLOT (Фторурацил 2600 мг/м² (по 1300 мг/м² в сутки) 48-часовая инфузия в 1-2-й дни + оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день + кальция фолиат 200 мг/м² в 1-й день + доцетаксел 50 мг/м² в 1-й день; цикл 14 дней). Всем пациентам перед первым и третьим циклами лекарственной терапии за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполнялся сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка. В качестве ФС применялся отечественный препарат Хлорин Е6, который согласно официальной инструкции может использоваться в онкологической практике в дозе 1-2,5 мг/кг массы тела пациента. Доза препарата рассчитывалась с учетом веса пациента, который измерялся утром в день процедуры. Пациентам 1 группы препарат вводился в дозе 1 мг/кг веса, пациентам второй группы в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 3 ч после введения препарата проводился сеанс локального облучения опухоли с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН» (Россия) в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Длина волны лазерного облучения составляла 662 нм ±1% в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см² (рисунок 4). Объем опухоли рассчитывался на основании МСКТ, выполненной до начала лечения.

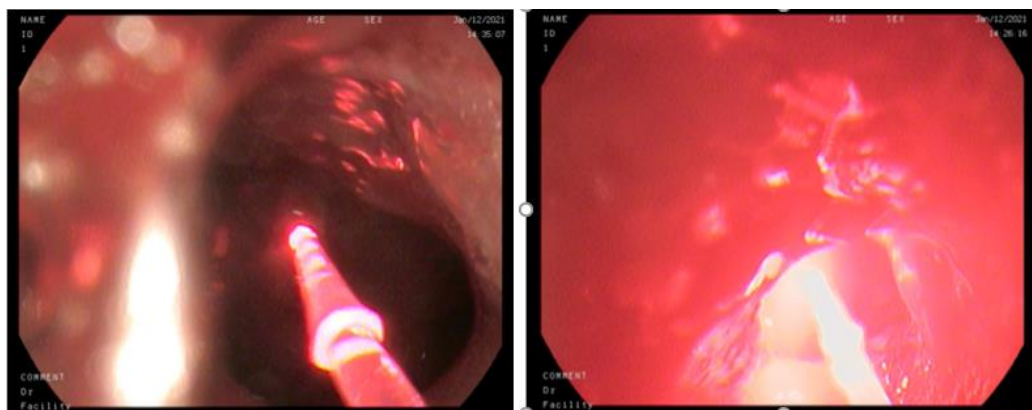


Рисунок 4 – Сеанс эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

После завершения предоперационного этапа лечения пациентам обеих групп выполнялись контрольные обследования с целью оценки противоопухолевого эффекта и формирования показаний к хирургическому этапу лечения. Рентгеноскопическое исследование желудка с пероральным введением сульфата бария так же выполнялось всем пациентам с целью оценки эвакуаторной функции желудка в динамике после лечения. Пациенты, у которых по результатам контрольных обследований было выявлено прогрессирование заболевания, из исследования исключались.

Методы оценки эффективности и безопасности различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6

К методам оценки эффективности применения максимальной и минимальной дозы ФС Хлорин Е6 относились:

1. Разница времени эвакуации суспензии сульфата бария из желудка в тонкую кишку до начала лечения и перед хирургическим этапом.
2. Степень регрессии опухоли по шкале TRG.
3. Наличие нутритивной недостаточности по данным опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002.
4. Процент больных, завершивших предоперационный этап лечения.
5. Ответ опухоли на лечение по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 1.1.

К методам оценки безопасности применения максимальной и минимальной дозы фотосенсибилизатора Хлорин Е6 относились:

1. Наличие симптомов системной фототоксичности.
2. Наличие офтальмологических побочных эффектов.
3. Наличие и степень выраженности болевого синдрома в первые сутки после процедуры фотодинамической терапии.

Общая характеристика пациентов пилотного исследования

В пилотное исследование включено 20 пациентов с гистологически верифицированным местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом. Проанализированы данные по всем пациентам, включенным в исследование (Intention to treat). Группы сопоставимы между собой по показателям пола (30% и 40% мужчин, $p=1,0$), возраста, общесоматического статуса по шкале ECOG ($p=0,815$), сТ- ($p=0,881$) и сN-критериям ($p=0,807$), стадии заболевания ($p=0,672$) и патоморфологической характеристике опухоли ($p=0,558$).

Медиана времени эвакуации (ч.) суспензии бария сульфата до лечения в группе с минимальной дозой ФС составила 18 IQR [16;20], с максимальной дозой 18 IQR [16;18]. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка между группами до лечения, U Манна-Уитни =721,5, $p=0,473$.

При проведении скрининга по шкале NRS 2002 показатель недостаточности питания в баллах составил 4 IQR [3;4] в обеих группах до лечения. До лечения у всех включенных в исследования пациентов была диагностирована недостаточность питания (3 и более баллов по результатам анкетирования).

Перспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadьюватному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

Дизайн клинического исследования

Перспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование включало 4 этапа (рисунок 5).



Рисунок 5 – Дизайн проспективно-ретроспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неoadьюватному лечению рака

Критерии включения/невключения

В исследование включено 84 пациента старше 18 лет ECOG статус 0-2 с гистологически верифицированным потенциально-операбельным РЖ cT $\geq$ 2M0, осложненным опухолевым стенозом, в соотношении 1:1 в исследуемую и контрольную группы. Критерии неключения: первично-множественный синхронный или метакронный рак, наличие абсолютных противопоказаний к проведению противоопухолевого лекарственного или оперативного лечения, опухолевое кровотечение в анамнезе, противопоказание к проведению рентгеноконтрастного исследования. Пациенты исследуемой группы включались проспективно. Пациенты из группы контроля включались проспективно и ретроспективно. Слепение пациентов и исследователей не проводилось.

До начала лечения всем пациентам выполнялась клиничко-анамнестическая оценка опухолевого стеноза по шкале GOOSS (система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018), рентгеноскопия желудка с водорастворимым контрастом, скрининг нутритивного статуса по критериям NRS 2002 с расчетом необходимости пероральной и парентеральной нутритивной поддержки, оценка ИМТ, индекса саркопении, перфузионных

показателей опухоли (объем кровотока опухоли, скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени, показатель проницаемости сосудистой стенки в зоне опухоли, среднее время транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в области опухоли желудка) по данным МСКТ с внутривенным контрастным усилением. Данные по пациентам контрольной группы набирались ретроспективно в ходе анализа бумажных и электронных версий историй болезни.

Методика проведения комбинированного лечения

Пациентам обеих групп, согласно клиническими рекомендациями АОР «Рак желудка 2020 г.», проведено 4 цикла ПХТ по схеме FLOT. В исследуемой группе пациентам перед первым и третьим циклами лекарственной терапии за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполнялся сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка по описанной выше методике. В качестве ФС применялся отечественный препарат Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела больного.

После каждого цикла эндоскопической ФДТ и лекарственного лечения оценивались параметры токсичности вводимых препаратов по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 После завершения предоперационного этапа лечения пациентам обеих групп выполнялись контрольные обследования с целью оценки противоопухолевого эффекта и формирования показаний к хирургическому этапу лечения. Пациенты, у которых по результатам контрольных обследований было выявлено прогрессирование заболевания, из исследования исключались. Перед хирургическим этапом повторно определялся нутритивный статус по критериям NRS 2002, индекс массы тела, индекс саркопии, степень выраженности симптомов обструкции по шкале GOOSS.

Хирургическое лечение выполнялось через 4-6 недель после завершения предоперационного системного лечения одной бригадой хирургов в объеме, соответствующему расположению и гистологическому типу опухоли с лимфодиссекцией в объеме Д2, лапароскопическим или лапаротомным доступом.

Методики оценки клинической эффективности и безопасности комбинированного лечения

К методам оценки эффективности комбинированного лечения относились:

1. Динамика времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку после предоперационного этапа лечения по отношению к исходному результату.
2. Динамика показателя степени опухолевого стеноза по данным шкалы GOOSS (Система оценки обструктивных явлений выходного отверстия желудка, 2018 г.).
3. Динамика наличия и степени нутритивной недостаточности по данным опросника Европейской Ассоциации Клинического Питания NRS 2002.
4. Динамика ИМТ.
5. Динамика наличия саркопии по скрининговому опроснику SARC-F (Sarcopenia Fast, 2018 г.).
6. Динамика показателей перфузии опухоли желудка (объем кровотока, скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени, проницаемость сосудистой стенки в области опухоли желудка, среднее время транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в заданной области опухоли желудка) по данным перфузионной компьютерной томографии.

7. Степень регрессии опухоли по шкале TRG.

8. Ответ опухоли на лечение по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1.

К методам оценки безопасности комбинированного лечения относились:

1. Количество больных, завершивших предоперационный этап лечения.
2. Наличие и степень лейкопении по шкале Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0.
3. Количество больных, которым задерживался очередной цикл полихимиотерапии по причине лекарственной токсичности.
4. Количество больных, которым применялись препараты группы стимуляторов лейкопоза по причине лекарственной токсичности.

Общая характеристика пациентов

В исследуемую группу включено 42 пациента, средний возраст больных 57,7 ($\pm 11,27$) лет. В группу контроля так же включено 42 пациента, средний возраст 61,8 ($\pm 8,16$) лет. Группы сопоставимы между собой по полу ($p=0,376$), возрасту, сТ- ($p=0,736$) и сN-критериям ($p=0,248$), стадии заболевания ($p=0,82$), патоморфологической характеристике опухоли ($p=0,368$) и общесоматическому статусу по шкале ECOG ($p=0,849$). Так же не было выявлено статистически значимых различий по исходным показателям клинической выраженности опухолевого стеноза, статуса питания, наличия саркопении и характеристик опухоли по данным перфузионной компьютерной томографии. Исходные данные по пациентам представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов обеих групп проспективно-ретроспективного одноцентрового сравнительного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неоадьювантному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

Характеристика пациентов		Группа 1 комбинированное лечение (N=42)	Группа 2 контроль (N=42)	p-value
Время эвакуации бариевой взвеси до лечения, ч.		16 IQR [16; 20]	20 IQR [16; 20]	0,383
Статус по шкале GOOSS до лечения, чел,	«1»	20 (47,6%)	19 (45,2%)	0,828
	«2»	22 (52,4%)	23 (54,8%)	
Недостаточность питания по шкале NRS 2002 до лечения, балл		4 IQR [3; 4]	3 IQR [3; 4]	0,354
Недостаточность питания по шкале NRS 2002 до лечения, чел.		34 (80,95%)	36 (85,71%)	0,864
Саркопении по опроснику SARC-F до лечения, балл		4,5 IQR [2; 5]	4,5 IQR [2; 6]	0,764
Саркопении по опроснику SARC-F до лечения, чел,		27 (64,29%)	29 (69%)	0,94
ИМТ до лечения		24,8 IQR [19,09; 28]	24 IQR [19; 28,7]	0,971
ABV до лечения, мл/100 г,		6,727 IQR [2,976; 12,582]	11,044 IQR [6,727; 16,642]	0,04
ABF до лечения, мл/100 г/мин,		45 IQR [28,65; 82,85]	41 IQR [23,63; 70]	0,497
PS до лечения, мл/100 г/мин,		17,982 $\pm$ 12,999	17,592 $\pm$ 10,546	0,88
МТТ до лечения, с,		12,04 IQR [7,353; 22,94]	13,4 IQR [8,41; 23]	0,343

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences). Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнения двух групп по числовым переменным проводилось в зависимости от распределения данных с помощью непараметрического метода U Манна–Уитни и Т-теста Стьюдента. Сравнение трех групп в рамках экспериментального исследования по числовым переменным проводилось с использованием теста Крускала–Уоллиса. Статистическая значимость различий групп для бинарных и категориальных показателей определялась с использованием метода Хи–квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты экспериментального исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз фотосенсибилизатора Хлорин Е6 на модели недифференцированной аденокарциномы

Характеристика размеров опухолевого узла в процессе лечения у всех животных

В исследуемых группах на 3-е сутки объем опухолевого узла незначительно уменьшился. Однако на 5-е сутки и далее в группе животных с минимальной дозой ФС объем опухоли значительно уменьшился, в отличие от группы с максимальной дозой препарата, где опухоль начиная с 5 суток продолжила рост, характерный для интактной группы (рисунок 6). Медиана размеров опухолевого узла статистически значимо различалась на 3-е и 5-е сутки между всеми группами, $p=0,026$ и $0,028$ соответственно. На 5-е сутки у 2 (15,4%) крыс группы с минимальной дозой ФС, и у 1 (7,7%) крысы группы максимальной дозы ФС опухолевой узел макроскопически не определялся.

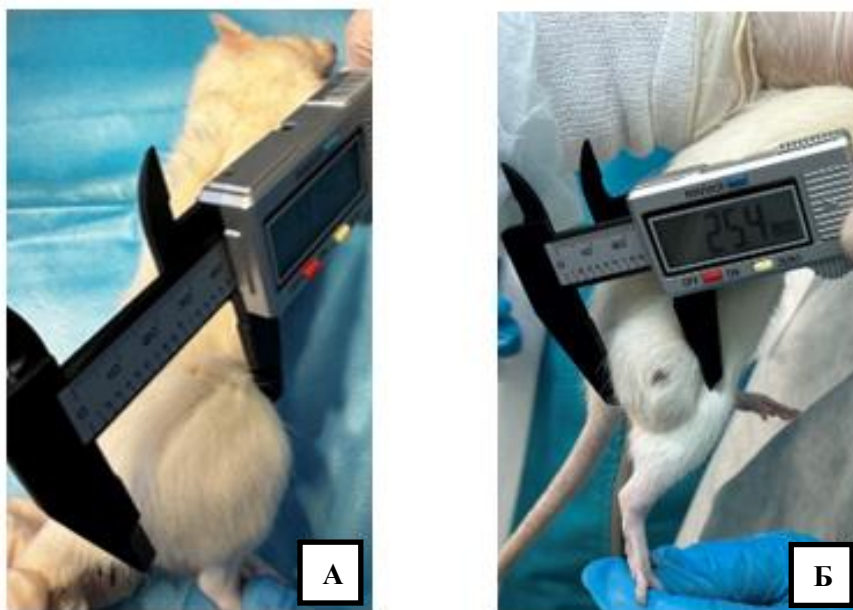


Рисунок 6 – Динамика размера опухолевого узла у крысы группы минимальной дозы фотосенсибилизатора исходно (А) и на 5-е сутки после ФДТ (Б)

При оценке коэффициента роста/регрессии опухоли выявлены статистически значимые различия между группами на 3-е сутки. На 5-е сутки после облучения выявлена статистически значимая разница по данному показателю между исследуемыми группами. Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Расчетные объемы опухолевых узлов в разные периоды после перевивки

Характеристика опухолевого узла		Контрольная группа, (N=12)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=12)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=11)	p-value
Объем опухоли на 14 сутки после перевивки (до лечения), см ³	облученная конечность	1224 IQR [840; 1406]	984 IQR [960; 1152]	928 IQR [820; 1054]	0,141
	интактная конечность	1520 IQR [1292; 1596]	1312 IQR [962; 1504]	1434 IQR [1224; 1680]	0,246
Объем опухоли на 3 сутки после облучения, см ³	облученная конечность	1260 IQR [1080; 1368]	960 IQR [288; 1088]	884 IQR [884; 624]	0,026
	интактная конечность	1848 IQR [1672; 1932]	1216 IQR [1152; 1280]	1496 IQR [1368; 1680]	0,001

Продолжение таблицы 2

Характеристика опухолевого узла		Контрольная группа, (N=12)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=12)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=11)	p-value
Объем опухоли на 5 сутки после облучения, см ³	облученная конечность	1520 IQR [1152; 1680]	369 IQR [248; 1064]	1008 IQR [896; 1020]	0,028
	интактная конечность	2024 IQR [1748; 2024]	1706 IQR [1496; 2000]	1680 IQR [1368; 1920]	0,289
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 3 сутки после облучения	облученная конечность	0,079 IQR [0; 0,343]	-0,222 IQR [-0,276; -0,056]	-0,200 IQR [-0,474; -0,013]	0,011
	интактная конечность	0,21 IQR [0,1; 0,38]	-0,07 IQR [-0,17; -0,05]	-0,13 IQR [-0,17; 0,27]	0,015
Коэффициент роста/регрессии опухоли на 5 сутки после облучения	облученная конечность	0,21 IQR [0,12; 0,27]	-0,77 IQR [-0,88; -0,63]	-0,45 IQR [-0,95; 0,06]	0,102
	интактная конечность	0,27 IQR [0,16; 0,36]	0,26 IQR [0,03; 0,37]	0,12 IQR [0; 0,12]	0,585

Объем опухолевого узла на 5 сутки после лечения в группе с минимальной дозой ФС Хлорин Е6 был значимо ниже, чем в группе с максимальной терапевтической дозой: 369 см³ IQR [248; 1064] против 1008 см³ IQR [896; 1020], p=0,045. Коэффициент роста опухоли на 3 сутки после лечения так же был значимо ниже в группе с минимальной терапевтической дозой Хлорин Е6: -0,222 IQR [-0,276; -0,056] против -0,100 IQR [-0,474; -0,087], p=0,028.

Оценка степени накопления и распределения фотосенсибилизатора в опухолевой ткани в зависимости от введенной дозы

Показатели степени накопления и распределения ФС представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Накопление фотосенсибилизатора в опухолевом узле

Показатель флюоресценции	Контрольная группа, (N=12)	Группа с минимальной дозой ФС, (N=12)	Группа с максимальной дозой ФС, (N=11)	p-value
Интенсивность флюоресценции	0,25(±0,082)	0,56(±0,1)	0,63(±0,14)	0,001
Индекс контрастности	1 IQR [0,67; 1,5]	2,33 IQR [1,59; 2,75]	2,5 IQR [1,71; 4]	0,022

Была выявлена статистически значимая разница по показателю интенсивности флюоресценции опухолевого узла между всеми группами, p=0,001. Однако при сравнении групп с максимальной и минимальной дозой ФС не было выявлено разницы по этому показателю, p=0,864 (рисунок 7). Индекс контрастности так же значимо не различался между исследуемыми группами, p=0,14.

Анализ патоморфологических характеристик опухоли после лечения

Общая гистологическая характеристика опухолевого узла

Опухоль с диффузным инфильтрирующим типом роста представлена недифференцированными крупными полиморфными опухолевыми клетками с овальными ядрами с неровной ядерной мембраной. Опухоль хорошо васкуляризирована, имеет большое число сосудов синусоидного типа. Сохранная опухолевая ткань располагалась преимущественно вдоль фасции с инвазией в мышечную ткань или без инвазии. Наиболее выраженные некротические

изменения выявлялись в исследуемых группах в препаратах облученной конечности и находились в наружной (со стороны кожи) и центральной частях опухолевого узла, где отмечается наличие клеток воспалительного инфильтрата, в том числе гигантских многоядерных клеток.

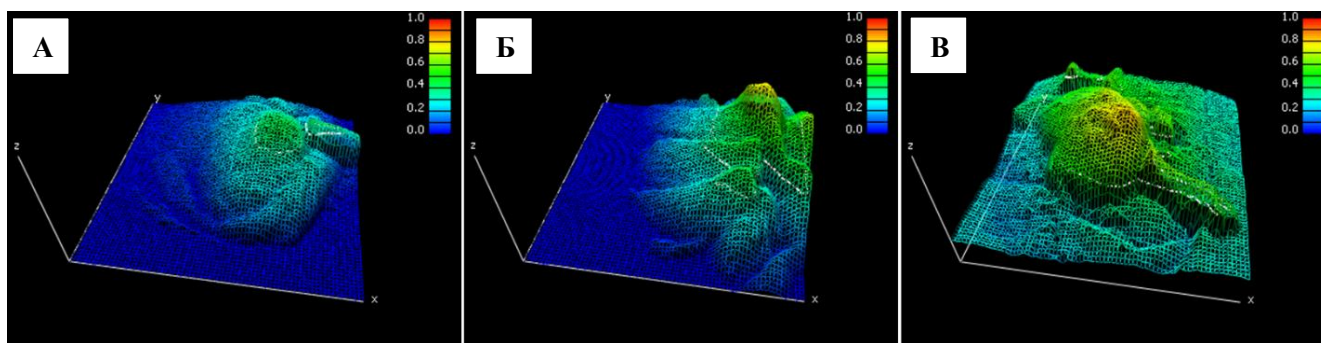


Рисунок 7 – Интенсивность флюоресценции опухолевого узла: контрольная группа (А), группа с минимальной дозой ФС (Б), группа с максимальной дозой ФС (В)

Анализ уровня некротических изменений в опухолевом узле

При выполнении гистологического исследования у 3 животных контрольной группы, 1 животного группы с минимальной дозой ФС и у 1 животного группы с максимальной дозой ФС опухолевых клеток и наличия фиброза не определялось. Патоморфологический материал данных животных в дальнейшем анализе не учитывался.

В контрольной группе сохранная опухолевая ткань занимала либо практически полное поле зрения, либо большую его половину. В зоне некроза отмечалось преимущественное наличие сохраненных островков опухолевой ткани. Только в одном препарате отмечались некротические изменения периваскулярно расположенной опухолевой ткани. В группе с минимальной дозой ФС опухолевая ткань наименее выражена (сохранная опухолевая ткань представлена только в виде узкого ободка по краю), чем в группе контроля. Периваскулярные области при этом находятся в основном в состоянии некробиоза, некроза, но сохраняются и жизнеспособные клетки. Нарушения кровообращения наиболее выражены и заключаются в большем числе эритроцитарных тромбов и геморрагий по сравнению с группой контроля. В группе максимальной дозы препарата наблюдались преимущественно мелкие островки опухолевой ткани, но встречались и крупные опухолевые фрагменты. В большем числе случаев периваскулярные «островки» сохраняли свою структуру, реже опухолевые клетки были некротизированы. Нарушения кровообращения выражены от слабо выраженных, где минимальное количество тромбов в просвете сосудов, до выраженных с множественными эритроцитарными или смешанными тромбами.

Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю объема некроза между исследуемыми группами, $p=0,25$ (рисунок 8).

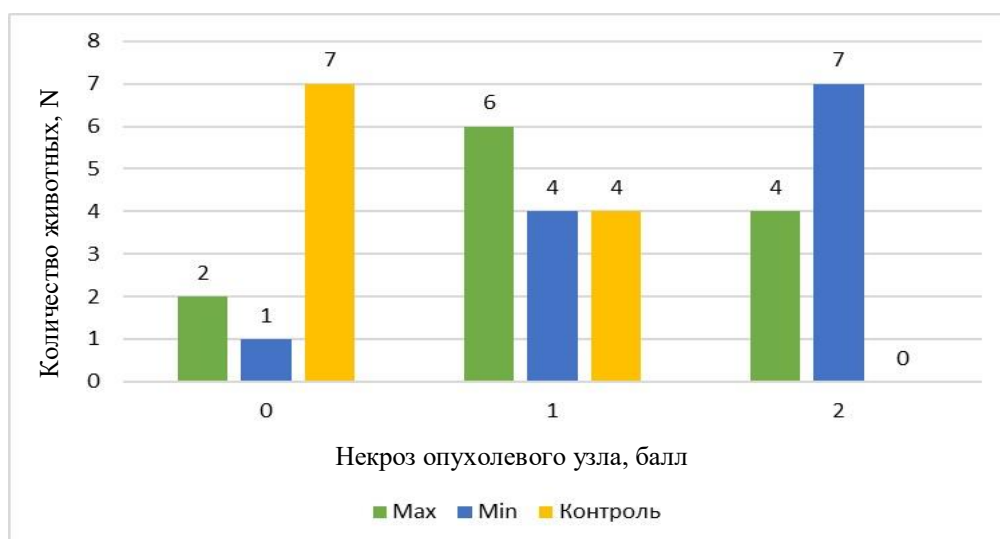


Рисунок 8 – Объем некротических изменений в ткани опухолевого узла

Оценка степени лечебного патоморфоза опухоли по критериям TRG

Полный патоморфоз опухоли по результатам гистологического исследования аутопсийного материала был выявлен у 1 (7,8%) животного группы с максимальной дозой ФС и у 3 (23,1%) животных группы с минимальной. В группе контроля значимого преобладания фиброзных клеток над опухолевыми в исследуемом материале не было (рисунок 9). Выявлена статистически значимая разница по показателю патоморфоза опухоли между группами, критерий Крускала–Уоллиса =16,307, $p=0,001$. Не выявлено статистически значимой разницы по показателю патоморфоза опухоли между группой с максимальной и минимальной дозами ФС, U Манна–Уитни =57,5, $p=0,569$.

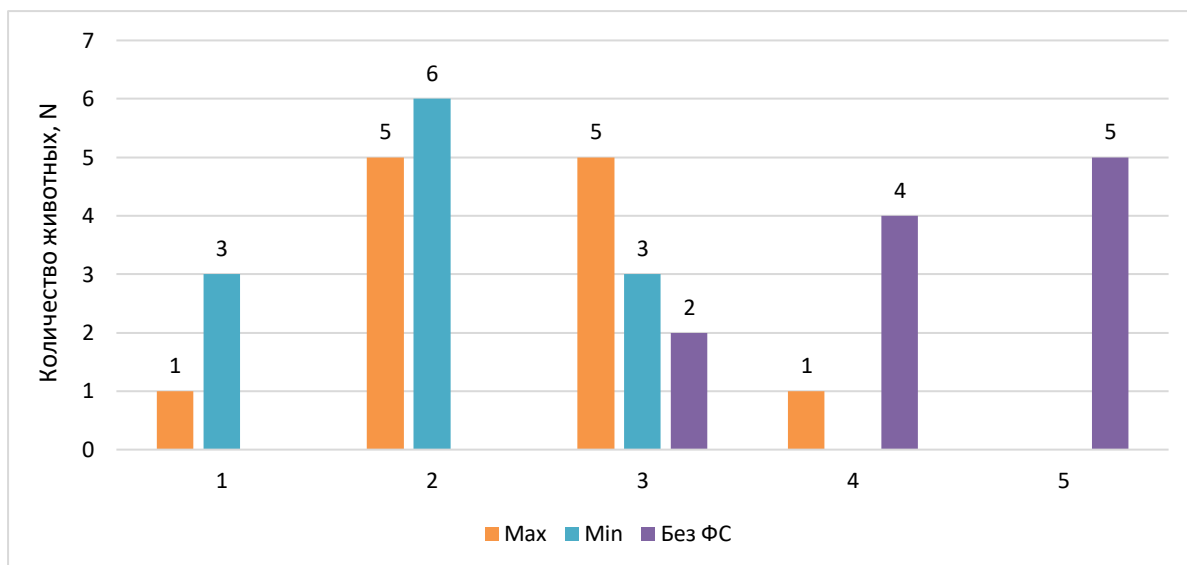


Рисунок 9 – Степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям TRG в ткани опухолевого узла

Оценка токсичности проводимого лечения

по патоморфологической характеристике органов-мишеней после лечения

При гистологической оценке печени в группе животных с минимальной дозой ФС выявлено, что балочная структура печени не нарушена, портальные тракты не расширены. Отмечаются дистрофические изменения гепатоцитов преимущественно перипортальной области, представленные мелко-, крупнокапельным стеатозом, отдельные группы гепатоцитов в состоянии гидропической дистрофии, встречаются одиночные микронекрозы. В группе максимальной дозой ФС балочная структура печени в большинстве случаев не нарушена, в меньшем числе отмечаются участки дискомплексации балок. Выражен отек пространств Диссе. В синусоидах отмечается большее число лимфоцитов. В единичных случаях отмечался эндотелиит, представленный скоплениями лимфоцитов под эндотелием. В группе контроля балочная структура печени сохранена, отмечаются дистрофические изменения гепатоцитов преимущественно перипортальной области.

При гистологическом исследовании миокарда животных в группе с минимальной дозой ФС выявлено, что кардиомиоциты сохранили поперечную исчерченность, отдельные клетки гипертрофированы, отмечаются одиночные метаболические микронекрозы. В группе с максимальной дозой ФС и контрольной гистологическая картина схожая: кардиомиоциты с сохраненной поперечно исчерченностью, в части наблюдений отмечается фрагментация волокон и рассеянные метаболические некрозы со скоплениями групп моноклеарных клеток в отечном перимизимальном пространстве. В отдельных препаратах в сосудах отмечается наличие тромбов смешанного строения.

При гистологической оценке легочной ткани во всех группах значимых различий не было.

Максимальная и минимальная доза ФС Хлорин Е6 имеет сопоставимый профиль токсичности при гистологической оценке поражения органов-мишеней в экспериментальном исследовании.

Оценка общей выживаемости животных

В контрольной группе общая выживаемость животных после сеанса ФДТ составила 10 суток. В группе с минимальной дозой ФС общая выживаемость составила 21 сутки, в группе с максимальной дозой 18 суток.

Результаты пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

Оценка эффективности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка

Медиана времени эвакуации суспензии бария сульфата до лечения в группе с минимальной дозой ФС составила 18 IQR [16; 20], с максимальной дозировкой 18 IQR [16; 18]. Среднее время эвакуации суспензии магния сульфата после предоперационного лечения в группе с минимальной дозой ФС составила 13,2(±10,09), в группе с максимальной дозой 16,4(±13,11), U Манна – Уитни =25,0, $p=0,054$ (рисунок 10). В группе с минимальной терапевтической дозой ФС все пациенты завершили полностью предоперационный этап лечения. В группе с максимальной дозой 8 (80%) пациентов полностью завершили неоадьювантное лечение.

Распределение пациентов по степени патоморфоза опухоли представлено на рисунке 11.

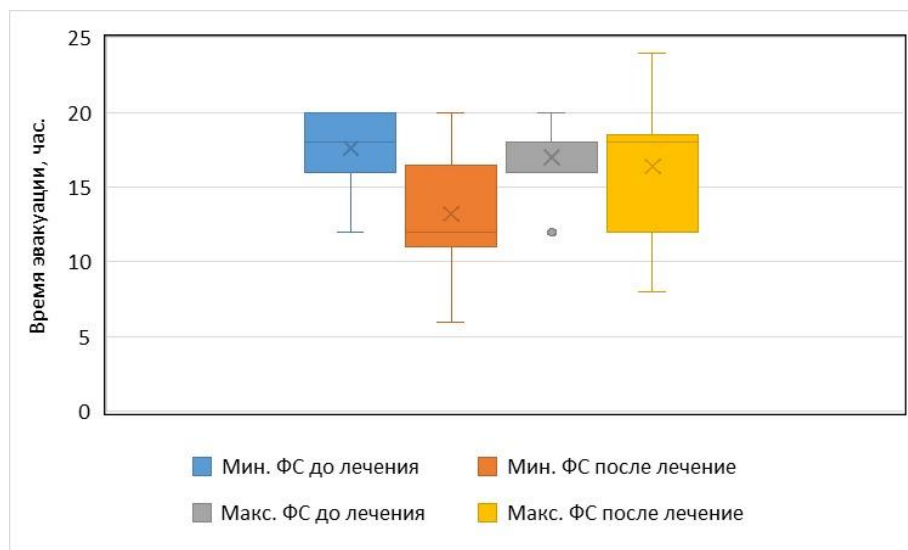


Рисунок 10 – Эвакуация контрастного вещества из желудка в тонкую кишку до и после лечения

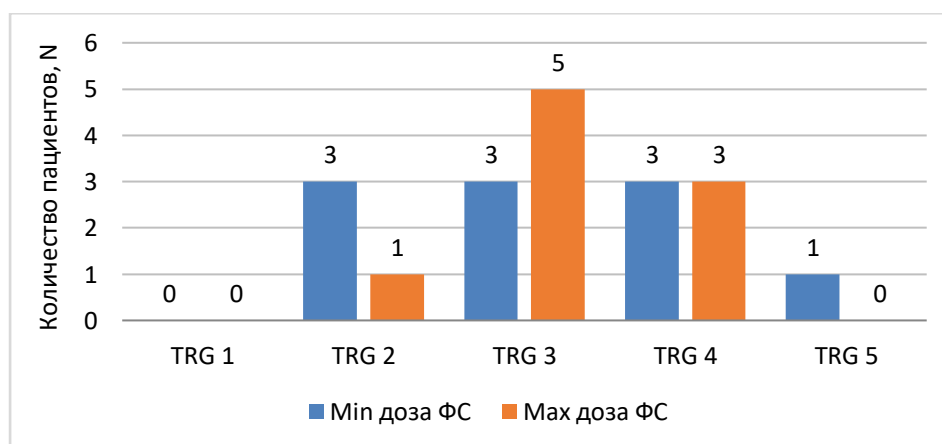


Рисунок 11– Степень лечебного патоморфоза опухоли у пациентов пилотного исследования

В пилотном исследовании не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого патоморфоза по шкале TRG между группами, U Манна–Уитни =30,5, $p=0,217$.

В группе пациентов с минимальной дозой ФС у одной пациентки по данным МСКТ было выявлено прогрессирование заболевания с появлением вторичных очагов в правом легком. В группе пациентов с минимальной дозой ФС частичный ответ опухоли на лечения выявлен у 4 (40%) пациентов, стабилизация опухолевого заболевания у 5 (50%) больных. В группе с максимальной дозой ФС у 2 (20%) больных выявлен частичный ответ опухоли на лечение, у 7 (70%) пациентов – стабилизация заболевания (рисунок 12). Нами не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого ответа на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1. между группами, χ^2 -квадрат Пирсона =1,00, $p=0,607$.

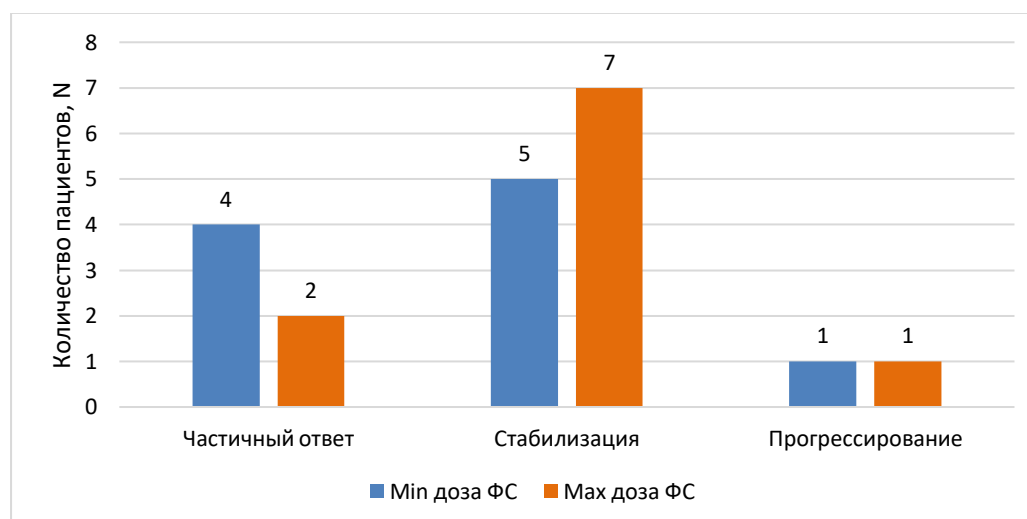


Рисунок 12 – Опухолевый ответ на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1

Оценка безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у пациентов с местно-распространенным раком желудка

Показатели системной и офтальмологической токсичности после ФДТ приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели безопасности проведения фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза с максимальной и минимальной терапевтической дозой фотосенсибилизатора

Период лечения	Группа с минимальной дозой ФС (N=10)	Группа с максимальной дозой ФС (N=10)	p-value
Системная фототоксичность			
1 сеанс ФДТ	2 (20%)	7 (70%)	0,035
2 сеанс ФДТ	1 (10%)	2 (20%)	0,5
Офтальмологическая фототоксичность			
1 сеанс ФДТ	3 (30%)	6 (60%)	0,37
2 сеанс ФДТ	2 (20%)	8 (80%)	0,023

Болевой синдром по визуально-аналоговой шкале боли после второй процедуры составил 2 балла у 3 (30%) пациентов соответственно, 3 балла – у 1 (10%) больного, 4 балла у 4 (40%) больных, 5 баллов у 2 (20%) пациентов группы с минимальной дозой ФС. В группе с максимальной дозой фотосенсибилизатора болевой синдром по ВАШ после второго сеанса ФДТ составил 7 баллов у 1 (10%) больного, 2, 3, 5 баллов по 2 (20%) пациента, 4 балла у 3 (30%) больных. Выявлена статистически значимая разница по показателю системной

фототоксичности после 1-го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =5,051, $p=0,035$, однако после 2го сеанса статистически значимой разницы выявлено не было, точный критерий Фишера =0,392, $p=0,5$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю офтальмологической токсичности после 1го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =1,818, $p=0,370$. Была выявлена статистически значимая разницы по показателю офтальмологической токсичности после 2-го сеанса ФДТ между группами, точный критерий Фишера =7,2, $p=0,023$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВАШ после 1 сеанса ФДТ, Хи – квадрат Пирсона =4,533, $p=0,475$. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю ВАШ после 2 сеанса ФДТ, Хи – квадрат Пирсона =1,676, $p=0,795$.

Лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом

На основании полученных данных был предложен лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом (рисунок 13).

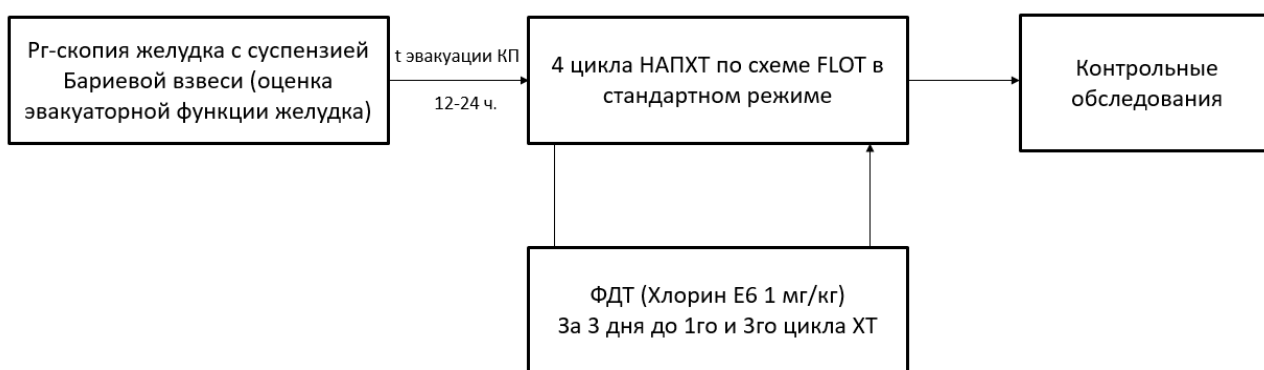


Рисунок 13 – Алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом

Настоящий алгоритм может быть реализован в случае, когда время эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку составляет от 12 до 24 ч, что соответствует опухолевому стенозу в стадии субкомпенсации.

Пациентам, согласно актуальным клиническим рекомендациям АОР «Рак желудка 2020 г.», проводится 4 цикла ПХТ по схеме FLOT. Перед первым и третьим циклами ПХТ за 3 дня до предполагаемого введения цитостатиков выполняется сеанс эндоскопической ФДТ опухоли желудка с ФС Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела пациента. Перед введением Хлорин Е6 разводится в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, вводится внутривенно в периферическую вену или в порт-систему с применением иглы Губера капельно в темном помещении в течение 30 мин. Через 3 ч после введения препарата проводится сеанс локального облучения зоны опухолевых стенозов желудка с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН» в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания. Режим фотодинамической терапии: длина волны лазерного облучения 662нм (± 1)%, импульсный режим (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см². Объем опухоли рассчитывается на основании МСКТ.

По завершению 4 цикла ПХТ пациенту выполняются контрольные обследования с целью оценки размеров и распространенности опухоли в динамике, выставления показаний к дальнейшему лечению и его объемам. Контрольные обследования включают в себя выполнение ВЭГДС, МСКТ живота с контрастным усилением, гастропневмографию, МСКТ таза, груди.

Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного подхода к неоадьювантному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом

Оценка эффективности комбинированного подхода в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе

В исследуемой группе у 1 больного выявлено прогрессирование заболевания после 3 цикла ПХТ, данные по этому больному при оценке показателей эффективности и безопасности комбинированного лечения не учитывались. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением в рамках контрольного исследования после предоперационного этапа лечения у 1 больного из исследуемой группы и у 1 больного из группы контроля выявлено прогрессирование заболевания, данные по этим пациентам не учитывались при оценке показателя опухолевого патоморфоза, так как оперативное лечение этим пациентам не выполнялось.

После предоперационного этапа лечения в основной группе медиана времени эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку составила 12 IQR [7; 16] ч, в контрольной группе 17 IQR [12; 20] ч, U Манна–Уитни =540,5, $p=0,003$ (рисунок 14).

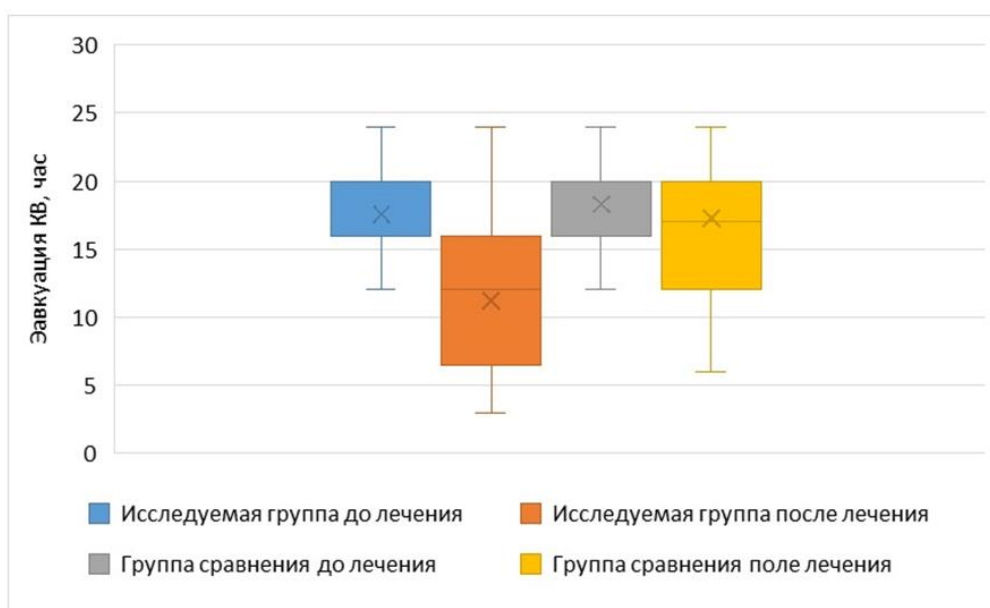


Рисунок 14 – Эвакуация контрастного вещества до и после предоперационного лечения

После лечения 10 (24,39%) пациентов в исследуемой группе не предъявляли жалоб на качество принимаемой пищи («3» балла по шкале GOOSS), 27 (65,85%) пациентов принимали твердую пищу в измельченной виде, 3 (7,32%) пациента принимали только полужидкое питание, 1 (2,44%) пациент не мог принимать перорально пищу вообще («0» баллов по шкале GOOSS), в связи с чем предоперационное лечение в полном объеме завершить не смог. В контрольной группе после предоперационного лекарственного лечения 3 (7,14%) пациента не предъявляли жалоб на нарушение питания, 16 (38,1%) пациентов принимали измельченную твердую пищу, 20 (47,62%) пациентов питались жидкой пищей, 3 (7,14%) пациентам было диагностирована декомпенсация опухолевого стеноза желудка: пероральное питание было не возможным (рисунок 15). Медиана показателя степени стеноза по шкале GOOSS после лечения увеличился с 1,5 до 2,1 в исследуемой группе и уменьшился с 1,5 до 1,4 в группе контроля, U Манна–Уитни =595,5, $p=0,010$.

После лечения в исследуемой группе балл по шкале NRS 2002 составил 2 IQR [1; 3], в контрольной группе – 3 IQR [2; 4]. После неоадьювантного лечения риск недостаточного питания определялся у 15 (35,58%) больных в исследуемой группе, у 22 (52,38%) в контрольной: в исследуемой группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 9 (21,95%) пациентов, средняя степень у 4 (9,75%) пациентов и тяжелая у 2 (4,87%) пациентов.

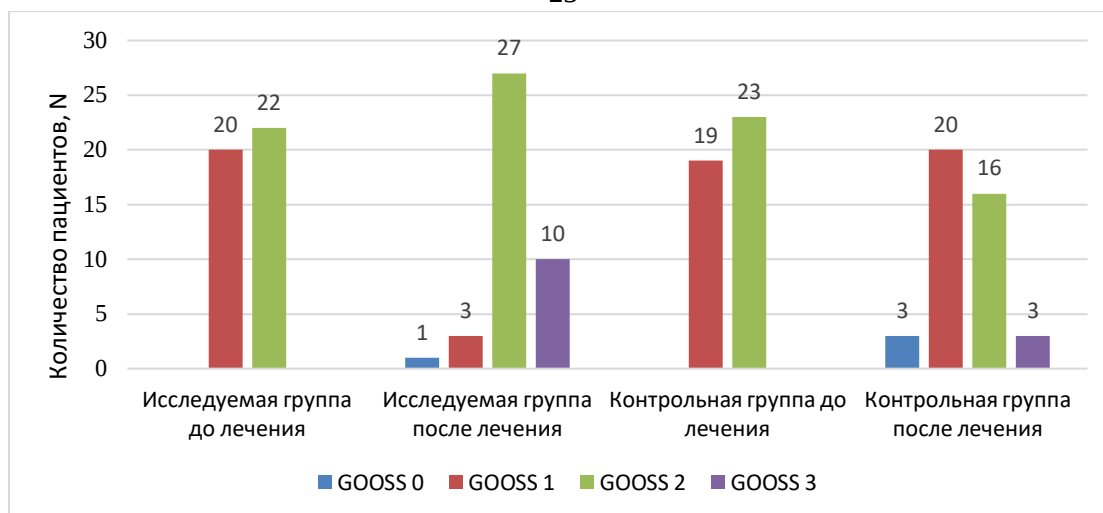


Рисунок 15 – Клинико-анамнестическая оценка степени стеноза желудка по шкале GOOSS до и после предоперационного лечения

В контрольной группе легкая степень питательной недостаточности была зарегистрирована у 10 (23,81%) пациентов, средняя степень у 7 (16,67%) пациентов и тяжелая у 5 (11,9%) пациентов после лечения (рисунок 16). Нами была выявлена статистически значимая разница по показателю нутритивного статуса при проведении скрининг-опроса недостаточности питания NRS 2002 между группами до и после лечения, U Манна–Уитни =585,5, $p=0,009$.

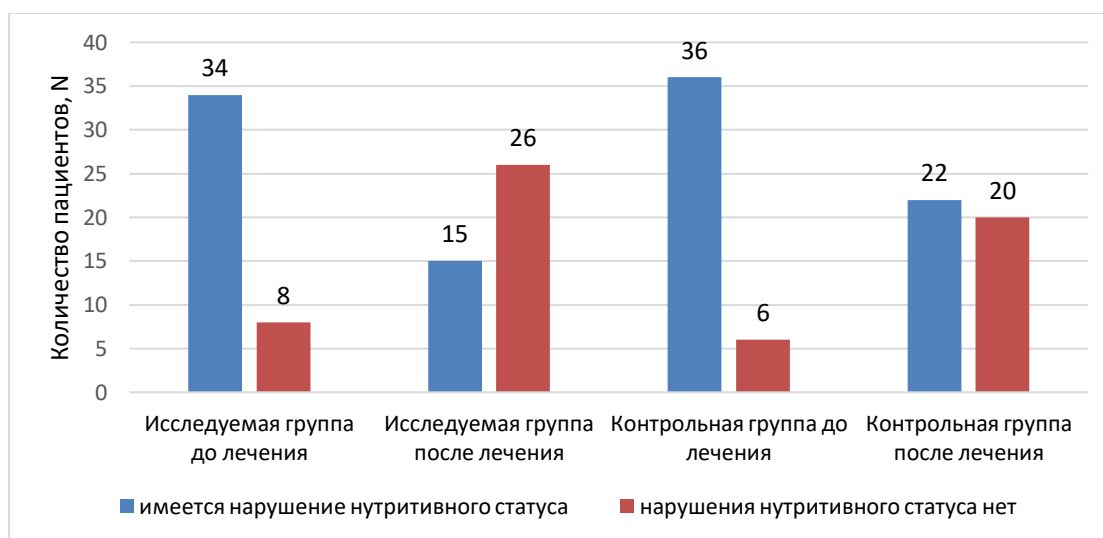


Рисунок 16 – Нарушение нутритивного статуса до и после предоперационного лечения

После предоперационного лечения индекс массы тела составил $25,31 \pm 8,53$ в исследуемой группе и $23,53 \pm 5,6$ в контрольной группе. Выраженный дефицит массы тела до лечения определялся у 1 (2,4%) пациента в исследуемой группе, и у 3 (7,1%) больных в контрольной. Недостаточная масса тела была выявлена до лечения у 7 (16,7%) больных исследуемой группы, и у 6 (14,3%) пациента группы контроля. После предоперационного лечения в основной группе количество пациентов с выраженным дефицит массы тела определялся у 1 (2,4%) пациента в исследуемой группе, и у 4 (9,5%) больных в контрольной. Недостаточная масса тела была выявлена после предоперационного этапа лечения у 4 (9,8%) больных исследуемой группы, и у 6 (14,3%) пациента группы контроля. При анализе показателя индекса массы тела в динамике между группами была выявлена статистически значимая разница между группами, Т-критерий Стьюдента =2,295, $p=0,024$.

После неоадьювантного лечения балл по опроснику SARC-F в исследуемой группе составлял $2,9 \pm 1,8$, в группе контроля $3,9 \pm 2,21$. После предоперационного лечения показатель высокой вероятности наличия саркопии значительно снизился в исследуемой группе и определялся у 16 (39%) больных, в группе контроля количество пациентов с высокой вероятностью саркопии снизилось незначительно – 24 (57,1%) больных. Была выявлена статистически значимая разница по показателю индекса саркопии при проведении скрининг-опроса SARC-F между группами в динамике, U Манна–Уитни =602,5, $p=0,023$.

При предоперационном контрольном исследовании показатель объема кровотока в опухоли (мл/100г) по данным МСКТ в исследуемой группе составил $6,756 \pm 5,955$ и $11,74 \pm 9,072$ в контрольной, Т-критерий Стьюдента =-0,391, $p=0,697$. Скорость кровотока в опухоли (мл/100г/мин) снизилась в обеих группах и составляла 34,47 IQR [16,185; 70,004] в исследуемой группе и 37,9 IQR [20; 70,21] в контрольной, U Манна–Уитни =619, $p=0,058$. После лечения при контрольном перфузионном исследовании желудка показатель проницаемости сосудистой стенки (мл/100г/мин) составил в исследуемой группе 7,824 IQR [3,042; 16,350], в группе контроля – 15,840 IQR [9,002; 20,5], U Манна–Уитни =574,0, $p=0,02$. Среднее время транзита крови в зоне опухоли желудка (с.) в обеих группах увеличилось и составило 17,163 IQR [7,324; 26,225], в группе контроля 18 IQR [9,456; 28], U Манна–Уитни =804,0, $p=0,88$.

МСКТ с целью оценки ответа на лечение была проведена всем пациентам из группы контроля и 41 пациенту основной группы: одному пациенту из основной группы после третьего цикла неоадьювантной ПХТ было диагностировано прогрессирование заболевания с поражением плевры, выполнена смена режима лекарственного лечения. Распределение пациентов по степени ответа опухоли на лечение по критериям RECIST 1.1 представлено на рисунке 17. Не было выявлено статистически значимой разницы по показателю опухолевого ответа на лекарственное лечение по результатам МСКТ по критериям RECIST 1.1. между группами, Хи-квадрат Пирсона =2,299, $p=0,513$.

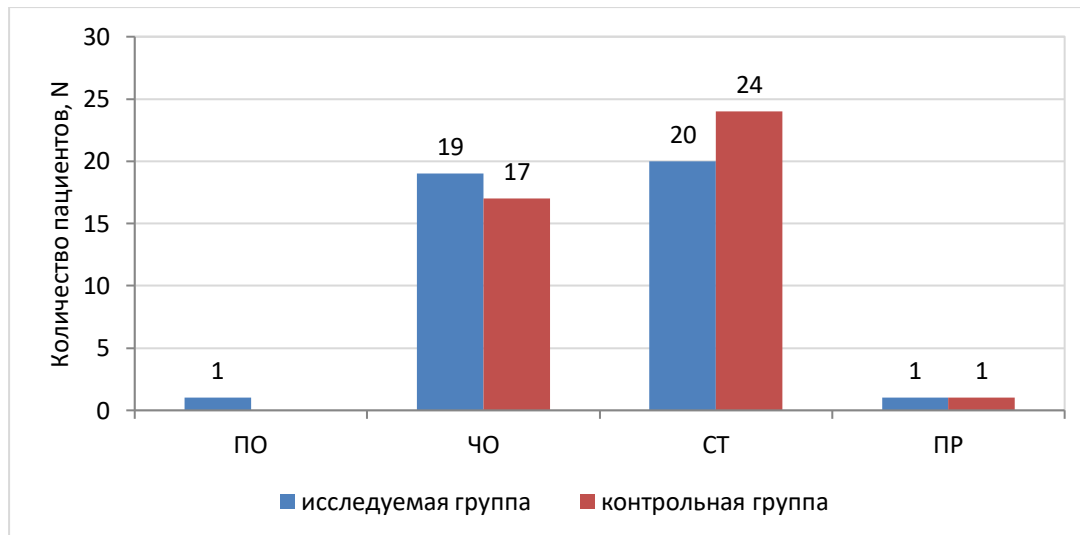


Рисунок 17 – Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST 1.1 у пациентов исследуемой и контрольной групп

При гистологическом исследовании операционного материала оценивались данные по 40 пациентам основной группы и 41 пациенту группы контроля. Полный патоморфоз опухоли (TRG1) выявлен у 1 (2,5%) пациента из исследуемой группы. В контрольной группе полного патоморфоза опухоли выявлено не было. Распределение пациентов по показателю лечебного патоморфоза опухоли представлено на рисунке 18. Выявлена статистически значимая разница по показателю опухолевого патоморфоза по шкале TRG между группами, U Манна–Уитни =589,5, $p=0,022$.

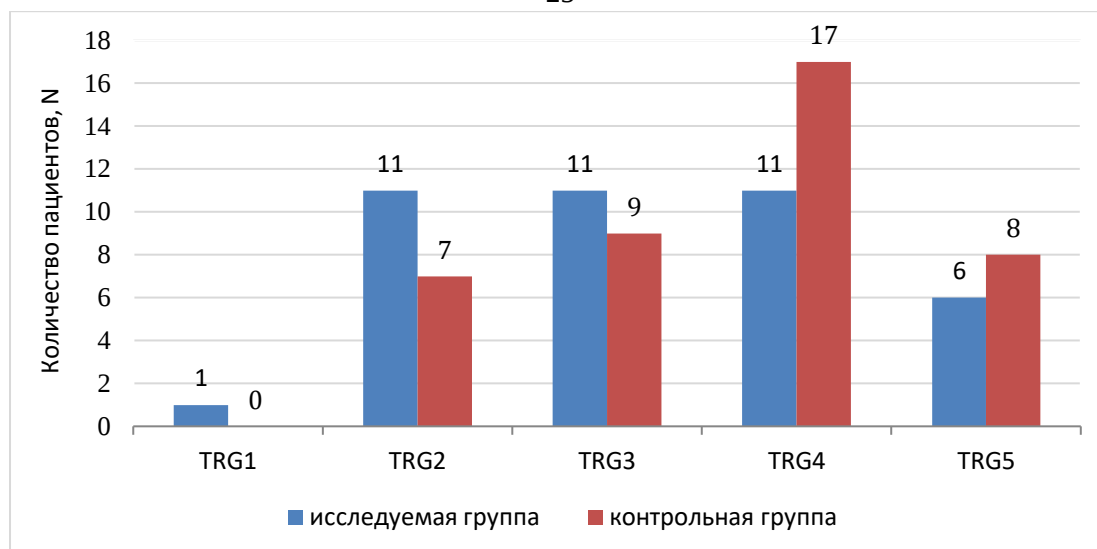


Рисунок 18 – Лечебный патоморфоз опухоли по шкале TRG у пациентов исследуемой и контрольной групп

Оценка безопасности комбинированного подхода в лечении рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе

Предоперационное системное лечение по схеме FLOT в полном объеме не завершили 3 (7%) пациента из исследуемой группы по причине: прогрессирование заболевания (вторичное поражение легких, канцероматоз плевры) – 1 (2,4%) пациент, нефротоксичность – 1 (2,4%) пациент, декомпенсация опухолевого стеноза – 1 (2,4%) пациент. В контрольной группе полностью предоперационное лечение не было проведено 7 (17%) больным, в том числе по причине гематологической токсичности – 4 (9,5%) пациентам, декомпенсации опухолевого стеноза – 3 (7,1%) пациентам.

Показатели степени лейкопении представлены в таблице 5. Следует отметить, что по причине гематологических осложнений, лекарственное лечение не было прервано ни одному больному из исследуемой группы.

Таблица 5 – Показатели лейкопении у пациентов исследуемой и контрольной группы

Период лечения		Исследуемая группа	Контрольная группа	p-value
Лейкопения после 1 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	12 (28,6%)	15 (35,7%)	0,097
	3-4 ст.	5 (11,9%)	7 (16,6)	
Лейкопения после 2 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	7 (16,6%)	12 (28,5%)	0,003
	3-4 ст.	4 (9,5%)	13 (30,9%)	
Лейкопения после 3 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	12 (28,6%)	8 (19%)	0,465
	3-4 ст.	6 (14,3%)	8 (19%)	
Лейкопения после 4 цикла ХТ, чел.	1-2 ст.	15 (35,7%)	15 (35,7%)	0,154
	3-4 ст.	3 (7,1%)	4 (9,5%)	

Двум пациентам из группы контроля с декомпенсацией опухолевого стеноза желудка было проведено 3 цикла предоперационного лекарственного лечения, одному – 2 цикла. Всем четырем пациентам, завершившим предоперационную химиотерапию по причине гематологических осложнений, было проведено по 3 цикла лекарственного лечения.

Фебрильная нейтропения на протяжении предоперационной химиотерапии была выявлена у 2 (4,8%) пациентов исследуемой группы и у 4 (9,5%) пациентов группы контроля, Хи-квадрат Пирсона=0,718, $p=0,397$. Инфекционные осложнения на протяжении предоперационной химиотерапии были выявлены у 20 (47,6%) пациентов исследуемой группы и у 25 (59,5%) пациентов группы контроля, Хи – квадрат Пирсона=1,197, $p=0,274$. Стоматиты диагностированы у

12 (28,6%) пациентов исследуемой группы и у 19 (45,2%) пациентов группы контроля, Хи-квадрат Пирсона = 2,505, $p=0,113$. Кандидоз пищевода выявлен у 5 (11,9%) пациентов исследуемой группы и у 4 (9,5%) пациентов в группе контроля, Хи-квадрат Пирсона = 0,124, $p=0,724$. Острый цистит был выявлен у 7 (16,7%) пациентов исследуемой группы и у 8 (19%) пациентов группы контроля, Хи-квадрат Пирсона = 0,081, $p=0,776$. В период проведения неоадьювантной полихимиотерапии диарея чаще диагностировалась у пациентов группы контроля – 21 (50%), против 11 (26,2%) в исследуемой группе. Выявлена статистически значимая разница по наличию диареи у пациентов между группами, Хи – квадрат Пирсона = 5,048, $p=0,025$. Полинейропатия была диагностирована у 8 (19%) пациентов исследуемой группы и у 11 (26,2%) пациентов группы контроля, Хи-квадрат Пирсона = 0,612, $p=0,434$.

Задержка того или иного цикла ПХТ была у 14 (33,3%) пациентов исследуемой группы и у 24 (57,1%) контрольной группы. Была выявлена статистически значимая разница по показателю задержки очередного цикла лекарственного лечения между группами, Хи-квадрат Пирсона = 4,805, $p=0,028$. Введение гемопоэтического фактора роста Филграстим выполнялось 12 (28,6%) пациентам исследуемой группы, 22 (52,4%) пациентам группы контроля. Выявлена статистически значимая разница по показателю использования препарата стимулятора лейкопоза между группами, Хи – квадрат Пирсона = 4,914, $p=0,026$.

Осложнения процедуры эндоскопической фотодинамической терапии оценивались только у пациентов исследуемой группы. Системная фототоксичность определялась у 5 (11,9%) пациентов после первого сеанса и у 7 (16,7%) пациентов после второго сеанса фотодинамической терапии. Офтальмологическая токсичность определялась у 8 (19%) пациентов после первого сеанса фотодинамической терапии и у 12 (28,6%) пациентов после второго сеанса.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированное лечение пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом на этапе предоперационного лечения показало свое преимущество по показателям эффективности и безопасности над стандартным лечением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоадьювантный этап является неотъемлемой частью лечения больных РЖ, обеспечивая большую безрецидивную и общую выживаемость. Когорта пациентов с осложненными опухолями желудка подвергается высокому риску отсутствия предоперационного этапа системного лечения, что значительно ухудшает онкологические результаты. С целью реканализации зоны опухолевого стеноза желудка последние десятилетия активно разрабатываются и внедряются различные методы лечения: установка эндоскопических стентов, аргонплазменная коагуляция, формирование обходных анастомозов, установка зондов для питания, формирование гастро и энтеростом. Однако, все эти методы не лишены недостатков, при которых предоперационный этап системного лечения может быть проведен в полном объеме. Так же все эти методы не несут лечебного эффекта на опухоль желудка. ФДТ представляется перспективным методом лечения зоны опухолевого стеноза РЖ, однако требует исследований для определения оптимальных протоколов лечения и отбора определенной когорты больных.

В целом, в результате проведенной научно-исследовательской работы на собственном клиническом материале достигнута цель исследования и выполнены поставленные задачи. Так, оценена эффективность и безопасность терапевтических доз отечественного фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в экспериментальном исследовании, определена максимально эффективная и безопасная доза Хлорин Е6 для лечения железистых опухолей. В пилотном исследовании на когорте пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, так же было показано, что минимальная терапевтическая доза Хлорин Е6 (1,0 мг/кг) безопаснее максимальной (2,5 мг/кг) при сопоставимой эффективности. На основании полученных данных сформулирован лечебно-диагностический алгоритм, который апробирован в сравнительном исследовании на пациентах с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на этапе предоперационного лечения. На основе полученных в ходе исследования результатов сформулированы следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. На экспериментальной модели недифференцированной аденокарциномы крыс стока Wistar показано, что проведение фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг эффективнее по клиническому ответу, схоже по патоморфологическому регрессу и показателям токсичности, чем ФДТ с максимальной терапевтической дозой Хлорин Е6 (2,5 мг/кг): объем опухолевого узла на 5 сутки после лечения в группе с минимальной дозой фотосенсибилизатора Хлорин Е6 был значимо ниже, чем в группе с максимальной терапевтической дозой: 369 см³ IQR [248; 1064] против 1008 см³ IQR [896; 1020], $p=0,045$. Коэффициент роста опухоли на 3 сутки после лечения так же был значимо ниже в группе с минимальной терапевтической дозой Хлорин Е6: -0,222 IQR [-0,276; -0,056] против -0,100 IQR [-0,474; -0,087], $p=0,028$. Использование Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела является оптимальной для проведения ФДТ.

2. Применение фотосенсибилизатора Хлорин Е6 в минимальной (1,0 мг/кг) терапевтической дозе при эндоскопической фотодинамической терапии опухолевого стеноза у больных раком желудка имеет преимущество перед максимальной (2,5 мг/кг) терапевтической дозой по показателям системной фототоксичности (20% против 70%, $p=0,035$) и офталмотоксичности (20% против 80%, $p=0,023$) при сопоставимой эффективности лечения: не выявлено статистически значимой разницы между группами по времени эвакуации контрастного вещества из желудка в тонкую кишку, степени опухолевого патоморфоза по шкале TRG и опухолевому ответу на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1. Таким образом, минимальная терапевтическая доза Хлорин Е6 безопаснее максимальной при сопоставимой эффективности эндоскопической ФДТ опухолевого стеноза у больных раком желудка.

3. На основании экспериментального и пилотного исследований разработан лечебно-диагностический алгоритм комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, включающий рентгеноскопическое исследование с суспензией бариевой взвеси, 4 цикла ПХТ по схеме FLOT и 2 сеанса эндоскопической ФДТ зоны опухолевого сужения с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг.

4. Предложенный лечебно-диагностический алгоритм апробирован в сравнительном клиническом исследовании на 84 пациентах с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом и показал свое преимущество над стандартным лечением по показателям эффективности: времени эвакуации суспензии бариевой взвеси из желудка (12 IQR [7; 16] против 17 IQR [12; 20], $p=0,003$), клинической оценке опухолевого стеноза ($p=0,010$), наличию саркопении (39% против 57,1%, $p=0,023$), нутритивному статусу (35,58% против 52,38%, $p=0,009$), индексу массы тела ($25,31 \pm 8,53$ против $23,53 \pm 5,6$, $p=0,024$), перфузионным показателям опухоли – проницаемости сосудистой стенки (7,824 IQR [3,042; 16,350] против 15,840 IQR [9,002; 20,5] мл/100г/мин, $p=0,02$), лечебному патоморфозу ($p=0,022$) и безопасности: задержке очередного цикла лекарственного лечения (33,3% против 57,1%, $p=0,028$), использованию препарата – стимулятора лейкопоза (28,6% против 52,4%, $p=0,026$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении эндоскопической ФДТ зоны опухолевого стеноза желудка в стадии субкомпенсации рекомендуется применять фотосенсибилизатор Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе 1,0 мг/кг с целью снижения системной и офтальмологической фототоксичности при сопоставимой эффективности лечения.

2. Эндоскопическую фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 целесообразно включать в план предоперационного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

3. При планировании предоперационного этапа системного лечения у пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, рекомендовано применение разработанного лечебно-диагностического алгоритма: обследование пациента в объеме рентгеноскопического исследования с суспензией сульфата

бария, проведение комбинированного лечения в объеме 4 циклов ПХТ по схеме FLOT и 2 сеансов эндоскопической ФДТ опухоли желудка с фотосенсибилизатором Хлорин Е6 в дозе 1 мг/кг массы тела пациента при длине волны лазерного излучения 662 ± 1 нм, в импульсном режиме (мощность 900 мВт, длительность импульса 150 мс, интервал между импульсами 90 мс), доза облучения – 400 Дж/см².

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является дальнейшее накопление материала по использованию лечебно-диагностического алгоритма комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным стенозом, на этапе предоперационного лечения. Получение дополнительных данных может позволить более точно определить режимы лазерного облучения опухоли, оптимизировать дозы фотосенсибилизаторов, снизить нежелательные явления, улучшить качество жизни пациентов на всех этапах лечения. Также представляется важным изучение отдаленных результатов лечения данной когорты пациентов. Разработка новых методов селективной доставки фотосенсибилизаторов может способствовать снижению проявления системных и офтальмологических нежелательных эффектов ФДТ, что также требует проведения дополнительных клинических исследований.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захаренко, А.А. Применение эндоскопической фотодинамической терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований желудка (обзор литературы) / А.А. Захаренко, А.Х. Хамид, А.А. Свечкова, М.А. Беляев, К.Н. Вовин, А.В. Прудников // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2022. – Т. 181, № 4. – С. 80-87. – doi: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-80-87.
2. Пат. 2828409 Российская Федерация, МПК А61N 5/06 (2024.08); А61К 6/66 (2024.08); А61К 41/17 (2024.08); А61Р 35/00 (2024.08). Способ комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом [текст] / Свечкова А.А., Захаренко А.А., Хамид А.Х., Кошелев Т.Е., Савченков Д.К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (RU). – №2023124307; заявл. 21.09.2023; опубл. 11.10.2024, Бюл.; 29. – 11 с.: илл.
3. Захаренко, А.А. Комбинированное лечение пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом: протокол пилотного клинического исследования) / А.А. Захаренко, А.А. Свечкова, // Medline.ru. – 2024. – Т. 25, № 1. – С. 1-15. – URL: <https://medline.ru/public/art/tom25/art1.html>.
4. Свечкова, А.А. Комбинированное лечение пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным стенозом: промежуточные результаты клинического исследования / А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, К.Н. Вовин, А.А. Захаренко // Medline.ru. – 2025. – Т. 26, № 5. – С. 96-122. – URL: <https://medline.ru/public/art/tom26/art5.html>.
5. Свечкова, А.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного подхода к неоадьювантному лечению рака желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом / А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, А.А. Захаренко // Наука и инновации в медицине. – 2026. – Т. 11, № 2. – С. 136-143. – doi: 10.35693/SIM704725.
6. Свечкова, А.А. Оценка эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз хлорин е6 при эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у больных раком желудка: пилотное исследование / А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, М.А. Беляев, А.А. Захаренко // Medline.ru. – 2026. – Т. 27, № 17. – С. 430-480. – URL: <https://medline.ru/public/art/tom27/art17.html>.

7. Свечкова, А.А. Экспериментальное исследование по оценке эффективности и безопасности терапевтических доз фотосенсибилизатора хлорин еб на модели недифференцированной аденокарциномы / А.А. Свечкова, А.Х. Хамид, Ю.Г. Змитриченко, Г.В. Точильников, М.А. Беляев, А.А. Захаренко // Medline.ru. – 2026. – Т. 27, № 18. – С. 431-454. – URL: <https://medline.ru/public/art/tom27/art18.html>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АОР	– Ассоциация онкологов России
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала боли
ВЭГДС	– видеоэзофагогастродуоденоскопия
ИМТ	– индекс массы тела
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
ПКР	– перстневидноклеточный рак
ПХТ	– полихимиотерапия
РЖ	– рак желудка
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ФС	– фотосенсибилизатор
ABF	– Arterial blood flow/ скорость артериального кровотока
ABV	– Arterial blood volume/ объем артериального кровотока
ECOG	– Eastern Cooperative Oncology Group/ Восточная совместная группа по изучению онкологических заболеваний
ERAS	– Enhanced recovery after surgery/ ускоренное восстановление после операции
GOOSS	– Gastric outlet obstruction scoring system/ система оценки степени обструкции выходного отдела желудка
HG	– high grade/ высокая степень злокачественности
LG	– low grade/ низкая степень злокачественности
MTT	– Mean transit time/ среднее время прохождения
NRS	– Nutrition risk screening/ скрининг нутритивного риска
PS	– Peak slope/ проницаемость сосудистой стенки
RECIST	– Response evaluation criteria in solid tumors/ Критерии оценки ответа на лечение при солидных опухолях
RUSSCO	– Российское общество клинической онкологии
SARC-F	– Simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia/ опросник для диагностики саркопении
TRG	– Tumor Regression Grade/ степень патоморфоза опухоли