

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИПРОСВЕТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В РЕКАНАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ СТЕНОЗОВ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Павелец К.В.^{1,2}, Русанов Д.С.¹, Протченков М.А.¹, Антипова М.В.¹, Оглоблин А.Л.¹, Карпова Р.А.¹, Павелец М.К.¹, Синявская О.Л.¹.

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, e-mail: rusanov.vergeltung@yandex.ru;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Представлен опыт реканализации различных методик эндоскопической реканализации опухолевых стенозов пищевода верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В работу положен опыт лечения 30 пациентов, которым была выполнена резекция пищевода с пластикой желудочным (28 пациентов, 81,8%) и тонкокишечным (2 пациента, 19,2%) трансплантатом и формированием инвагинационного анастомоза по К.Н. Цацаниди. Всем пациентам выполнены различные варианты двухуровневой лимфодиссекции. У всех пациентов диагностирован рецидив заболевания в различные сроки после операции, в дальнейшем им проводилась системная химиотерапия в терапевтическом режиме FLOT. Основную группу составили 11 (36,6%) больных, восстановление проходимости пищевода им выполнялось путем реканализации опухоли методом ФДТ-деструкции. Контрольную группу составили 19 (63,4%) пациентов, которым выполнялась паллиативная аргоно-плазменная коагуляция рецидива карциномы пищевода. По стадии опухолевого процесса и гистологическому варианту карциномы группы сопоставимы и сравнимы ($p < 0,05$). При проведении сеансов ФДТ и АПК-реканализации пищевода в 100% случаев удалось достичь купирования дисфагии. Среднее количество сеансов составили $4,23 \pm 0,8$ при ФДТ и $8,25 \pm 1,7$ при АПК за весь период лечения. Средний «безрецидивный» период дисфагии при ФДТ 3,59 недели, при АПК-реканализации 1,97 недели. Медианы выживаемости составили 11,1 мес. у пациентов основной и 9,8 мес. в контрольной группе.

Ключевые слова: рак пищевода, реканализация пищевода, аргоно-плазменная коагуляция, фотодинамическая терапия.

POSSIBLE OF INTRALUMINAL PHOTODYNAMIC THERAPY IN RECANALIZATION OF TUMOR STENOSIS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

Pavelets K.V.^{1,2}, Rusanov D.S.¹, Protchenkov M.A.¹, Antipova M.V.¹, Ogloblin A.L.¹, Karpova R.A.¹, Pavelets M.K.¹, Sinyavskaya O.L.¹

¹FGBOU VO «St. Petersburg State Pediatric Medical University», St. Petersburg, e-mail: rusanov.vergeltung@yandex.ru;

²FGBOU VO «North-West State Medical University. I.I. Mechnikov», St. Petersburg

The experience of recanalization of various methods of endoscopic recanalization of tumor stenoses of the esophagus of the upper gastrointestinal tract is presented. A total of 30 patients were analyzed who underwent esophageal resection with gastric plastic surgery (28 patients (81.8%)) with a small intestine and (2 patients (19.2%)) with a graft and formation of an anastomosis based on invagination by K. N. Tsatsanidi. All patients underwent different variants of two-level lymph node dissection. All patients were diagnosed with a relapse of the disease at various times after surgery, and subsequently underwent systemic chemotherapy in the therapeutic mode of treatment. The main group consisted of 11 (36.6%) patients, restoring esophageal patency was performed by reanalization of the tumor by PDT destruction. The control group consisted of 19 (63.4%) patients who underwent palliative argon-plasma coagulation of recurrent esophageal carcinoma. According to the stage of the tumor process and the histological variant of the carcinoma, the groups are comparable ($p < 0.05$). During PDT and APC sessions, esophageal recanalization was achieved in 100% of cases. The average number of sessions was 4.23 ± 0.8 for PDT and 8.25 ± 1.7 for APC over the entire treatment period. The average "relapse-free" period of dysphagia in PDT is 3.59 weeks, and 1.97 weeks in APC recanalization. Median survival was 11.1 months. in patients with primary and 9.8 months in control group.

Keywords: esophageal cancer, recanalization of the esophagus, argon plasma coagulation, photodynamic therapy.

Несмотря на имеющиеся успехи и прогресс в онкологии, среди пациентов, получавших хирургическое и комплексное лечение рака пищевода, примерно у 4-29% больных развиваются локорегионарные рецидивы заболевания в различные сроки, у 21-49% пациентов - прогрессирование в виде регионарных лимфогенных и отдаленных метастазов [1; 2]. Основным клиническим проявлением опухолевого поражения верхних отделов ЖКТ является дисфагия, и именно восстановление энтерального питания является первостепенной задачей у данной категории больных [3-5]. Однако большинство паллиативных эндоскопических методик восстанавливают проходимость пищевода на срок от нескольких дней до месяца. Использование способов эндоскопической реканализации без эндопротезирования (аргоно-плазменная реканализация, бужирование) уже на первой недели после выполнения манипуляции приводит к рецидиву дисфагии у 70% пациентов, а также связано с возникновением кровотечений при ненадлежащем выполнении процедуры в 1,5-23,7% случаев [6-8]. В то же время эффективность применения аргоно-плазменной коагуляции в реканализации стенозирующих опухолей пищевода остается неудовлетворительной, показатели смертности в течение 30 дней после манипуляции составляют 33,3% [9; 10]. Учитывая опыт различных авторов, использование стентов рекомендуется у пациентов, ожидаемая продолжительность жизни которых не будет превышать 4 мес. [10; 11]. Кроме того, стентирование пищевода несет за собой большое количество осложнений (кровотечение во время постановки стента - 5,7% больных, миграция стента - 10%, рестеноз опухоли - 8-57% случаев [10-12]). Таким образом, вопрос о безопасном и эффективном использовании эндоскопических методик в реканализации опухолевых стенозов остается дискуссионным и требующим поиска новых путей решения.

Цель исследования: продемонстрировать эффективность методик внутрипросветной эндоскопической фотодинамической терапии и АПК-реканализации в восстановлении проходимости пищевода при стриктурах опухолевого генеза у больных местными рецидивами эзофагеальной карциномы.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 30 больных эзофагеальными карциномами, которым за период с 2013 по 2018 г. выполнены лечебные сеансы эндоскопической внутрипросветной реканализации пищевода по поводу местного рецидива рака. Всем больным в разные сроки выполнена резекция пищевода с двухуровневой (диссекция регионарных лимфоколлекторов грудной и брюшной полостей) лимфодиссекцией, эзофагопластикой желудочным 28 (93,3%) и тонкокишечным 2 (6,7%) трансплантатом, формированием инвагинационного анастомоза по К.Н. Цацианиди. Внутрипросветные воздействия проводили между циклами системной химиотерапии в терапевтическом режиме FLOT (оксалоплатин, натрия левофолинат, 5-фторурацил,

доцетаксел), которые получали все пациенты. Главным клиническим симптомом локорегиональной прогрессии заболевания являлась выраженная дисфагия. Основную группу составили 11 больных (36,6%), получивших сеансы деструкции опухолевых тканей методом внутрисветовой фотодинамической терапии (ФДТ). Средний возраст в основной группе $59,0 \pm 1,2$ года, средний безрецидивный период составил 14,3 месяца (рис. 1). Контрольную группу составили 19 (63,4%) пациентов, которым выполнялись сеансы аргоноплазменной реканализации (АПР) опухолевого стеноза пищевода. Средний возраст в контрольной группе составил $62,6 \pm 1,7$ года, средний безрецидивный период – 15,6 месяца (рис. 1).

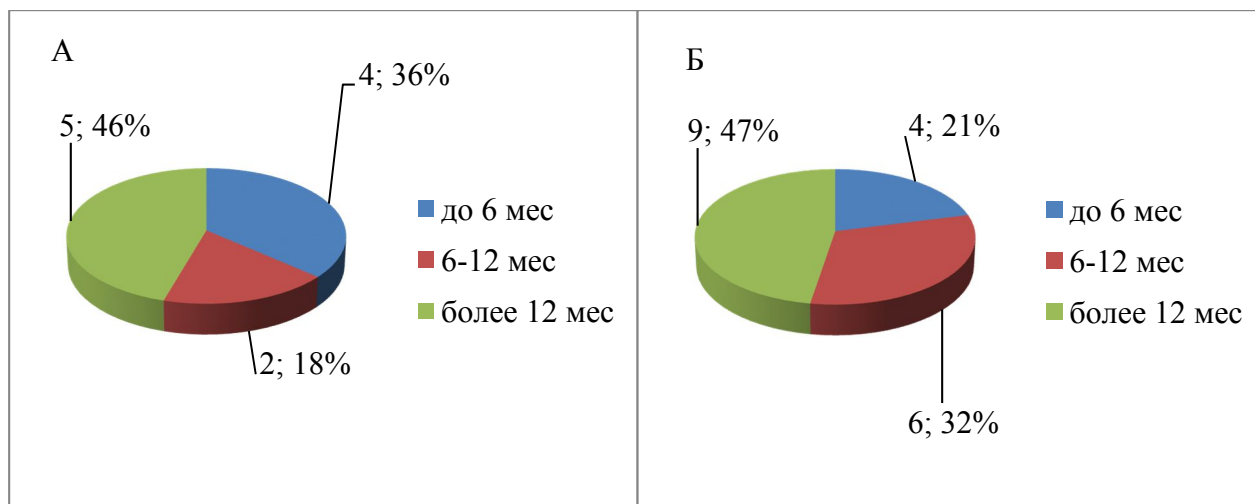


Рис. 1. Распределение больных по времени жизни без рецидива РП:

А – в основной группе ФДТ; Б – в контрольной группе АПР

В группе ФДТ наиболее часто встречались опухоли средней трети пищевода и зоны кардиоэзофагеального перехода – по 5 (45,5%) пациентов, а поражение нижней трети выявлено у 1 (9,0%). В контрольной вовлечение нижней трети отмечено у 11 (57,8%), средней трети - 4 (21,0%), верхней трети пищевода – 1 (5,3%), распространение протяженной опухоли на среднюю и нижнюю треть отмечено у 3 (15,9%) больных группы АПК-реканализации (рис. 2, 3).

Опухоли с глубиной инвазии Т3 имели место у 6 (54,5%) больных, Т4 у остальных больных 5 (45,5%) основной группы. В контрольной группе у всех больных степень глубины инвазии соответствовала Т4 (100%). В основной группе метастатическая лимфаденопатия N3 верифицирована у 5 (45,5%), N2 - 2 (18,2%), у 4 (36,3%) пациентов метастатического поражения лимфоузлов не выявлено. Степень регионального метастазирования в контрольной группе: N2 - 12 (63,1%), N3 – 7 (36,9%) (таблица). По гистологическому варианту в основной группе в большинстве случаев верифицирована низко- и

умереннодифференцированная аденокарцинома – у 5 (45,5%) и 2 (18,2%) больных, а низкодифференционный плоскоклеточный рак – у 4 (36,3%) пациентов. У 3 (15,7%) из 19 пациентов контрольной группы диагностирован плоскоклеточный рак pG2-G3, а у 16 (84,3%) – умереннодифференцированная аденокарцинома.

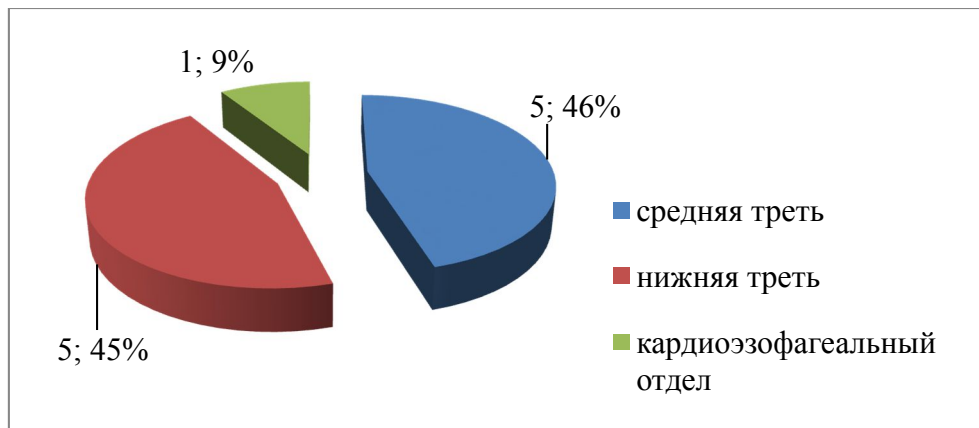


Рис. 2. Распределение пациентов основной группы по локализации опухоли

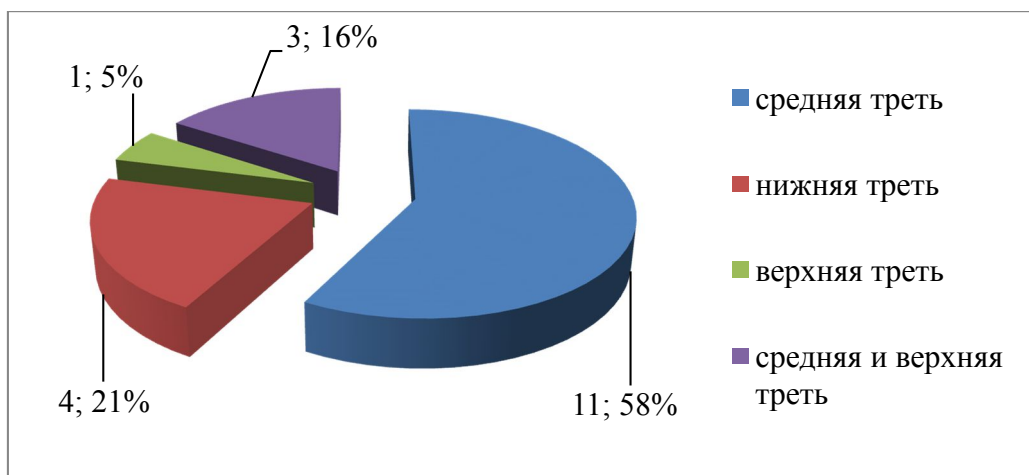


Рис. 3. Распределение пациентов контрольной группы по локализации опухоли

Стадирование опухолевого процесса у больных РП основной и контрольной групп по критериям pTNM согласно TNM 8th ed., 2017

Группа больных	T3	T4	N0	N2	N3	Всего
Основная	6 (54,5%)	5 (45,5%)	4 (36,3%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	11
Контрольная	0	19 (100%)	0	12 (63,1%)	7 (36,9%)	19

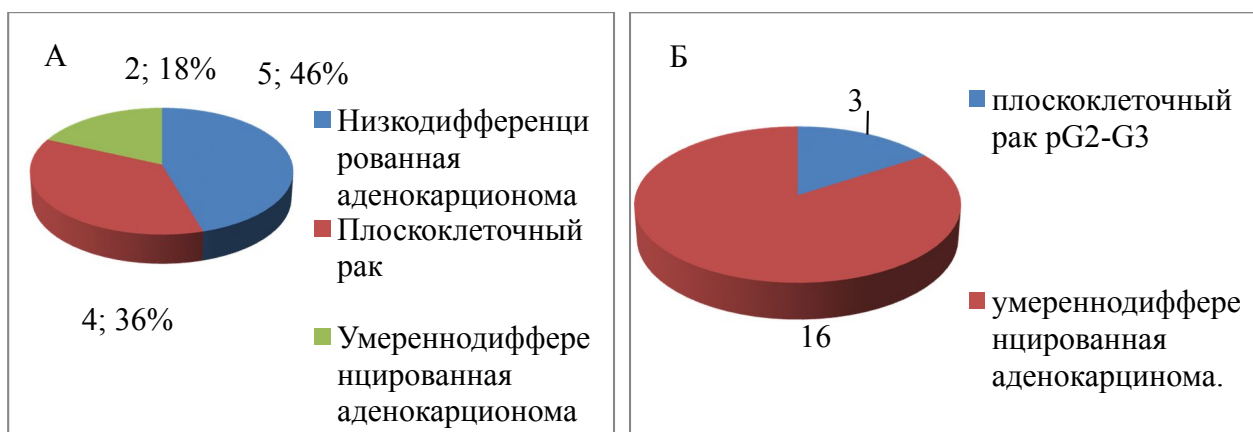


Рис. 4. Распределение пациентов по гистологическому варианту опухоли:

А – в основной группе ФДТ; Б – в контрольной группе АПР

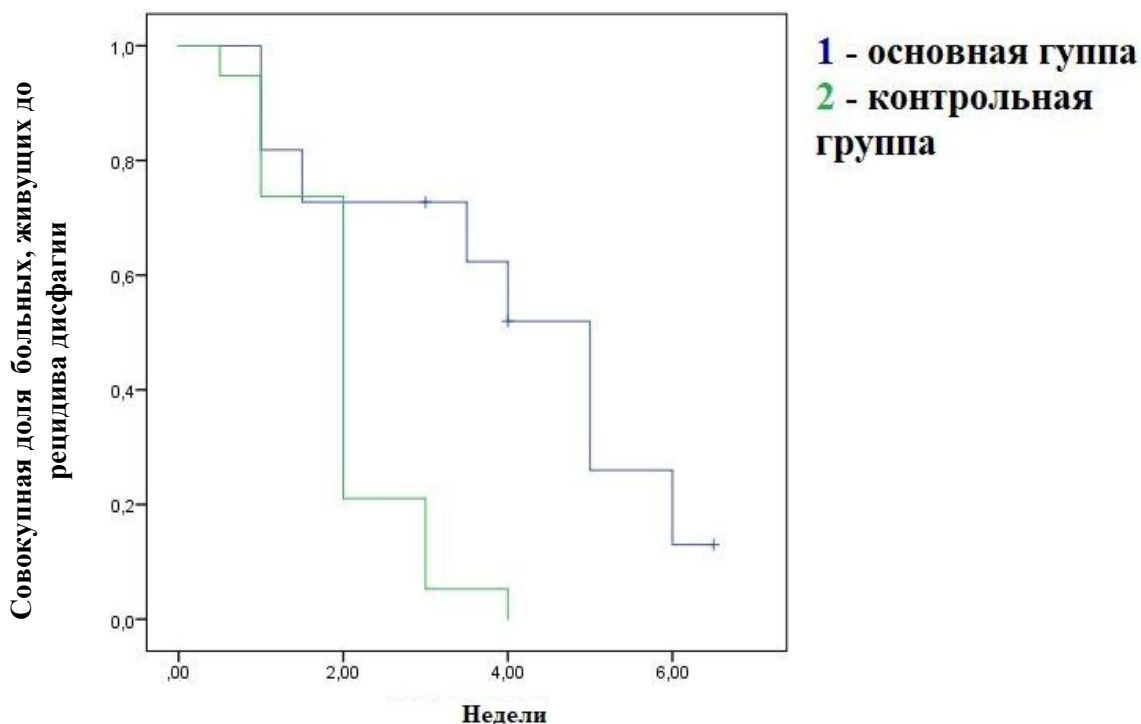
Реканализация опухолевого стеноза осуществлялась методом внутрипросветной фотодинамической терапии. В качестве фотосенсибилизатора (ФС) применялась диметилглюкаминавая соль хлорина Е6 «Фотодитазин» (ООО «Вета-Гранд», РФ). Данный ФС хлоринового ряда второго поколения предназначен для лечения злокачественных новообразований пищевода согласно нозологической классификации (МКБ-10). Однократную инфузию ФС внутривенно капельно в дозах 1,0–1,4 мг/кг массы тела пациента проводили за 90–120 минут до вмешательства в условиях полузатененной палаты с защитой глаз темными очками. Согласно фармакокинетическим свойствам максимальная концентрация ФС в сыворотке крови достигалась через 15–30 минут и достаточно быстро снижалась. В опухоли, наоборот, максимальная концентрация ФС 10–20 мкг/мл достигалась \approx через 1 час, при более быстром его выведении из окружающих опухоль здоровых тканей.

В качестве источника света использовался полупроводниковый лазер «Латус» (фирмы «Аткус», РФ) с длиной волны 662 ± 10 нм, площадью засвечивания 4 см^2 , мощностью 8 Вт, временем облучения 30 мин., суммарной световой дозой 24 ± 6 Дж / см^2 , плотностью мощности 20–30 мВт/ см^2 . Гибкий световод доставлялся к опухоли по инструментальному каналу эндоскопов Gif N180, Gif Q165 фирмы Olympus.

Сеансы АПК-реканализации проводились при помощи высокочастотного генератора ERBE 300D в режиме Pulsed Coagulation, мощность 30-45 ВТ, поток аргона 2 л/мин. Гибкий зонд-электрод подводился к зоне опухолевого стеноза по инструментальному каналу эндоскопа Gif Q165 фирмы Olympus.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведения сеансов внутрипросветной фотодинамической терапии и аргоно-плазменной реканализации пищевода у всех больных удалось достичь временного купирования дисфагии. Среднее количество сеансов составили $4,2 \pm 0,8$ при ФДТ и $8,3 \pm 1,7$ при АПК-реканализации за весь

период лечения. Средний период жизни больных после воздействия внутрисветной фотодинамической терапии до возврата клиники тяжелой дисфагии, потребовавший повторного вмешательства, составил 25,2 дня, а после сеанса АПК-реканализации – 14,1 дня при уровне значимости различий $p = 0.018$ по Log-Rank критерию (рис. 5). При оценке непосредственных исходов внутрисветных вмешательств у 2 (10,5%) пациентов контрольной группы развились кровотечения из зоны опухоли, которые купированы консервативно. У пациентов основной группы осложнений и фототоксических реакций не отмечено.

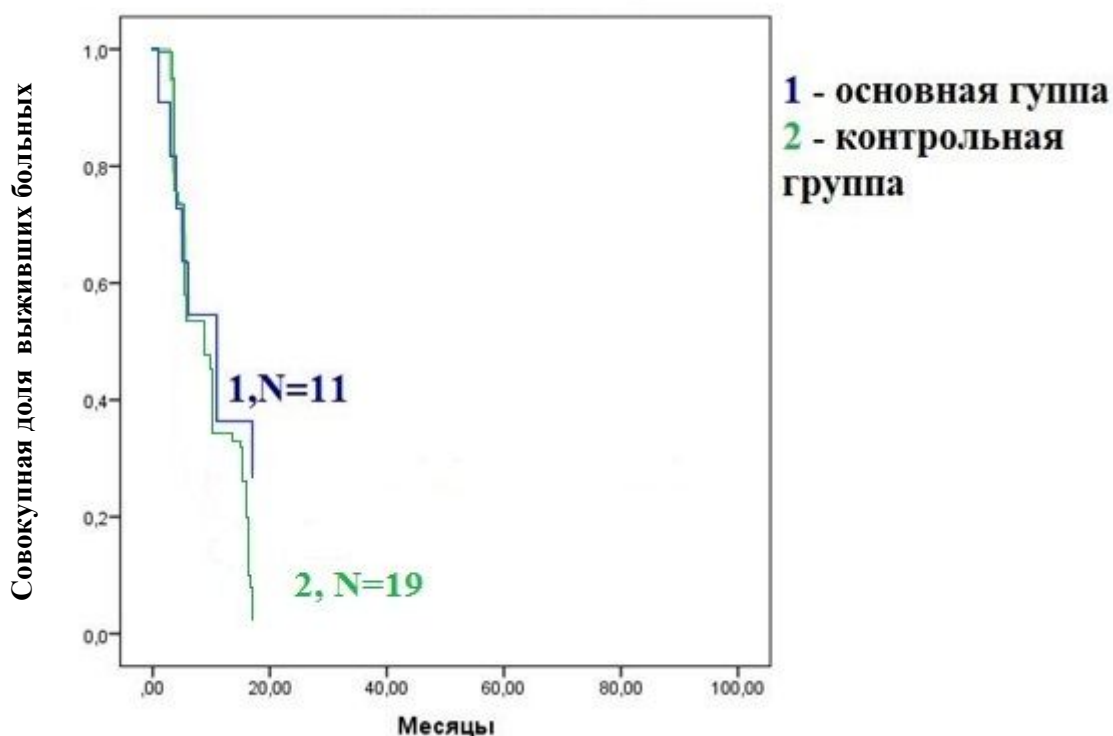


Параметры сравнения	Значение теста	Уровень значимости p
Log-Rank Test	2,119	0,018

Рис. 5. Кривые времени жизни без рецидива выраженной дисфагии после внутрисветных вмешательств у пациентов основной и контрольной групп

Различия показателей общей скорректированной выживаемости больных в сравниваемых группах оценивались по совокупной доле выживших больных, рассчитанной методом Каплана-Мейера, и сравнивались по логарифмическому ранговому критерию (рис. 6).

Также показаны медианы общей выживаемости больных в зависимости от применяемой методики местного противоопухолевого лечения. В группе больных, получивших ФДТ-реканализацию пищевода, составила 11,1 месяца. В группе пациентов группы АПР-воздействия 50% наблюдаемых больных прожили – 9,8 месяца.



Параметры сравнения	Значение теста	Уровень значимости p
Log-Rank Test	1,980	0,0678

Рис. 6. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера больных РП контрольной группы (зеленая линия) и основной группы (синяя линия)

Из рисунка 6 видно, что при сравнительном анализе общей выживаемости больных контрольной и основной групп статистически значимых различий получено не было ($p = 0,068$). Это свидетельствует об отсутствии значимого влияния выбора методики внутрипросветного лечения опухолевого стеноза на продолжительность жизни больных с рецидивом рака пищевода. С учетом этого целесообразность выбора того или иного метода паллиативного воздействия на опухолевый стеноз должна определяться кратностью сеансов, требующихся для обеспечения энтерального питания и качества жизни больных.

Выводы. Внутрипросветная фотодинамическая терапия является безопасным и эффективным методом восстановления проходимости пищевода при местном рецидиве эзофагеального рака, позволяет увеличить интервалы между повторными вмешательствами по поводу рецидивирующей дисфагии по сравнению с методикой АПР.

Также следует отметить, что вышеописанные противоопухолевые лечебные методики воздействия на местный рецидив рака пищевода не оказывают влияния на общую продолжительность жизни больных.

Список литературы

1. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. 2006. №14. С.1006-1015.
2. Bruno Costa M. Argon plasma coagulation for the endoscopic treatment of gastrointestinal tumor bleeding. A retrospective comparison non-treated histological cohort. United European gastroenterol. J. 2016. №10. P. 49-54.
3. Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Анисеева О.Ю., Половников Е.С., Кудрявцев А.С. Ошибки и осложнения стентирования пищевода и пищеводных анастомозов // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2016. Т. 27. №2. С.98-102.
4. Годжелло Э.А., Хрусталева М.В., Пермяко В.Б., Галлингер Ю.И. Эндоскопическое стентирование пищевода и пищеводных анастомозов саморасправляющимися протезами при сдавлении из вне // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2011. №4. С. 22-29.
5. Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Кулаев К.И., Зуйков К.С., Юсупов И.М., Мозерова Е.Я., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю. Результаты сочетанной лучевой терапии рака пищевода с применением брахитерапии высокой мощности // Сибирский онкологический журнал. 2017. №16(1). С.71-75.
6. Balaz A., Kokas P., Lukovich P., Kupcsulik P. Palliative management of malignant oesophageal strictures with endoprosthesis implantation. Magy Seb. 2011. №64(6). P. 267-276. DOI: 10.1556/MaSeb.64.2011.6.1.
7. Best L.M. Non-surgical versus surgical treatment for esophageal cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2016. V. 3(3). P. CD011498. DOI: 10.1002/14651858.CD011498.pub2.
8. Massey S. Esophageal cancer and palliation of dysphagia. Clin. J. Oncol. Nurs. 2011. №3. P. 327-329. DOI: 10.1188/11.CJON.327-329.
9. Sigounas D.E., Krystallis C., Couper G., Paterson-Brown S., Tatsioni A., Plevris J.N. Argon plasma coagulation compared with stent placement in the palliative treatment of inoperable oesophageal cancer. United European Gastroenterol J. 2017. № 5(1). P. 21–31.
10. Siersema P. Stenting for esophageal strictures. Endoscopy. 2013. Vol 53. №4. P. 363-373. DOI: 10.1055/s-0029-1214532.

11. Seven G., Irani S., Ross A.S., Gan S.I., Gluck M., Low D., Kozarek R.A. Partially versus fully covered self-expanding metal stents for benign and malignant esophageal conditions. *Surgical endoscopy*. 2013. №27(6). P. 2185-2192. DOI: 10.1007/s00464-012-2738-x.
12. Qiu G., Tao Y., Du X., Sun A., Yu J., Ruan R., Zheng Y., Ji Y., Zhang N. The impact of prior radiotherapy on fatal complications after self-expandable metallic stents for malignant dysphagia due to esophageal carcinoma. *Dis. Esophagus*. 2013. №26(2). P.175-181. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01348.x.
13. Mao A. Interventional Therapy of Esophageal Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016. №3(2). P.59-68.