

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ДОЗ ХЛОРИН
Е6 ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ЗОНЫ ОПУХОЛЕВОГО СТЕНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА:
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Свечкова А.А., Хамид А.Х., Беляев М.А., Захаренко А.А.

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская
Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел: 8 (812) 499-68-
95; e-mail: info@1spbqmu.ru*

Резюме

Введение. Эндоскопическая фотодинамическая терапия доказала свою эффективность и безопасность в рамках симптоматического и лечебного воздействия при местно-распространенном раке желудка, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом на этапе предоперационного лечения. Хлорин Е6 – фотосенсибилизатор 3-го поколения, выпускаемый на территории РФ. На основании клинического опыта применения эндоскопической фотодинамической терапии в лечении опухолевого стеноза и официальных данных о широком терапевтическом окне Хлорин Е6 (1.0 мг/кг – 2.5 мг/кг массы тела больного) выдвинута гипотеза о том, что при стандартных показателях облучения эффективность минимальной терапевтической дозы будет аналогична максимальной, снизятся нежелательные явления и экономические затраты.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эндоскопической фотодинамической терапии у больных местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным стенозом, в соотношении 1:1. Всем пациентам проводилось комбинированное лечение: 4 цикла полихимиотерапии FLOT и 2 сеанса эндоскопической фотодинамической терапии. В 1-й группе Хлорин Е6 вводился в дозе 1,0 мг/кг (минимальная терапевтическая доза), во 2-й – 2,5 мг/кг (максимальная терапевтическая доза). Первичная конечная точка – время эвакуации бариевой взвеси из желудка после предоперационного лечения. Вторичные конечные точки: нутритивный статус, лечебный патоморфоз опухоли, ответ опухоли по критериям RECIST 1.1, процент больных, завершивших предоперационный этап лечения, системная фототоксичность, офтальмотоксичность, наличие и степень выраженности болевого синдрома на первые сутки после лечения.

Результаты. Медиана времени эвакуации бариевой взвеси в исследуемой группе сократилась на 4,8 ч (с 18 до 13,2 ч), в контрольной — на 1,6 ч (с 18 до 16,4 ч), однако межгрупповая разница не достигла статистической значимости ($p=0,054$). Полный курс предоперационной химиотерапии завершили 100% пациентов в группе 1,0 мг/кг против 80% в группе контроля. Статистически значимых различий в достижении лечебного патоморфоза и объективного ответа не выявлено. Применение минимальной дозы сопровождалось более низкой частотой системной фототоксичности после 1-го сеанса фотодинамической терапии (20% против 70%; $p=0,035$) и офтальмотоксичности после 2-го сеанса (20% против 80%; $p=0,023$). Выраженность болевого синдрома значимо не различалась.

Выводы. При проведении эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза у больных с местно-распространенным раком желудка на этапе предоперационного лечения Хлорин Е6 может применяться в минимальной терапевтической дозе 1 мг/кг с целью снижения системной и офтальмологической фототоксичности без ущерба для эффективности лечения.

Ключевые слова: рак желудка; опухолевый стеноз; эндоскопическая фотодинамическая терапия; осложненный рак желудка; фотосенсибилизатор; Хлорин Е6

Для корреспонденции: Свечкова Анна Алексеевна e-mail: svechkova-95@mail.ru

**THE EFFICACY AND SAFETY
OF THERAPEUTIC DOSES OF CHLORIN E6 IN ENDOSCOPIC
PHOTODYNAMIC THERAPY OUTLET OBSTRUCTIVE GASTRIC
CANCER: A PILOT STUDY**

Svechkova A.A., Khamid A.Kh., Belyaev M.A., Zakharenko A.A.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician
I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of
Healthcare of Russian Federation 197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo
str. 6/8; phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbqmu.ru*

Abstract

Introduction. Endoscopic photodynamic therapy has demonstrated efficacy and safety in managing symptoms and treatment of locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated stenosis. Chlorin E6, a third-generation photosensitizer produced in the Russian Federation, is used at therapeutic doses ranging from 1.0 to 2.5 mg/kg. Based on clinical experience and official dosing data, it is hypothesized that, with standard irradiation parameters, the minimum therapeutic dose will have similar effectiveness to the maximum dose, while reducing adverse events and costs.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of various therapeutic doses of Chlorin E6 during endoscopic photodynamic therapy in patients with locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated tumor stenosis.

Materials and Methods. The study included 20 patients with locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated stenosis (1:1 ratio). All patients received combination therapy: 4 cycles of FLOT chemotherapy and 2 sessions of endoscopic photodynamic therapy. In Group 1, Chlorin E6 was administered at a

dose of 1.0 mg/kg (minimum therapeutic dose), and in Group 2 at 2.5 mg/kg (maximum therapeutic dose). The primary endpoint: gastric emptying time of barium suspension. Secondary endpoints: nutritional status, tumor pathology and response according to RECIST 1.1, patients completing treatment, systemic phototoxicity, ophthalmotoxicity, pain on the first day after treatment.

Results. Median barium evacuation time decreased by 4.8 hours (18 to 13.2) in the study group and 1.6 hours (18 to 16.4) in controls; the difference was not statistically significant ($p=0.054$). All study group patients completed preoperative chemotherapy versus 80% in controls. No significant differences in tumor pathology or response rates were observed. The minimum dose showed lower systemic phototoxicity (20% vs. 70%; $p=0.035$) and ophthalmic toxicity (20% vs. 80%; $p=0.023$). Pain severity was similar.

Conclusions. During endoscopic photodynamic therapy of tumor stenosis in patients with locally advanced gastric cancer during the preoperative stage, Chlorin E6 can be used at the minimum therapeutic dose of 1 mg/kg to reduce systemic and ophthalmic phototoxicity without compromising treatment efficacy.

Keywords: gastric cancer; tumor stenosis; endoscopic photodynamic therapy; complicated gastric cancer; photosensitizer; Chlorin E6

Corresponding author*: Svechkova Anna Alexeevna, e-mail: svechkova-95@mail.ru

Введение.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении рак желудка (РЖ) до сих пор представляет собой глобальную проблему здравоохранения как злокачественное новообразование высокой агрессивности при своей гетерогенной природе [1]. В 2022 году во всем мире было зарегистрировано 968 350 новых случаев и 659 853 случая смерти от РЖ [2]. Среди всех пациентов с РЖ 40% попадают в больницы из-за осложнений, связанных с раком, наиболее распространенными являются кровотечение (22-80%), злокачественная обструкция выходного отдела желудка (26-60%) и перфорация (менее 5%) [3]. Традиционно лечение пациентов с опухолевым стенозом заключается в

формировании гастроеюноанастомоза из открытого или лапароскопического доступов по типу Roux-en-Y конец в бок кпереди или позади брыжейки поперечной ободочной кишки [4]. На сегодняшний день методика эндоскопического стентирования опухолевого канала является одним из ведущих минимально инвазивных методов в лечении пациентов со злокачественным опухолевым стенозом и выполняется с помощью саморасширяющихся металлических стентов. Методика позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений по сравнению с выполнением паллиативного гастроэнтероанастомоза, однако имеет и свои ограничения, например, заведения проводника через опухолевый канал в случае его крайне выраженного сужения или извитости [5]. Однако, данные методы чаще применяются у пациентов диссеминированным или метастатическим РЖ. Что касается радикальных хирургических вмешательств при осложненном РЖ, ряд авторов склоняются к выполнению случаев хирургического лечения пациентам со злокачественной обструкцией выходного отдела желудка [6,7]. 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 периоперационной ПХТ по сравнению с 23% у пациентов, получавших только хирургическое вмешательство (ОР, 0,75; 95% ДИ, 0,60–0,93; $P = 0,009$) [8], в связи с чем возникает необходимость исследования других методов воздействия на опухолевый стеноз, при которых возможно проведение полноценного курса периоперационной ПХТ.

Эндоскопическая фотодинамическая терапия (эФДТ) длительно используется в онкологической практике, показала свою эффективность и безопасность в лечении как раннего РЖ, особенно у коморбидных пациентов, так и опухолевой обструкции желудка в рамках паллиативного метода [9,10,11,12]. В пилотных исследованиях, проводимых на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ комбинация эФДТ с ПХТ показала свою эффективность и безопасность в лечении больных местно-распространенным

РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе [13-15]. При стандартных показателях облучения в качестве фотосенсибилизатора (ФС) использовались различные препараты как зарубежного, так и российского производства, показавшие свою эффективность при аденокарциноме желудка: Радахлорин, Фотодитазин. В настоящее время широкое распространение получило применение препарата Хлорин Е6 - одного из наиболее перспективных ФС 3-го поколения, выпускаемого на территории РФ. Субстанцией для производства большей части ФС является Хлорин Е6 натрия, получаемый методом химического синтеза из метилфеофорбида, который, экстрагируется из биомассы зелёной микроводоросли *Spirulina Platensis*, произрастающей в Японии и Калифорнии. В настоящее время остро встаёт вопрос о замене импортных интермедиатов на более доступные. В отличие от остальных препаратов, производимых на территории РФ, разработана и стандартизирована технология производства Хлорина Е6 («Фоторан Е6») из борщевика Сосновского (*Heracleum Sosnowskyi*) [16]. На основании клинического опыта применения эФДТ в лечении опухолевого стеноза у больных РЖ и официальных данных о широком терапевтическом окне Хлорин Е6 (1,0 мг/кг – 2,5 мг/кг массы тела больного), учитывая высокую стоимость препарата, была выдвинута гипотеза о том, что эффективность минимальной терапевтической дозы будет аналогична максимальной, при этом снизится риск возникновения нежелательных явлений, связанных с введением ФС.

Цель исследования.

Оценить эффективность и безопасность применения различных терапевтических доз ФС Хлорин Е6 при эФДТ зоны опухолевого стеноза у больных местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, на предоперационном этапе лечения.

Материалы и методы.

Пилотное одноцентровое рандомизированное клиническое исследование выполнено на базе НИИ хирургии и неотложной медицины, онкологических отделений № 1 и № 9 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России в период с 2020 по 2021 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

В исследование включено 20 пациентов старше 18 лет с гистологически верифицированным потенциально-операбельным РЖ $cT \geq 2M0$, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом ECOG 0–2. Критерии не включения: 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. Включенные в исследование пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 проводили методом запечатанных конвертов без ослепления участников и исследователей. В первую группу ($n=10$) вошли пациенты, которым фотосенсибилизатор Хлорин Е6 вводили в минимальной терапевтической дозе 1,0 мг/кг массы тела, во вторую ($n=10$) – в максимальной дозе 2,5 мг/кг. Дизайн исследования показан на рисунке 1.

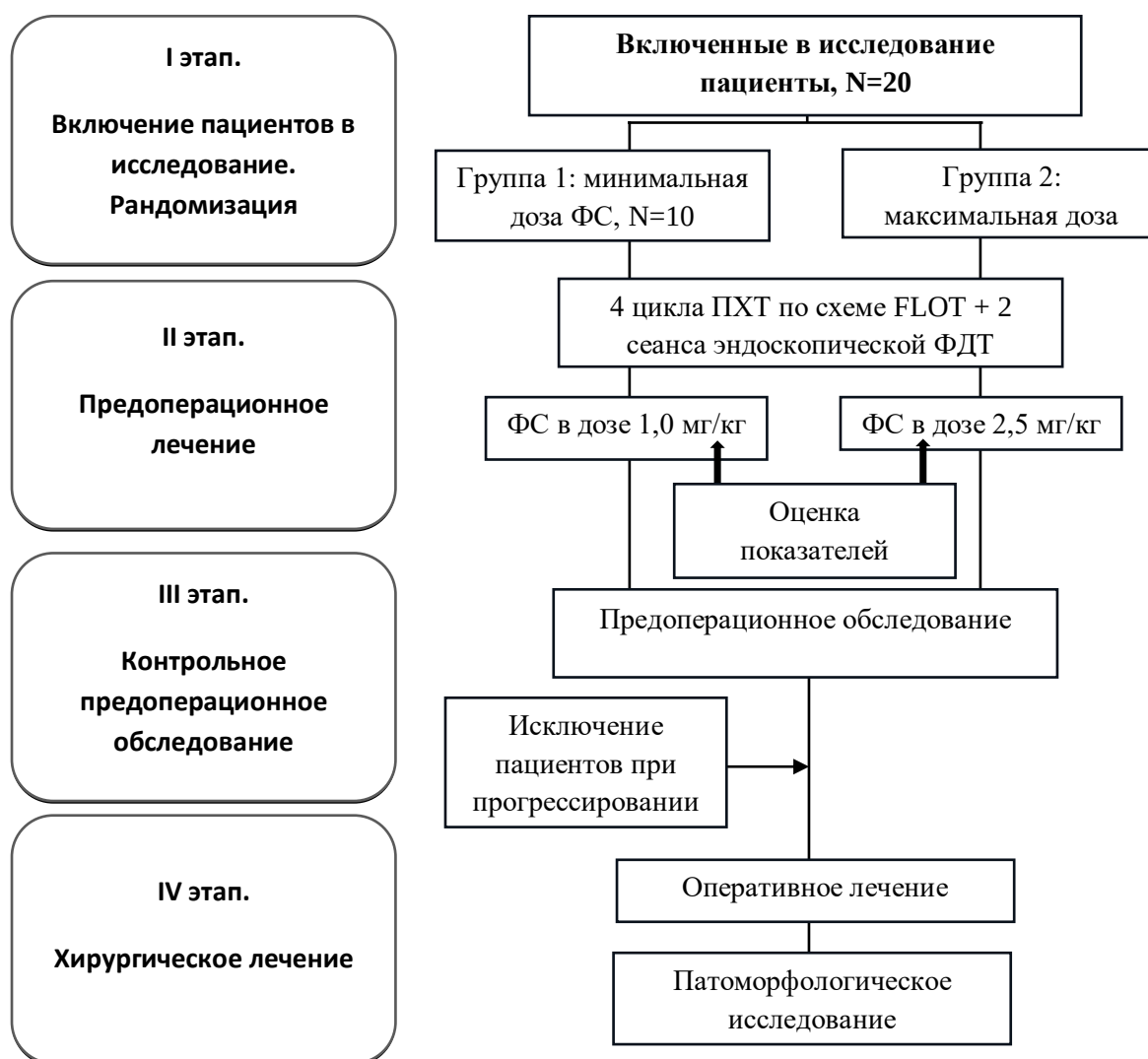


Рисунок 1. Дизайн исследования

Методика комплексного лечения пациентов. Все пациенты получали комбинированное предоперационное лечение, включавшее четыре цикла полихимиотерапии по схеме FLOT (доцетаксел, оксалиплатин, фторурацил, лейковорин) и два сеанса эФДТ. Сеансы эФДТ проводили перед первым и третьим циклами химиотерапии, за три дня до введения цитостатиков. Препарат Хлорин Е6 (отечественного производства) вводили внутривенно капельно в тёмном помещении в течение 30 мин, разводя в 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Пациентам 1 группы препарат вводился в дозе 1 мг/кг веса, пациентам второй группы в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 3 часа 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 $\pm 1\%$ в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс с интервалом 90 мс в дозе 400 Дж/см² (рисунок 2). Объем опухоли рассчитывался на основании МСКТ, выполненной до начала лечения. Контроль положения световода осуществляли с помощью эндоскопа Olympus GIF-Q180 и процессора Olympus EVIS EXERA II (Япония). Для профилактики фототоксических реакций всем пациентам рекомендовали избегать прямого солнечного света и носить солнцезащитные очки в течение семи суток после введения ФС.

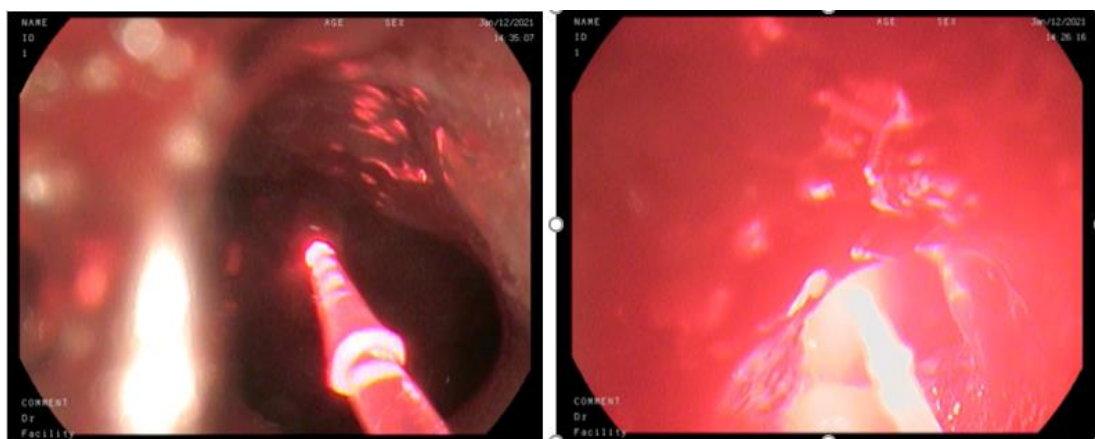


Рисунок 2. Сеанс эндоскопической фотодинамической терапии зоны опухолевого стеноза желудка

Первичной конечной точкой являлась разница времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку до лечения и после завершения предоперационного этапа (рентгеноскопия с сульфатом бария). Вторичные конечные точки: лечебный патоморфоз по шкале TRG (Tumor Regression Grade) при гистологическом исследовании операционного материала, объективный ответ опухоли по критериям RECIST 1.1 (на основании мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), доля пациентов, полностью завершивших предоперационное лечение, а также показатели безопасности: наличие системной фототоксичности (гиперемия, отёк, ожоги кожи), офтальмологической фототоксичности (светобоязнь, конъюнктивит) и

интенсивность болевого синдрома в первые сутки после каждого сеанса эФДТ по визуально-аналоговой шкале (0–10 баллов).

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.23. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха [IQR] или среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения независимых групп по количественным признакам применяли U-критерий Манна–Уитни, для категориальных – точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов.

Проанализированы данные по всем пациентам, включенным в исследование (Intention to treat). Группы сопоставимы между собой по показателям пола, возраста, общесоматического статуса, сТ-, сN-критериям, стадии заболевания, патоморфологической характеристике опухоли. Исходные данные по пациентам представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Исходные данные по пациентам обеих групп пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз Хлорин Е6 при эФДТ зоны опухолевого стеноза желудка

Характеристика пациентов		Группа 1 (минимальная доза ФС) (n=10)	Группа 2 (максимальная доза ФС) (n=10)	p-value
Пол	Мужской, N=7	3 (30%)	4 (40%)	1
	Женский, N=13	7 (70%)	6 (60%)	
Возраст, лет	18-80, N=20	10 (100%)	10 (100%)	1
ECOG – статус	0, N=4	2 (20%)	2 (20%)	0,815
	1, N=13	6 (60%)	7 (70%)	

	2, N=3	2 (20%)	1 (10%)	
сТ	2, N=4	2 (20%)	2 (20%)	0,881
	3, N=9	5 (50%)	4 (40%)	
	4a, N=7	3 (30%)	4 (40%)	
сN	0, N=3	1 (10%)	2 (20%)	0,807
	1, N=7	3 (30%)	4 (40%)	
	2, N=8	5 (50%)	3 (30%)	
	3, N=2	1 (10%)	1 (10%)	
Стадия	IIa, N=5	2 (20%)	3 (30%)	0,672
	IIb, N=4	3 (30%)	1 (10%)	
	III, N=11	5 (50%)	6 (60%)	
Патоморфология	LG, N=8	3 (30%)	5 (50%)	0,558
	HG, N=6	3 (30%)	3 (30%)	
	ПКР, N=6	4 (40%)	2 (20%)	
ypT	2, N=3	—	3 (33,3%)	0,117
	3, N=14	8 (88,9%)	6 (66,7%)	
	4a, N=1	1 (11,1%)	—	
ypN	0, N=4	3 (33,3%)	1 (11,1%)	0,644
	1, N=6	3 (33,3%)	3 (33,3%)	
	2, N=6	2 (22,2%)	4 (44,4%)	
	3, N=2	1 (11,1%)	1 (11,1%)	
П/о стадирование	Ib, N=0	—	—	0,672
	IIa, N=4	3 (33,3%)	1 (11,1%)	
	IIb, N=8	3 (33,3%)	5 (55,6%)	
	IIIa, N=5	2 (22,2%)	3 (33,3%)	
	IIIb, N=1	1 (11,1%)	-	
	IIIc, N=0	—	—	

Медиана времени эвакуации (ч.) суспензии бария сульфата до лечения в группе с минимальной дозой ФС составила 18 IQR [16;20], с максимальной дозировкой 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).

Результаты.

Динамика эвакуаторной функции желудка (первичная конечная точка). Исходная медиана времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку в обеих группах составляла 18 часов [IQR 16–20 в группе 1,0 мг/кг; IQR 16–18 в группе 2,5 мг/кг; $p=0,473$]. После завершения предоперационного лечения в группе пациентов, получавших минимальную дозу ФС (1,0 мг/кг), медиана времени эвакуации сократилась до $13,2 \pm 10,09$ ч (медиана разницы составила 4,8 ч). В группе максимальной дозы (2,5 мг/кг) этот показатель снизился до $16,4 \pm 13,11$ ч (медиана разницы – 1,6 ч). Различия в динамике времени эвакуации между группами не достигли статистической значимости ($U=25,0$; $p=0,054$), что представлено на рисунке 3.

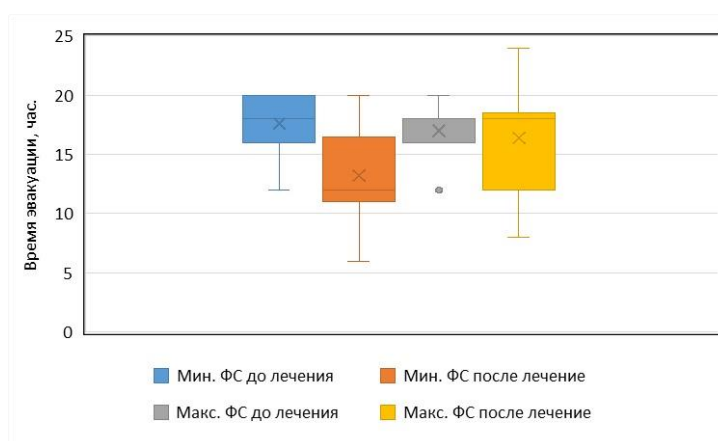


Рисунок 3. Эвакуация контрастного вещества из желудка в тонкую кишку до и после лечения

Завершение предоперационного этапа лечения. Все пациенты (100%) в группе с минимальной дозой Хлорина Е6 полностью завершили запланированный курс предоперационного лечения. В группе с максимальной дозой полный курс завершили 8 из 10 пациентов (80%) (рисунок 4). У одного пациента данной группы после 3-го цикла ПХТ развилась клиническая картина декомпенсации стеноза, потребовавшая выполнения раннего хирургического вмешательства; у второго пациента после 2-го цикла ПХТ было зафиксировано прогрессирование заболевания в виде сдавления холедоха увеличенными лимфатическими узлами, что послужило основанием для смены лечебной тактики.

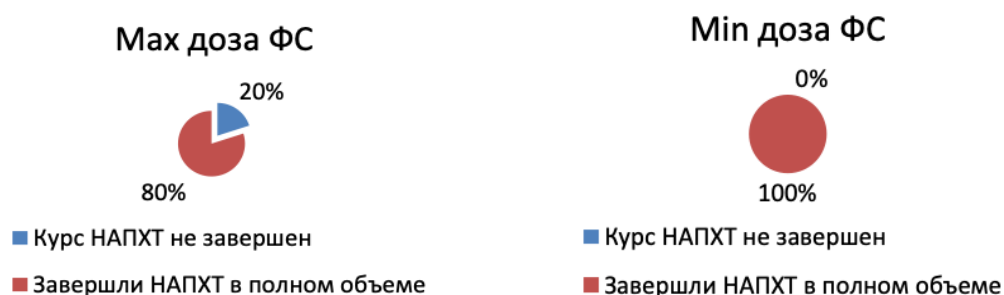


Рисунок 4. Процент больных, полностью завершивших предоперационный этап химиотерапевтического лечения

Лечебный патоморфоз и объективный ответ опухоли. Полного патоморфоза (TRG 1) не наблюдалось ни в одном случае. Распределение степеней лечебного патоморфоза по шкале TRG в группе минимальной дозы составило: TRG 2 – у 3 (30%), TRG 3 – у 3 (30%), TRG 4 – у 3 (30%), TRG 5 – у 1 (10%) пациента. В группе максимальной дозы: TRG 2 – у 1 (10%), TRG 3 – у 5 (50%), TRG 4 – у 3 (30%) пациентов (у одного больного по причине прогрессирования заболевания операция не выполнялась). Статистически значимых межгрупповых различий по выраженности патоморфоза не выявлено ($U=30,5$; $p=0,217$; рисунок 5).

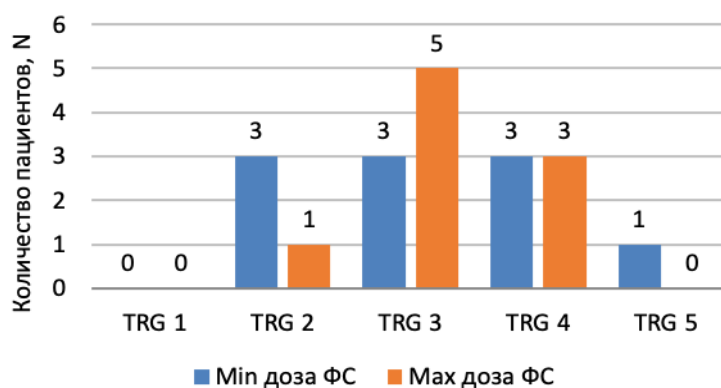


Рисунок 5. Степень лечебного патоморфоза опухоли
у пациентов пилотного исследования

При оценке ответа по критериям RECIST 1.1 частичный ответ зарегистрирован у 4 (40%) пациентов в группе 1,0 мг/кг и у 2 (20%) в группе 2,5 мг/кг. Стабилизация заболевания отмечена у 6 (60%) и 7 (70%) пациентов соответственно. Прогрессирование выявлено у 1 (10%) пациента из группы максимальной дозы. Различия между группами не являлись статистически значимыми (χ^2 Пирсона = 1,00; $p=0,607$).

Безопасность лечения. Анализ нежелательных явлений, связанных с проведением фотодинамической терапии, выявил следующие закономерности (таблица 2). После первого сеанса эФДТ частота системной фототоксичности была статистически значимо ниже в группе минимальной дозы: 20% (2/10) против 70% (7/10) в группе максимальной дозы (точный критерий Фишера = 5,051; $p=0,035$). После второго сеанса эта разница нивелировалась: 10% (1/10) и 20% (2/10) соответственно ($p=0,5$). Показатели безопасности проведения эФДТ приведены в таблице 2.

Офтальмологическая фототоксичность после первого сеанса наблюдалась у 30% (3/10) пациентов группы 1,0 мг/кг и у 60% (6/10) группы 2,5 мг/кг ($p=0,370$). После второго сеанса различия стали статистически значимыми: частота офтальмотоксичности в группе минимальной дозы составила 20% (2/10), тогда как в группе максимальной – 80% (8/10) (точный критерий Фишера = 7,2; $p=0,023$).

Таблица 2

Показатели безопасности проведения эФДТ зоны опухолевого стеноза с максимальной и минимальной терапевтической дозой ФС

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

Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в первые сутки после каждого сеанса ФДТ значимо не различалась между группами. После первого сеанса распределение баллов по ВАШ в группах было сопоставимо ($\chi^2=4,533$; $p=0,475$), как и после второго сеанса ($\chi^2=1,676$; $p=0,795$).

Обсуждение.

В отечественной литературе описаны случаи успешного лечения РЖ методом фотодинамической терапии с использованием ФС Фотогем, Фотосенс, Аласенс-индуцированный протопорфирин IX, Радахлорин [17], для которых уже существуют стандартизированные дозы применения. Однако, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет данных о применении Хлорин Е6 в лечении аденокарциномы желудка, при этом согласно официальной инструкции препарат может применяться в лечении злокачественных новообразований полых органов в дозе 1,0 мг/кг – 2,5 мг/кг массы тела больного.

В научной литературе есть данные о применении Хлорин Е6 в лечении злокачественных опухолей различных локализаций, при этом нет данных о

стандартизации вводимых доз препарата. Так, например, Хлорин Е6 показал свою эффективность при ФДТ базальноклеточного рака кожи в дозе 1,1–1,6 мг/кг [18]. Так же ФДТ с Хлорином Е6 в дозе 5 мг/кг массы тела пациента эффективна и безопасна при метастазах пигментированной меланомы в кожу [19].

В экспериментальных исследованиях показано, что новый отечественный ФС Хорин Е6 обладает высокой противоопухолевой активностью *in vivo* для ФДТ карциномы Эрлиха. Эффективность ФДТ с Хлорином Е6 зависит от дозы ФС и параметров лазерного воздействия. Проведение ФДТ через 1 ч 30 мин – 1 ч 45 мин после введения ФС в дозе 5,0 мг/кг с параметрами лазерного воздействия $E=150$ Дж/см² и $P_s=0,48$ Вт/см² позволяет достичь полной регрессии опухолевых узлов и отсутствия рецидива на протяжении трёх месяцев наблюдений. Хлорин Е6 в дозе 5,0 мг/кг экстраполируется на дозу человека в расчете 0,85 мг/кг веса тела больного [18].

Потребность ФДТ в онкологической практике в последние годы экспоненциально возросла, при этом ФС на основе хлорина имеют множество преимуществ перед традиционными. Учитывая высокую стоимость препаратов группы ФС и необходимость импортозамещения, исследование по оценке эффективности и безопасности применения различных терапевтических доз ФС Хлорин Е6 имеет практическую и экономическую ценность.

Для объективной оценки применения эндоскопической ФДТ в рамках лечения опухолевой обструкции желудка требуется проведение клинического исследования, был сформирован и опубликован протокол исследования [20]. В промежуточных результатах плотного исследования по оценке влияния ФДТ на реканализацию опухолевого стеноза при РЖ показано, что медиана времени эвакуации бариевой взвеси была значимо меньше в группе комбинированного лечения, что подтвердилось окончательными результатами [21].

Выводы

Применение ФС Хлорин Е6 в минимальной терапевтической дозе (1,0 мг/кг) при эФДТ зоны опухолевого стеноза у больных местно-

распространенным РЖ на предоперационном этапе показало следующие результаты:

1. Эффективность. Минимальная доза (1,0 мг/кг) не уступает максимальной (2,5 мг/кг) по ключевым показателям эффективности: не выявлено статистически значимых различий в улучшении эвакуаторной функции желудка ($p=0,054$), степени лечебного патоморфоза ($p=0,217$) и частоте объективного ответа по критериям RECIST 1.1 ($p=0,607$).
2. Безопасность. Использование минимальной дозы позволяет значимо снизить риск нежелательных явлений, связанных с ФС:
Частота системной фототоксичности после первого сеанса ФДТ снижена более чем в 3 раза (20% против 70%; $p=0,035$).
Частота офтальмологической фототоксичности после завершения курса лечения снижена в 4 раза (20% против 80%; $p=0,023$).
3. Переносимость и комплаентность. На фоне применения дозы 1,0 мг/кг 100% пациентов смогли завершить полный курс предоперационной химиотерапии, что может косвенно свидетельствовать о лучшей переносимости комбинированного лечения.

Таким образом, эФДТ с Хлорином Е6 в дозе 1,0 мг/кг может отказаться эффективным и безопасным компонентом комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, обеспечивая сопоставимую эффективность при достоверно лучшем профиле безопасности и меньших экономических затратах.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicals*. 2021; 71(3) : 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Patel A.K., Sethi N.S., Park H. Gastric cancer: a review. *Journal of the American Medical Association*. 2026; 335(5) : 439–50.
<https://10.1001/jama.2025.20034>
3. Тарасов С.А., Ярцев П.А., Рогаль М.М., Аксенова С.О. Осложнённые формы рака желудка — современные подходы к лечению. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2024; (4) : 125–40.
4. Шабунин А.В., Лебедев С.С., Чеченин Г.М., Баринев Ю.В., Сидорова Ю.В., Багателья З.А., Варданян А.В., Долидзе Д.Д. Опыт применения металлических саморасширяющихся стентов при злокачественной обструкции выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017; (8) : 47–50.
5. Kim J.J., Lee J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Cho J.Y., Ryu C.B., et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 66(4): 693–700.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.04.013>
6. Kwee R.M., Kwee T.C. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(37) : 10502–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10502>
7. Chen X.J., Chen G.M., Wei Y.C., Yu H., Wang X.C., Zhao Z.K., et al. Palliative gastrectomy versus gastrojejunostomy for advanced gastric cancer with outlet obstruction: a propensity score matching analysis. *BioMed Central Cancer*. 2021; 21(1) : 188. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07904-7>
8. Chua Y.J., Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Oct; 14(10) : 2687–90.
<https://doi.org/10.1245/s10434-007-9423-7>
9. Wang H., Ewetse M.P., Ma C., Pu W., Xu B., He P., et al. The "Light Knife" for gastric cancer: photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2022; 15(1) : 101.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010101>

10. Zhu J., Wang Y., Xu B., Pu W., He P., Zhang J., et al. Photodynamic therapy may salvage chemotherapy failure in gastric cancer: a case report and a literature review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024 Apr; 46 : 104038. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104038>
11. Соколов Д.В., Булычева И.В., Праведников П.А., Махсон А.Н., Соколов В.В. Наблюдение успешной фотодинамической терапии при раннем раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013; (2(1)) : 5 4–5.
12. Свечкова А.А. Метод неоадьювантного комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка, осложненного стенозом выходного отдела. В кн.: «*Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины – 2020*».СПб.; 2020. с. 171.
13. Свечкова АА. Метод неоадьювантного комбинированного лечения местнораспространенного рака желудка, осложненного стенозом выходного отдела. В кн.: «*Санкт-Петербургские научные чтения – 2019*». СПб.; 2020. с. 275-276.
14. Захаренко А.А., Свечкова А.А., и др. Комбинированное лечение пациентов с местнораспространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом: пилотное исследование. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12(3s1) : 130.
15. Погарцева Ю.А., Каухова И.Е. Получение и стандартизация опытных партий лекарственного препарата для фотодинамической терапии «Фоторан Е6, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий» с использованием в качестве сырья листьев борщевика. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2024;27(7):11–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2024-07-02>
16. Филоненко Е.В., Соколов В.В., Карпова Е.С. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013; (2(2)) : 3–7.
17. Sheleg S.V., Zhavrid E.A., Khodina T.V., Kochubeev G.A., Istomin Y.P., Chalov V.N., Zhuravkin I.N. Photodynamic therapy with chlorin e(6) for skin

- metastases of melanoma. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2004; 20(1) : 21-6. <https://10.1111/j.1600-0781.2004.00078.x>
18. Абрамова О.Б., Каплан М.А., и др. Противоопухолевая эффективность фотодинамической терапии карциномы Эрлиха мышей с новым фотосенсибилизатором Фоторан Е6. *Радиация и риск*. 2022; 31(2) : 162–73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173>
19. Huang L, Asghar S, Zhu T, Ye P, Hu Z, Chen Z, Xiao Y. Advances in chlorin-based photodynamic therapy with nanoparticle delivery system for cancer treatment. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021; 18(10) : 1473–500. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1950685>.
20. Захаренко А.А., Свечкова А. А. Комбинированное лечение пациентов с местнораспространённым раком желудка, осложнённым субкомпенсированным опухолевым стенозом: протокол пилотного клинического исследования. *Медлайн.ру*. 2023; 25(5) : 1. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom25/art1.html> (дата обращения 10.03.2026)
21. Свечкова А.А., Хамид А.Х., Вовин К.Н., Захаренко А.А. Комбинированное лечение пациентов с местнораспространённым раком желудка, осложнённым субкомпенсированным стенозом: промежуточные результаты клинического исследования. *Медлайн.ру*. 2025; 26 : 96. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom26/art5.html> (дата обращения 10.03.2026)

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicals*. 2021;71(3) : 209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Patel A.K., Sethi N.S., Park H. Gastric cancer: a review. *Journal of the American Medical Association*. 2026; 335(5) : 439–50.
<https://10.1001/jama.2025.20034>
3. Tarasov S.A, Yartsov P.A, Rogal M.M, Aksenova S.O. Complicated gastric cancer and modern treatment approaches. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2024; (4): 125–40 (in Russian).
4. Shabunin A.V., Lebedev S.S., Chechikin G.M., Barinov Y.V., Sidorova Y.V., Bagatelia Z.A., Vardanyan A.V., Dolidze D.D. Metal self-expanding stents for malignant obstruction of stomach outlet and duodenum. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017; (8): 47–50 (in Russian).
5. Kim J.J., Lee J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Cho J.Y., Ryu C.B., et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007; 66(4) : 693–700.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2007.04.013>
6. Kwee R.M., Kwee T.C. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015; 21(37) : 10502–9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10502>
7. Chen X.J., Chen G.M., Wei Y.C., Yu H., Wang X.C., Zhao Z.K., et al. Palliative gastrectomy versus gastrojejunostomy for advanced gastric cancer with outlet obstruction: a propensity score matching analysis. *BioMed Central Cancer*. 2021; 21(1) : 188. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07904-7>
8. Chua Y.J., Cunningham D. The UK NCRI MAGIC trial of perioperative chemotherapy in resectable gastric cancer: implications for clinical practice. *Annals of Surgical Oncology*. 2007 Oct; 14(10) : 2687–90.
<https://doi.org/10.1245/s10434-007-9423-7>
9. Wang H., Ewetse M.P., Ma C., Pu W., Xu B., He P., et al. The "Light Knife" for gastric cancer: photodynamic therapy. *Pharmaceutics*. 2022; 15(1) : 101.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010101>
10. Zhu J., Wang Y., Xu B., Pu W., He P., Zhang J., et al. Photodynamic therapy may salvage chemotherapy failure in gastric cancer: a case report and a

- literature review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2024 Apr; 46 : 104038. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2024.104038>
11. Sokolov D.V., Bulychева I.V., Pravednikov P.A., Makhson A.N., Sokolov V.V. A case of successful photodynamic therapy for early gastric cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2013; (2(1)): 5 4–5 (in Russian).
 12. Svechkova A.A. Neoadjuvant combined treatment method for locally advanced gastric cancer complicated by outlet stenosis. In: *Aktual'nyye voprosy eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny–2020*». SPb.; 2020. p. 171 (in Russian).
 13. Svechkova AA. A method of neoadjuvant combined treatment of locally advanced gastric cancer complicated by pyloric stenosis. In: *Sankt-Peterburgskie nauchnye chteniya – 2019*. SPb.; 2019. p. 275-276 (in Russian).
 14. Zakharenko A.A., Svechkova A.A. Combination treatment of patients with locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated tumor stenosis: a pilot study. *Malignant tumors*. 2022; 12(3s1): 130 (in Russian).
 15. Pogartseva Yu.A., Kaukhov I.E. Obtaining and standardization of experimental batches of "Photoran E6, lyophilizate for the preparation of solution for infusions", a drug for photodynamic therapy using hogweed leaves as raw materials. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2024; (7) (in Russian).
 16. Filonenko E.V., Sokolov V.V., Karpova E.S. Efficiency of photodynamic treatment in patients with early gastric cancer. *Photodynamic therapy and photodyagnosis*. 2013; (2(2)): 3–7 (in Russian).
 17. Sheleg S.V., Zhavrid E.A., Khodina T.V., Kochubeev G.A., Istomin Y.P., Chalov V.N., Zhuravkin I.N. Photodynamic therapy with chlorin e(6) for skin metastases of melanoma. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2004; 20(1) : 21-6. <https://10.1111/j.1600-0781.2004.00078.x>
 18. Abramova O.B., Kaplan M.A., i dr. Antitumor efficiency of photodynamic therapy of Ehrlich carcinoma mice with the photosensitizer Photoran E6.

- Radiation and Risk*. 2022; 31(2): 162–73. <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2022-31-2-162-173> (in Russian).
19. Huang L, Asghar S, Zhu T, Ye P, Hu Z, Chen Z, Xiao Y. Advances in chlorin-based photodynamic therapy with nanoparticle delivery system for cancer treatment. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2021; 18(10) : 1473–500. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1950685>.
20. Zakharenko A.A., Svechkova A.A. Combined treatment of patients with locally advanced outlet obstructive gastric cancer: protocol of a pilot clinical trial. *Medline.ru*. 2023; 25(5): 1. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom25/art1.html> (дата обращения 10.03.2026) (in Russian).
21. Svechkova A.A., Khamid A.X., Vovin K.N., Zakharenko A.A. Combined treatment of patients with locally advanced outlet obstructive gastric cancer: interim results of the clinical trail. *Medline.ru*. 2025; 26 : 96. URL: <https://www.medline.ru/public/art/tom26/art5.html> (дата обращения 10.03.2026) (in Russian).