

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ БРЮШИНЫ

Э.А.Сулейманов¹, В.М.Хомяков², Л.Г.Серова², Л.И.Москвичева², Е.В.Филоненко², А.Д.Каприн²

¹ ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»;

364029, Россия, Чеченская Республика, Грозный, ул. Леонова, 81

² МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3



РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор посвящен проблеме циторедуктивного лечения при злокачественной опухолевой патологии органов брюшной полости. Актуальность проблемы обусловлена как ростом заболеваемости раком данной локализации в России и в большинстве развитых стран мира, так и высокой частотой выявления заболевания на поздних стадиях. Описаны методы специфического лечения канцероматоза брюшины, основанные на возможности воздействия на очаги микродиссеминации после выполненной хирургической максимальной циторедукции. К данным методикам дополнительного интраоперационного специфического противоопухолевого воздействия относятся интраоперационная лучевая терапия, гипертермическая внутривнутрибрюшная химиотерапия, интраоперационная фотодинамическая терапия, каждая из которых отличается уровнем сложности исполнения, механизмами воздействия на опухоль и здоровые ткани больного, эффективностью. В обзоре наиболее подробно описаны преимущества, перспективы и возможности применения интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) при перитонеальном канцероматозе, приведены результаты ряда отечественных и зарубежных клинических исследований, продемонстрировано успешное применение ИОФДТ в клинической онкологии, позволяющее существенно снизить риск развития вторичного опухолевого поражения брюшины. Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений, основанный на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в высокопролиферативных тканях. Преимуществами данного вида лечения больных перитонеальным канцероматозом являются селективность воздействия на скрытые очаги микродиссеминации, а также визуально определяющуюся опухолевую ткань, высокая эффективность использования у больных злокачественными новообразованиями органов брюшной полости и малого таза в сочетании с циторедуктивным лечением, минимальное влияние на здоровые органы и ткани пациента, хорошая переносимость процедуры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

интраоперационная фотодинамическая терапия, канцероматоз брюшины, колоректальный рак, рак желудка, рак яичников

Оформление ссылки для цитирования статьи: Сулейманов Э.А., Хомяков В.М., Серова Л.Г., Москвичева Л.И., Филоненко Е.В., Каприн А.Д. Интраоперационная фотодинамическая терапия при метастатическом поражении брюшины. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(3): 59-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-6

Для корреспонденции

Филоненко Елена Вячеславовна – д.м.н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3; E-mail: derkul23@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 22.06.2016 г., принята к печати 15.08.2016 г.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY FOR METASTATIC PERITONEAL TUMORS

E.A.Suleimanov¹, V.M.Khomyakov², L.G.Serova², L.I.Moskvicheva², E.V.Filonenko², A.D.Kaprin²

¹ Republican oncologic dispensary; 81, ul. Leonova, Grozny, Chechnya, 364029

² P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

ABSTRACT

This review is devoted to the cytoreductive treatment of malignant tumors of the abdominal organs. The actuality of the issue is determined both by increase of the incidence of abdominal cancer in Russia and in majority of developed countries and by high rate diagnosis on late stages of disease. The methods of treatment of peritoneal carcinomatosis, based on possible effects on the secondary peritoneal tumors after surgical cytoreduction to reduce the risk of local recurrence and disease progression are described. These methods of additional intraoperative specific antitumor action include intraoperative radiation therapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, intraoperative photodynamic therapy characterized by differences in difficulty of performance, mechanisms of effect on tumor and healthy tissues, efficiency. Benefits, opportunities and possibilities of application of intraoperative photodynamic therapy (IOPDT) for secondary peritoneal tumors are described in details, the results of a number of domestic and foreign clinical studies are shown, the successful application of intraoperative photodynamic therapy in clinical oncology, which allows reducing the risk of secondary tumor lesions of the peritoneum significantly, is demonstrated. Photodynamic therapy – a method with high efficiency and almost no side effects and complications, based on the ability of photosensitizer to accumulate selectively and retain in the high proliferative tissues. The advantages of this type of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis are a selective effect on the peritoneal carcinomatosis and on visually detected tumor tissue, high efficiency in patients with malignant tumors of the abdominal cavity and pelvis combined with surgical cytoreduction, minimal effect on normal organs and tissues of the patient, well tolerated procedure.

KEYWORDS:

intraoperative photodynamic therapy, peritoneal carcinomatosis, colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer

For citation: Suleimanov E.A., Khomyakov V.M., Serova L.G., Moskvicheva L.I., Filonenko E.V., Kaprin A.D. Intraoperative photodynamic therapy for metastatic peritoneal tumors. Issled. prakt. med. (Research'n Practical Medicine Journal). 2016; 3(3): 59-67. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-6

For correspondence:

Elena V. Filonenko – MD, Prof., Head of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Адрес: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia; E-mail: derkul23@yandex.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

В настоящее время заболеваемость раком органов брюшной полости неуклонно растет как в России, так и в большинстве развитых стран мира. Доля злокачественных новообразований органов брюшной полости в структуре онкологической заболеваемости в странах Западной Европы составляет около 30% всех локализаций. В России показатель общей распространенности злокачественных новообразований в 2013 г. составил 373,42 случаев на 100 тыс. населения. В 2013 г. в России было выявлено 535 887 новых случаев злокачественного новообразования (54,2% у женщин, 45,8% у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375), при этом злокачественные новообразования органов брюшной полости и малого таза для обоих полов составили 579,5 случаев на 100 тыс. населения (рак желудка – 25,99; колоректальный рак – 42,6; поджелудочная железа – 10,69; рак яичников – 17,21 случаев на 100 тыс. населения) [1]. Достижение долговременной выживаемости больных является основной задачей в лечении злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза. Высокий уровень оперативной техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов позволяют достоверно улучшить выживаемость у значительной доли таких больных [2].

Лечение метастатических опухолей органов брюшной полости и малого таза представляет собой нерешенную проблему современной онкологии. К сожалению, полное удаление первичной опухоли и определяемых интраоперационно метастатических очагов, выполнение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, с резекцией соседних органов, сосудистых и нервных структур не приводит к стойкому выздоровлению из-за высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы [3].

Проблема канцероматоза брюшины остается актуальной в лечении рака органов желудочно-кишечного тракта и рака яичников. По данным отечественных и зарубежных авторов, во время операции обнаруживают диссеминацию опухоли по брюшине у 19–25% больных раком желудка или толстой кишки и у 70% больных – при раке яичников [2, 3].

Попадание свободных опухолевых эмболов в брюшную полость в результате прорастания брюшины, расширенная лимфодиссекция и нарушение целостности пораженных органов при их мобилизации во время хирургической операции, захват опухолевых клеток фибрином межтканевым матриксом в зонах десерозированной поверхности и нарушения в микроциркуляторном звене – все эти факторы являются важной этиологической составляющей для развития интраперитонеального метастазирования. Вторым вариантом рецидивирования опухолей брюшной полости является развитие местного рецидива в ложе удаленной опухоли или пораженного органа. Причинами подобных рецидивов является наличие субклинических метастазов – опухолевых клеток, на стенках магистральных сосудов, в окружающей клетчатке. Стандартных способов оценки распространенности канцероматоза брюшины, как и общепринятой классификации, в настоящее время нет. Предложены для практического применения различные

классификации, основанные на балльных шкалах оценки площади и локализации поражения брюшины, выражаемые «коэффициентами», или «индексами перитонеального канцероматоза», или «ранжирование» канцероматоза брюшины по стадиям в зависимости от оцениваемых параметров – распространенности, размера, глубины инвазии опухолевых очагов. Индекс перитонеального канцероматоза определяется в ходе хирургической ревизии брюшной полости: при лапароскопии или лапаротомии [2].

Методики интраоперационного воздействия на область операционного поля и брюшину у онкологических больных

С целью снижения риска развития местного рецидива и перитонеального канцероматоза возможно применение различных методов дополнительного противоопухолевого воздействия на область операционного поля и брюшину: интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ), гипертермическая интраоперационная внутривнутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ), интраоперационная фотодинамическая терапия (ОИФДТ).

ИОЛТ заключается в подведении в ходе оперативного вмешательства высокой дозы излучения непосредственно на ложе опухоли и зону основных лимфатических коллекторов. Противоопухолевый эффект однократной высокой дозы ионизирующего излучения более выражен, чем при фракционированном облучении, однако, несмотря на теоретические преимущества комбинированного лечения с применением ИОЛТ распространение метода сдерживается отсутствием стандартизированных подходов к ее выполнению, сложностью процедуры, связанной с транспортировкой, укладкой и привлечением дополнительных специалистов [4–8].

По данным ряда авторов установлено, что лучевая терапия не позволяет достигнуть значительного повреждающего эффекта при низкодифференцированных опухолях и, прежде всего, карциномах, защищенных муцино-мукоидными субстанциями. Недостаточно изучена радиочувствительность микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. Также остаются крайне противоречивыми данные о переносимости ИОЛТ с расширенными комбинированными оперативными вмешательствами, частоте развития и тяжести осложнений в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после лечения [9, 10, 11].

В настоящее время для улучшения прогноза у больных с местнораспространенным и диссеминированным опухолевым процессом активно разрабатываются методики внутрибрюшинного введения противоопухолевых препаратов в нормо- и гипертермических режимах как одного из возможных способов профилактики и лечения канцероматоза брюшины [4, 12, 13, 14]. Так, при внутрибрюшном введении концентрация митомицина С в перитонеальной жидкости длительно остается высокой, при этом концентрация препарата в сыворотке крови не достигает максимальных значений, характерных для парентерального введения той же дозы препарата [15]. Более перспективным считается метод, включающий циторедуктивную операцию в сочетании с ИВГХ. При этом используются различные комби-

нации митомицина, цисплатина, 5-фторурацила и этопозида. У. Уопетуга в рандомизированном исследовании показал достоверное улучшение отдаленных результатов хирургического лечения после интраперитонеальной гипертермической перфузии с использованием митомицина С и цисплатина по сравнению с интраперитонеальным введением, но без гипертермии. Химиотерапевтические агенты при внутриволостном введении способны проникать лишь на 1–2 мм вглубь опухолевой ткани, поэтому для реализации максимального эффекта решающее значение имеет выполнение хирургической циторедукции, в ходе которой производят удаление пораженной брюшины, рассекают спайки и контролируют распределение гипертермического раствора [16]. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о спектре цитостатических препаратов, необходимых дозах, длительности воздействия, а также отсутствуют достоверные данные о влиянии индуцированной гипертермии на клеточные компоненты опухолевой и здоровой ткани [17–20].

Учитывая все вышеизложенное, в последние годы в литературе появились публикации, посвященные ИОФДТ при метастатическом поражении брюшины.

Возможности проведения интраоперационной фотодинамической терапии у больных с перитонеальной диссеминацией

Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений. Он основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, а также в активно пролиферирующих тканях. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению сенсибилизированных субстанций без негативного влияния на здоровые ткани и органы [21, 22].

Впервые эффективность ИОФДТ брюшины ученые оценивали в экспериментальных исследованиях. Так, в 1983 г. Н.О. Douglass et al. обосновали эффективность ИОФДТ брюшины: кроликам имплантировались клетки эпителиомы Brown-Pierce на висцеральную брюшину, поверхность поджелудочной железы и капсулу печени. В качестве фотосенсибилизатора использовалось производное гематопорфирина в дозе 5 мг/кг, применялось лазерное излучение с длиной волны 631 нм. На 5–7-е сутки после был отмечен выраженный некроз опухоли [23]. В другом экспериментальном исследовании, проведенном Z. Tschner et al., интраперитонеально мышам вводили овариальные раковые эмбриональные клетки. ИОФДТ проводили на 9-й и 15-й дни с интраперитонеальным введением производных гематопорфирина. Получены хорошие результаты, отмечена регрессия заболевания у 6 из 16 животных [24]. R. V. Veenhuizen et al. изучали эффективность многокурсовой ИОФДТ при лечении СС531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс. Оценивалась эффективность различных

путей введения фотофрина: парентеральный и интраперитонеальный. На 7-е сутки после инокуляции опухоли крысам был введен фотофрин в дозе 5 мг/кг, длина волны 628 нм, плотность излучения 25–75 Дж/см². У всех животных основной группы отмечено увеличение безрецидивного периода. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в эффективности парентерального и внутриволостного пути введения [25]. K. L. Molpus et al., проводили многокурсовую ИОФДТ с дериватом бензопорфирина (BPD), используя лазер с длиной волны 690 нм, плотностью излучения 20 Дж/см² у мышей с перевивным раком яичников NIH: OVCAR-5. На аутопсии у всех животных выявлено уменьшение объема опухолевой массы [26].

Параллельно с этим проводились доклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения, а также степени воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. В исследованиях R. V. Veenhuizen et al. изучал на крысах линии Wag/RijA токсичность и вероятность перфорации стенки кишки после ИОФДТ. Для фотофрина и мезотетрагидроксибензилхлорина (mTHPC) наблюдался одинаковый спектр токсичности, лишь один случай перфорации кишки был в группе с mTHPC [25, 27]. Токсичность ФДТ по отношению к здоровой ткани брюшины исследовалась в эксперименте на собаках. Фотофрин в дозе 1,25 мг/кг вводили внутривенно и интраперитонеально. Использовали лазер с длиной волны 630 нм, плотность энергии составила от 0,57 до 0,74 Дж/см². Кроме незначительного транзиторного снижения числа лимфоцитов и умеренного подъема уровня трансаминаз, никаких других показателей токсичности отмечено не было. По данным биопсии отмечались незначительные воспалительные изменения брюшины. На аутопсии выявлены обратимые повреждения паренхимы почки, не сопровождавшиеся лабораторными изменениями [28].

Особое внимание в доклинических исследованиях по токсичности ИОФДТ уделялось воздействию на межкишечный анастомоз. T. F. DeLaney et al. у новозеландских белых кроликов проводили резекцию тонкой кишки и формировали межкишечный анастомоз после сеанса ИОФДТ. Производное гематопорфирина вводили в дозах 1,5–2,5 мг/кг за 24 ч перед операцией, плотность излучения составляла 1–20 Дж/см². Не было выявлено ни одной несостоятельности анастомоза при этих дозах. Более высокие дозы ПГП – 10 мг/кг и 20 мг/кг при плотности излучения 20 Дж/см² приводили в 75% случаев к несостоятельности анастомоза [29].

Исследована реакция тонкой кишки на ИОФДТ с использованием 5-АЛК при интраперитонеальном введении в дозе 50 мг/кг 5-АЛК. Определена максимальная пороговая доза для разрушения метастазов яичника – 1,6 Дж/см², не повреждающая мускулатуру кишечника [30].

Токсичность и переносимость интраперитонеальной ФДТ с мотексафин лютеина (MLu) тестировалась на собаках G. Griffin et al. В этом исследовании ИОФДТ проведена 13 собакам, MLu в дозе 0,2–2 мг/кг вводили за 3 ч до лапаротомии и воздействовали светом с мощностью 0,5–2 Дж/см² и длиной волны 732 нм. Лечение хорошо переносилось экспериментальными животными и определялось только незначительное проходящее повышение

показателей печеночных тестов, но не было клинически значимых повреждений печени или почек. Токсическое воздействие на кишечник определялось на второй лапаротомии через 7–10 суток после ИОФДТ, на гистологическом исследовании был выявлен незначительный энтерит как в контрольной группе (2 особи – интраперитонеальное облучение без MLu), так и пролеченных ИОФДТ. Важно, что у животных, которые подверглись резекции кишечника на первой лапаротомии, не было несостоятельности анастомоза, перфораций или других признаков токсического воздействия на стенку кишки [31]. В другом исследовании сходные результаты и минимальная токсичность наблюдались у собак, которым был выполнен низкий ректальный анастомоз и ИОФДТ с MLu в качестве фотосенсибилизатора на тазовую область [32].

Первая фаза клинического исследования ИОФДТ в сочетании с хирургическим лечением с фотофрином при диссеминированных злокачественных новообразованиях проводилась в Национальном институте рака США. В исследовании было включено 70 пациентов, в основном с рецидивными опухолями яичников – перитонеальным канцероматозом без отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов. На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотосенсибилизатор, доза которого составляла от 1,5 до 2,5 мг/кг с последующей попыткой максимальной циторедукции. В ходе проведенного клинического исследования были отмечены осложнения ИОФДТ в виде перфорации кишки у 8 пациентов, развития плеврального выпота, сопровождающегося дыхательной недостаточностью и требующего выполнения торакоцентеза у 7 больных, также послеоперационный период сопровождался обильным количеством отделяемого по дренажам в ранние сутки, отмечалось большое число случаев тромбоцитопении и повышения показателей печеночных ферментов [33–35].

Основываясь на результатах первой фазы клинического исследования, проведенной в Национальном институте рака, в 1997 г. была начата вторая фаза исследований по ИОФДТ при перитонеальной диссеминации в Университете Пенсильвании. В работе проанализированы результаты лечения 100 больных: группа № 1: больные раком яичников (n = 33); группа № 2: рак желудка (n = 5), псевдомиксома (n = 5), карциноид червеобразного отростка (n = 1), колоректальный рак (n = 26); группа № 3: больные неорганными забрюшинными саркомами (n = 17), гастроинтестинальные стромальные опухоли забрюшинной локализации (n = 13). На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотофрин 2,5 мг/кг за 48 ч до оперативного вмешательства. Затем предпринималась попытка максимальной циторедукции. Плотность излучения при ИОФДТ варьировала от 2,5 Дж/см² до 15 Дж/см². В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде отмечено значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, что требовало массивной инфузии [36–39].

В работе отечественных авторов проанализированы результаты лечения 84 больных раком желудка II–IV стадии, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка с применением в качестве метода интраоперационной абластики фотодинамической тера-

пии брюшины с препаратом фотогем в дозе 2,5 мг/кг веса тела больного за 48 ч до облучения. В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде осложнений отмечено не было. Методика ИОФДТ брюшины показала свою эффективность у больных с условно-радикальным хирургическим лечением, где получено статистически достоверное улучшение безрецидивной выживаемости [40].

В настоящее время активно исследуются пути повышения эффективности ИОФДТ с использованием новых фотосенсибилизаторов и в комбинации с противоопухолевыми средствами, а именно с группой моноклональных антител.

В 2004 г. С.М. Silva et al. сформулировали гипотезу о возможном стимулировании рецептора эпидермального фактора роста [РЭФР, EGFR] и пострецепторных молекул, таких, как PI3K/AKT-и MAPK-линии, ведущем к повышению клеточной резистентности на ФДТ-опосредованную цитотоксичность. EGFR – это рецепторная тирозинкиназа, которая регулирует важные клеточные функции, включая прогрессию клеточного цикла и выживание, через PI3K-AKT, пролиферацию через MAPK и защиту от апоптоза через STAT3. Эти взаимодействия между сигналом EGFR и ФДТ комплексные и могут иметь высокую степень зависимости от клеточной линии, фотосенсибилизатора и дозы ФДТ [41, 42]. Группа других исследователей предполагают, что ФДТ-опосредованная EGFR-активация играет роль в выживании раковых клеток после ФДТ и что EGFR сигнал стимулируется ФДТ [43, 44]. Другие авторы выявили, что ФДТ вызывает временную деградацию/инактивацию клеточных поверхностных рецепторов, включая EGFR [45]. Эти наблюдения могут быть связаны с тем, что при низких дозах ФДТ, и EGFR и STAT3 активируются/тирозинфосфорилируются и сохраняются в ядре. При высоких дозах ФДТ STAT3 формирует нефункциональные олигометрические комплексы, которые могут указывать на эффективность ФДТ [46].

В соответствии с изложенной выше теорией, можно прогнозировать увеличение терапевтического индекса для ИОФДТ при использовании препаратов группы моноклональных антител, направленных против рецептора эпидермального фактора роста, ингибирующих функцию данных рецепторов, подавляя тем самым сигналы, направленные на стимуляцию выживания раковых клеток при ФДТ. В пре-клинических исследованиях M. G. del Carmen et al. изучали эффекты воздействия на рецепторы эпидермального фактора роста [РЭФР-EGFR] моноклональными антителами «Цетуксимаб» в комбинации с дериватом бензопорфирина (BPD) – monoacid A на модели канцероматоза при раке яичников у мышей. Цетуксимаб вводился в четырех дозах по 0,5 мг в течение 9 дней. По окончании курса выполнялась ИОФДТ. В группе с комбинированным лечением опухолевый ответ и медиана выживаемости были достоверно выше, чем в группе монотерапии цетуксимабом, группе только ИОФДТ и группе без лечения. Важно, что в группе комбинированного лечения не выявлено повышения токсичности для здоровых тканей по сравнению с другими группами. Эксперименты демонстрируют эффективность комбинированного лечения с использованием цетуксимаба при ИОФДТ, что в дальнейшем поможет уменьшить дозу фотосенсибилизатора, снизить плотность излучения при ИОФДТ и улучшить терапевтический индекс этого вида лечения [47].

Другой потенциальный механизм повышения эффективности ИОФДТ – использование меченых фотосенсибилизаторов. В экспериментах Н. Solhan et al. тестировали эффективность моноклональных анти-EGFR антител, связанных с хлорином е6 при различных условиях [48].

K. L. Molpus et al. исследовали токсичность и эффективность конъюгата ОС125 F [ab']хлорин е6 с свободным хлорином е6 при ИОФДТ в эксперименте на мышах. Ответ опухоли на лечение выявляли при обоих агентах, но животные, пролеченные с использованием конъюгата ОС125F [ab]хлорин е6 демонстрировали увеличение общей выживаемости и низкую токсичность по сравнению с животными, которых лечили хлорином е6 [49].

В настоящее время с целью повышения эффективности ИОФДТ используют нанотехнологии. Исследования по применению липосомальных наночастиц для доставки деривата бензопорфирина, а также наночастиц на основе керамических составов или кремния как носителя для фотосенсибилизатора по использованию инкапсулированных

в полимерные наночастицы молекул фотосенсибилизатора и антиангиогенных препаратов фуллеренов, демонстрируют новые возможности в уничтожении раковых клеток при помощи ФДТ [50–53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о достаточно безопасном и эффективном применении ИОФДТ у больных с опухолевой перитонеальной диссеминацией в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением. Принимая во внимание тот факт, что хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локального рецидива и генерализацию заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств, интраоперационная фотодинамическая терапия является одним из наиболее перспективных методов осуществления локального контроля с учетом относительной простоты выполнения, малоинвазивности и низкой частоты осложнений.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна. В.В. Старинского. Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>
2. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Тер-Аванесов М.Д., Марчук В.А. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. *Анналы хирургии*. 2002;2:33–41.
3. Sugarbaker P.H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96–107.
4. Мительман Л.Ю. Адьювантная лучевая терапия рака желудка: Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
5. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*. 2004;50 (5):524–32.
6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при лечении местнораспространенного рака желудка: результаты 2-й фазы клинического исследования. *Вопросы онкологии*. 2004;50 (5):585–9.
7. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Мардынский Ю.С., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения рака желудка. *Вопросы онкологии*. 2007;53 (4):427–35.
8. Ogata T., Araki K., Matsuura K., Kobayashi M., Inomata T., Yasuhiro O., et al. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32 (2):341–7. DOI: 10.1016/0360-3016(94)00479-5.
9. Василенко И.В., Садчиков В.Д., Галахин К.А. и др. Предрак и рак желудка. Киев: 3 доровья, 2001. 214 с.
10. Галахин Л.Ф., Курик Е.Г. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта (научно-практическое издание). Киев: «Книга плюс», 2000. 175 с.
11. Wydanski J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82 (2):132–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.009
12. Туркин И.Н. Парааортальная лимфодиссекция при раке желудка. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2003.
13. Elias D. M. Peritoneal carcinomatosis or liver metastases from colorectal cancer: similar standards for a curative surgery? *Ann Surg Oncol*. 2004 Feb;11 (2):122–3.
14. Wu Y.F., Xu H.M., Chen J.Q. Relations of proliferative activities of gastric carcinoma cells to lymphatic involvement, venous invasion and prognosis. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117 (10):1530–5.
15. Veenhuizen R. B., Marijnissen J. P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmerts M. C., 't Mannetje L. W., Helmerhorst T. J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
16. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery*. 1996;119 (4):437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80145-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80145-0)
17. Gilly F. N., Beaujard A., Glehen O., Grandclement E., Caillot J. L., Francois Y. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis phase I–II study. *Anticancer Res*. 1999;19:2317–21.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A. C., Freyer G., Guertsch Ph., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21 (5):799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
19. Sugarbaker P.H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. 2001, New York. P.336.
20. Verwaal V. J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G. W., Van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21 (20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
21. Странадко Е.Ф., Толстых П.И. Фотодинамическая терапия неопухолевых заболеваний. Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. научных трудов. М., 2002. С. 365–6.
22. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014;1:3–7.
23. Douglass H. O., Nava H. R., Weishaupt K. R., Boyle D., Sugerman M. G., Halpern E., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. *Adv Exp Med Biol*. 1983;160:15–21.

24. Tochner Z., Mitchell J. B., Smith P., Harrington F., Glatstein E., Russo D., et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. *Br J Cancer*. 1986;53:733–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001401/>
25. Veenhuizen R. B., Marijnissen J. P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M. C., 't Mannetje L. W., Helmerhorst T. J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
26. Molpus K. L., Kato D., Hamblin M. R., Lilge L., Bamberg M., Hasan T. Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model. *Cancer Res*. 1996;56:1075–82. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/5/1075>
27. Veenhuizen R. B., Ruevekamp-Helmers M. C., Helmerhorst T. J., Kenemans P., Mooi W. J., Marijnissen J. P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. *Int J Cancer*. 1994;59:830–6.
28. Tochner Z., Mitchell J. B., Hoekstra H. J., Smith P., DeLuca A. M., Barnes M., et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 Nm light. *Lasers Surg Med*. 1991;11(2):158–64. DOI: 10.1002/lsm.1900110210.
29. DeLaney T. F., Sindelar W. F., Thomas G. F., DeLuca A. M., Taubenberger J. K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light. *Lasers Surg Med*. 1993;13:664–71. DOI: 10.1002/lsm.1900130611.
30. Major A. L., Rose G. S., Svaasand L. O., Lüdicke F., Campana A., van Gemert M. J. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-ami-nolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. *J Photochem Photobiol B*. 2002 Mar;66(2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344\(01\)00249-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1011-1344(01)00249-4).
31. Griffin G. M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T. M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. Available at: *Clin Cancer Res*. 2001 Feb;7(2):374–81. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
32. Ross H. M., Smelstoy J. A., Davis G. J., Kapatkin A. S., Del Piero F., Reineke E., et al. Photodynamic Therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog. *Surg Res*. 2006;135:323–30. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.020.
33. DeLaney T. F., Sindelar W. F., Tochner Z., Smith P. D., Friauf W. S., Thomas G., et al. Phase I Study of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:445–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90066-5](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(93)90066-5).
34. Sindelar W. F., DeLaney T. F., Tochner Z., Thomas G. F., Dachoski L. J., Smith P. D., et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. phase I study. *Arch Surg*. 1991;126:318–24. DOI:10.1001/archsurg.1991.01410270062011.
35. Sindelar W. et al. Intraperitoneal Photodynamic therapy shows efficacy in phase I trial. *Proc Am Soc Clin. Oncol*. 1995;14:447.
36. Griffin G. M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T. M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. *Clin Cancer Res*. 2001;7:374–81. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
37. Wilson J. J., Jones H., Burock M., Smith D., Fraker D. L., Metz J., et al. Patterns of recurrence in patients treated with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Int J Oncol*. 2004;24:711–7. DOI: 10.3892/ijo.24.3.711.
38. Hendren S. K., Hahn S. M., Spitz F. R., Bauer T. W., Rubin S. C., Zhu T., et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:65–71.
39. Menon C., Kutney S. N., Lehr S. C., Hendren S. K., Busch T. M., Hahn S. M., et al. Vascularity and uptake of photosensitizer in small human tumor nodules: implications for intraperitoneal photodynamic therapy. *Clin Cancer Res*. 2001;7:3904–11. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/3904.long>
40. Филоненко Е. В., Вашакмадзе Л. А., Кириллов Н. В., Хомяков В. М. ИОФДТ в хирургическом лечении рака желудка. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;2(50):84–9.
41. Hynes N. E., Lane H. A., ERBB Receptors and Cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Natl. Rev. Cancer*. 2005;5:341–54. DOI: 10.1038/nrc1609
42. Silva C. M. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogens*. 2004;23:8017–23. DOI: 10.1038/sj.onc.1208159
43. Moor A. et al. Photoimmunotargeting of the epidermal growth factor receptor for the treatment of ovarian cancer. 13th International Congress on Photobiology and 28th Annual Meeting ASP. 2000. p. 166.
44. Tong Z., Singh G., Rainbow A. J. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway protects cells from photofrin-mediated photodynamic therapy. *Cancer Res*. 2002;62:5528–35. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/19/5528.long>
45. Liu W., Oseroff A. R., Baumann H. Photodynamic therapy causes cross-linking of signal transducer and activator of transcription proteins and attenuation of interleukin-6 cytokine responsiveness in epithelial cells. *Cancer Res*. 2004;64:6579–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1580
46. Kengel K., et al. Survival signaling through nuclear epidermal growth factor receptor and STAT3 mediates photodynamic therapy resistance in ovarian and lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol. Biot Phys*. 2007;69(3):98–9.
47. del Carmen M. G., Rizvi I., Chang Y., Moor A. C., Oliva E., Sherwood M., et al. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo. *Natl. Cancer Inst*. 2005;97:1516–24. DOI: 10.1093/jnci/dji314
48. Hasan Solhan N., Rizvi I., Hasan T. Targeted photodynamic therapy. *Users Surg Med*. 2006;38:522–31. DOI: 10.1002/lsm.20345
49. Molpus K. L., Hamblin M. R., Rizvi I., Hasan T. Intraperitoneal photoimmunotherapy of ovarian carcinoma xenografts in nude mice using charged photoimmunocjugates. *Gynecol Oncol*. 2000;76:397–404. DOI: 10.1006/gyno.1999.5705
50. Verwaal V. J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G. W., Van Tinteren H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology*. 2003;21:3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
51. Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Pudavar H. E., Bergey E. J., Oseroff A. R., Morgan J., et al. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. *J Am Chem Soc*. 2003 Jul 2;125(26):7860–5. DOI: 10.1021/ja0343095
52. Rai P., Chang S. K., Mai Z., Neuman D., Hasan T. Nanotechnology-based combination therapy improves treatment response in cancer models. *Proc SPIE*. 2009;7380:73801–11.
53. Wilson B. C. Photonic and non-photonic based nanoparticles in cancer imaging and therapeutics. In: Dubowski J, Tanev S, eds. *Photon-Based Nanoscience and Nanobiotechnology*. Dordrecht, the Netherlands: Springer; 2006. P. 121–51.

References

1. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu [State of cancer care in Russia in 2014]. Ed by A. D. Kaprin. V. V. Starinskii. G. V. Petrova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, 2015. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf> (In Russian).
2. Davydov M. I., Abdikhakimov A. N., Polotskii B. E., Stilidi I. S., Ter-Avanesov M. D., Marchuk V. A. K voprosu o roli khirurgii v lechenii mestnorasprostranennogo i disseminirovannogo raka zheludka. *Annals of Surgery*. 2002;2:33–41. (In Russian).
3. Sugarbacker P. H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96–107.

4. Mitel'man L.Yu. Ad'yuvantnaya luchevaya terapiya raka zheludka [Adjuvant radiation therapy for gastric cancer]. Dissertation. Tomsk, 2007. (In Russian).
5. Skoropad V.Yu., Berdov B.A. Ad'yuvantnaya khimioterapiya i khimioluchevaya terapiya operabel'nogo raka zheludka: sovremennoe sostoyanie problemy. *Voprosy onologii*. 2004;50 (5):524–32. (In Russian).
6. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Mardynsky Yu.S., Titova L.N., Pakhomenko K.V. Pre- and intraoperative radiotherapy for locally advanced gastric cancer in conjunction with extended lymph node dissection: results of phase II clinical study. *Voprosy onologii*. 2004;50 (5):585–9. (In Russian).
7. Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Mardynsky Yu.S., Titova L.N. Comparison of end-results of combined and surgical treatment of gastric cancer *Voprosy onologii*. 2007;53 (4):427–35. (In Russian).
8. Ogata T., Araki K., Matsuura K., Kobayashi M., Inomata T., Yasuhiro O., et al. A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32 (2):341–7. DOI: 10.1016/0360–3016 (94)00479–5
9. Vasilenko I.V., Sadchikov V.D., Galakhin K.A., et al. *Predrak i rak zheludka [Precancer and cancer of the stomach]*. Kiev: "3dorov'ya" Publ., 2001, 214 p.
10. Galakhin L.F., Kurik E.G. *Lechebnyi patomorfiz zlokachestvennykh opukholei pishchevaritel'nogo trakta [Therapeutic pathomorphosis of malignant tumors of the digestive tract]*. Kiev: "Kniga plus" Publ., 2000, 175 p. (In Russian).
11. Wydmanski J., Suwinski R., Poltorak S., Maka B., Miszczyk L., Wolny E., et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007 Feb;82 (2):132–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.01.009
12. Turkin I.N. *Paraortal'naya limfodissektsiya pri rake zheludka [Paraaortic lymph node dissection in gastric cancer]*. Dissertation. Moscow, 2003. (In Russian).
13. Elias D.M. Peritoneal carcinomatosis or liver metastases from colorectal cancer: similar standards for a curative surgery? *Ann Surg Oncol*. 2004 Feb;11 (2):122–3.
14. Wu Y.F., Xu H.M., Chen J.Q. Relations of proliferative activities of gastric carcinoma cells to lymphatic involvement, venous invasion and prognosis. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117 (10):1530–5.
15. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmerts M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
16. Yonemura Y., Fujimura T., Nishimura G., Falla R., Sawa T., Katayama K., et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery*. 1996;119 (4):437–44. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0039–6060 \(96\)80145–0](http://dx.doi.org/10.1016/S0039–6060 (96)80145–0)
17. Gilly F.N., Beaujard A., Glehen O., Grandclement E., Caillot J.L., Francois Y. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis phase I–II study. *Anticancer Res*. 1999;19:2317–21.
18. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaujard A.C., Freyer G., Guertsch Ph., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21 (5):799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
19. Sugarbaker P.H. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of resectable gastric cancer. 4th International gastric cancer congress. 2001, New York. P.336.
20. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G.W., Van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21 (20):3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
21. Stranadko E.F., Tolstykh P.I. *Fotodinamicheskaya terapiya neopukholevykh zabolevaniy. Aktual'nye aspekty lazernoj meditsiny [Photodynamic therapy of non-neoplastic diseases. Actual aspects of laser medicine]*. Collection of scientific works. Moscow, 2002, pp. 365–6. (In Russian).
22. Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*. 2014;1:3–7. (In Russian).
23. Douglass H.O., Nava H.R., Weishaupt K.R., Boyle D., Sugerman M.G., Halpern E., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. *Adv Exp Med Biol*. 1983;160:15–21.
24. Tochner Z., Mitchell J.B., Smith P., Harrington F., Glatstein E., Russo D., et al. Photodynamic therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity. *Br J Cancer*. 1986;53:733–6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2001401/>
25. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmerts M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma. *Br J Cancer*. 1996;73:1387–92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2074484/>
26. Molpus K.L., Kato D., Hamblin M.R., Lilge L., Bamberg M., Hasan T. Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model. *Cancer Res*. 1996;56:1075–82. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/56/5/1075>
27. Veenhuizen R.B., Ruevekamp-Helmerts M.C., Helmerhorst T.J., Kenemans P., Mooi W.J., Marijnissen J.P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC. *Int J Cancer*. 1994;59:830–6.
28. Tochner Z., Mitchell J.B., Hoekstra H.J., Smith P., DeLuca A.M., Barnes M., et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 nm light. *Lasers Surg Med*. 1991;11 (2):158–64. DOI: 10.1002/lsm.1900110210
29. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Thomas G.F., DeLuca A.M., Taubenberger J.K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light. *Lasers Surg Med*. 1993;13:664–71. DOI: 10.1002/lsm.1900130611
30. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O., Lüdicke F., Campana A., van Gemert M.J. Intraperitoneal photodynamic therapy in the Fischer 344 rat using 5-ami-nolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study. *J Photochem Photobiol B*. 2002 Mar;66 (2):107–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1011–1344 \(01\)00249–4](http://dx.doi.org/10.1016/S1011–1344 (01)00249–4)
31. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. Available at: *Clin Cancer Res*. 2001 Feb;7 (2):374–81. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
32. Ross H.M., Smelstoys J.A., Davis G.J., Kapatkin A.S., Del Piero F., Reineke E., et al. Photodynamic Therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog. *Surg Res*. 2006;135:323–30. DOI: 10.1016/j.jss.2006.01.020
33. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., Smith P.D., Friauf W.S., Thomas G., et al. Phase I Study of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:445–57. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0360–3016 \(93\)90066–5](http://dx.doi.org/10.1016/0360–3016 (93)90066–5)
34. Sindelar W.F., DeLaney T.F., Tochner Z., Thomas G.F., Dachoswki L.J., Smith P.D., et al. Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. phase I study. *Arch Surg*. 1991;126:318–24. DOI:10.1001/archsurg.1991.01410270062011
35. Sindelar W. et al. Intraperitoneal Photodynamic therapy shows efficacy in phase I trial. *Proc Am Soc Clin. Oncol*. 1995;14:447.
36. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model. *Clin Cancer Res*. 2001;7:374–81. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/2/374.long>
37. Wilson J.J., Jones H., Burock M., Smith D., Fraker D.L., Metz J., et al. Patterns of recurrence in patients treated with photodynamic therapy for intraperitoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Int J Oncol*. 2004;24:711–7. DOI: 10.3892/ijo.24.3.711
38. Hendren S.K., Hahn S.M., Spitz F.R., Bauer T.W., Rubin S.C., Zhu T., et al. Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:65–71.

39. Menon C., Kutney S. N., Lehr S. C., Hendren S. K., Busch T. M., Hahn S. M., et al. Vascularity and uptake of photosensitizer in small human tumor nodules: implications for intraperitoneal photodynamic therapy. *Clin Cancer Res.* 2001;7:3904–11. Available at: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/12/3904.long>
40. Filonenko E. V., Vashakmadze L. A., Kirillov N. V., Khomyakov V. M. Intraoperative photodynamic therapy in surgical treatment of gastric cancer (literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2012;2 (50):84–9. (In Russian).
41. Hynes N. E., Lane H. A., ERBB Receptors and Cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Natl. Rev. Cancer.* 2005;5:341–54. DOI: 10.1038/nrc1609
42. Silva C. M. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogens.* 2004;23:8017–23. DOI: 10.1038/sj.onc.1208159
43. Moor A. et al. Photoimmunotargeting of the epidermal growth factor receptor for the treatment of ovarian cancer. 13th International Congress on Photobiology and 28th Annual Meeting ASP. 2000. p. 166.
44. Tong Z., Singh G., Rainbow A J. Sustained activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway protects cells from photofrin-mediated photodynamic therapy. *Cancer Res.* 2002;62:5528–35. Available at: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/19/5528.long>
45. Liu W., Oseroff A. R., Baumann H. Photodynamic therapy causes cross-linking of signal transducer and activator of transcription proteins and attenuation of interleukin-6 cytokine responsiveness in epithelial cells. *Cancer Res.* 2004;64:6579–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1580
46. Kengel K., et al. Survival signaling through nuclear epidermal growth factor receptor and STAT3 mediates photodynamic therapy resistance in ovarian and lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol. Biot Phys.* 2007;69 (3):98–9.
47. del Carmen M. G., Rizvi I., Chang Y., Moor A. C., Oliva E., Sherwood M., et al. Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo. *Natl. Cancer Inst.* 2005;97:1516–24. DOI: 10.1093/jnci/dji314
48. Hasan Solhan N., Rizvi I., Hasan T. Targeted photodynamic therapy. *Users Surg Med.* 2006;38:522–31. DOI: 10.1002/ism.20345
49. Molpus K. L., Hamblin M. R., Rizvi I., Hasan T. Intraperitoneal photoimmunotherapy of ovarian carcinoma xenografts in nude mice using charged photoimmunocjugates. *Gynecol Oncol.* 2000;76:397–404. DOI: 10.1006/gyno.1999.5705
50. Verwaal V. J., Van Ruth S., De Bree E., Van Slooten G. W., Van Tinteren H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol by American Society of Clinical Oncology.* 2003;21:3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
51. Roy I., Ohulchanskyy T. Y., Pudavar H. E., Bergey E. J., Oseroff A. R., Morgan J., et al. Ceramic-based nanoparticles entrapping water-insoluble photosensitizing anticancer drugs: a novel drug-carrier system for photodynamic therapy. *J Am Chem Soc.* 2003 Jul 2;125 (26):7860–5. DOI: 10.1021/ja0343095
52. Rai P., Chang S. K., Mai Z., Neuman D., Hasan T. Nanotechnology-based combination therapy improves treatment response in cancer models. *Proc SPIE.* 2009;7380:73801–11.
53. Wilson B. C. Photonic and non-photonic based nanoparticles in cancer imaging and therapeutics. In: Dubowski J, Tanev S, eds. *Photon-Based Nanoscience and Nanobiotechnology.* Dordrecht, the Netherlands: Springer; 2006, pp. 121–51.

Информация об авторах:

Сулейманов Эльхан Абдуллаевич – к. м. н., главный врач ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Хомяков Владимир Михайлович – к. м. н., руководитель торакоабдоминального отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Серова Любовь Геннадьевна – к. м. н., научный сотрудник Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Москвичева Людмила Ивановна – лаборант-исследователь Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Филоненко Елена Вячеславовна – д. м. н., профессор, руководитель Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Каприн Андрей Дмитриевич – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института РУДН, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Information about authors:

Elkhan A. Suleymanov – PhD, head doctor of Republican oncologic dispensary

Vladimir M. Khomyakov – PhD, head of the thoracoabdominal division of thoracoabdominal oncosurgery Department of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Liubov G. Serova – PhD, researcher of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Liudmila I. Moskvicheva – laboratory researcher of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-5750-8492>

Elena V. Filonenko – MD, Prof., Head of Center of laser and photodynamic diagnosis and therapy of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey D. Kaprin – corr. Member of RAS, PhD, MD, Prof.; Corr. member of the Russian Academy of Education; Honored Physician of the Russian Federation; General Director of National Medical Research Radiological Centre, Head of Department of Urology with Course of Urological Oncology, Faculty for Postgraduate Training, Peoples' Friendship University of Russia. <http://orcid.org/0000-0001-8784-8415>