

# ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА В СОЧЕТАНИИ С ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ

Л.А. Вашакмадзе, Е.В. Филоненко, А.В.Бутенко, Н.В. Кириллов, В.М. Хомяков  
ГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»  
МЗ РФ, г. Москва

## Резюме

В работе представлены результаты исследования безопасности и эффективности методики интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) брюшины, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена. ИОФДТ проведена 84 пациентам с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка. В контрольную группу включено 100 пациентов, которым хирургическое лечение было проведено в режиме монотерапии. Всем пациентам в ходе исследования была выполнена субтотальная дистальная резекция желудка или гастрэктомия с лимфаденэктомией Д2, Д3 с условно-радикальной или паллиативной целью.

Пациентам из группы ИОФДТ за 48 ч до проведения операции однократно внутривенно вводили фоточем в дозе 2,5 мг/кг, сеанс облучения брюшины проводили после завершения хирургического этапа лечения (ЛФТ-630-01 «Биоспек», длина волны 630 нм, плотность энергии 6 Дж/см<sup>2</sup>).

Проведение ИОФДТ брюшины сопровождалось хорошей переносимостью, не увеличивало частоту, характер и тяжесть послеоперационных осложнений. Эффективность ИОФДТ оценивали на основании сравнений скорректированной выживаемости в основной и контрольной группах методом Каплана-Майера. Показано, что ИОФДТ достоверно улучшила прогноз у больных с условно-радикальным лечением R0, при общем количестве пораженных лимфатических узлов менее 15. Применение ИОФДТ после хирургического вмешательства у этой группы пациентов позволило повысить медиану выживаемости пациентов с 29,3 до 43,6 мес, годовую выживаемость с 80,0±5,7% до 93,7±4,2%, 3-летнюю выживаемость с 45,5±7,6% до 82,1±7,1%. Вместе с тем, показано, что ИОФДТ не улучшает результаты лечения при паллиативных операциях R1-R2 и у больных при числе пораженных лимфатических узлов более 15.

**Ключевые слова:** интраоперационная фотодинамическая терапия, рак желудка, фоточем.

## Введение

Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению онкологических заболеваний за последние десятилетия, рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей и занимает 2-е место в структуре онкологической смертности (13,1%), уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям легких. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка стабильно удерживает 2-е место у мужчин (10,5%) и 4-е у женщин (7,0%) [1, 2]. Отмечается «омоложение» контингента больных с преобладанием низкодифференцированных и сложных форм, инфильтративным ростом, ранним и обширным метастазированием. Несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методов диагностики, удельный вес запущенных форм остается высоким и не имеет тенденции к снижению. Особенно актуальна проблема канцероматоза брюшины при раке желудка. По данным различных авторов, частота синхронно выявляемого канцероматоза составляет 10–20% от общего числа пациентов с первичным заболеванием, что в 40% случаев служит основной, а в 25% – единственной причиной отказа от хирургических вмешательств, поскольку развитие канцероматоза рассматривается как вариант генерализации опухолевого процесса и терминальная стадия заболева-

ния [3]. Наличие гемоперитонеального барьера препятствует проникновению противоопухолевых препаратов в брюшную полость при системной химиотерапии, что обуславливает низкую эффективность системного лечения. В современных условиях больным с канцероматозом выполняют циторедуктивные операции с тотальным, субтотальным или частичным иссечением париетальной брюшины, с частичным иссечением висцеральной брюшины, то есть с резекцией органов, несущих перитонеальные диссеминаты. Большинство авторов сходятся во мнении, что выполнение данной группе больных циторедуктивных операций должно предусматривать дополнительное специфическое лечебное воздействие на брюшину [4, 5, 6].

В 40% случаев вариантом прогрессирования рака желудка является перитонеальная диссеминация. Одним из возможных механизмов развития послеоперационного канцероматоза брюшины является попадание на нее свободных опухолевых эмболов в результате расширенной лимфодиссекции и травмирования пораженных органов во время мобилизации и последующий захват опухолевых клеток фибрином междуточным матриксом в зонах десерозированной поверхности и имплантации [7].

Поскольку хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локорегионарного рецидива

и генерализации заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств с учетом особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, ведется поиск новых подходов к лечению данной группы больных и эффективных методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину. Исследования проведены с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и дополнительной антибластики оперативных вмешательств при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка.

Впервые теоретическая эффективность интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) брюшины была обоснована Дугласом Н.О. в 1983 г. [8]. Первые публикации по ее применению у онкологических больных были посвящены клиническому опыту использования деривата гематопорфирина [9].

В мире уже накоплен значительный опыт применения фотодинамической терапии для лечения опухолевой патологии различной локализации. Одним из перспективных направлений является ее применение в комбинированном лечении диссеминированных метастазов по брюшине. Однако к настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь единичные работы по данному направлению.

Разработка методики ИОФДТ, позволяющей улучшить результаты лечения больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка, представляется перспективным направлением исследований вследствие относительной простоты и малоинвазивности.

## Материалы и методы

С 2004 по 2011 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена ИОФДТ была проведена 84 больным при условно-радикальных и паллиативных операциях по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. Эти больные составили основную исследуемую группу. Контрольную группу составили 100 пациентов, которым было проведено только хирургическое лечение без применения физических или химических методов абластики или антибластики. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола: 55 (65%) в основной группе и 61 (61%) в контрольной, что связано с большей заболеваемостью раком желудка среди мужчин. Возраст пациентов варьировался от 22 до 72 лет; средний возраст в основной группе составил 53,7 года, в контрольной группе – 57,4 года. Распределение больных по стадии заболевания проводили согласно классификации TNM UICC 6th ed. 2002 г. Больных со II и IIIA стадией T2N0-2M0, то есть без инвазии серозной оболочки, не включали в данное исследование. На дооперационном этапе в основной группе II стадия T3N0M0 была диагностирована у 9 больных (11%); IIIA стадия T3N1M0 – у 11 (13%); IIIB стадия T3N2M0 – у 8 (10%); IV стадия T3-4N0-3M0-1 диагностирована

у 56 пациентов (66%). В контрольной группе II стадия T3N0M0 установлена у 13 больных (13%); IIIA стадия T3N1M0 – у 18 (18%); IIIB стадия T3N2M0 – у 15 больных (15%); IV стадия T3-4N0-3M0-1 – у 54 пациентов (54%). Не вошли в исследование больные с отдаленными гематогенными и внебрюшинными лимфогенными метастазами (в надключичные и лимфатические узлы средостения).

По данным интраоперационной ревизии и планового гистологического исследования в обеих группах были больные с IV стадией рака желудка, обусловленной перитонеальной диссеминацией. По гистологическому строению в основной и контрольной группах преобладали перстневидноклеточный рак и опухоли сложного строения – перстневидноклеточный рак в сочетании с аденокарциномой различной степени дифференцировки, 68% и 64% соответственно. В 75% случаев в основной и 72% в контрольной группах распространенность опухоли в желудке была субтотальной и тотальной.

В соответствии с положениями Японской ассоциации изучения рака желудка (JGCA, 1998) по радикальности выполненных вмешательств различают резекции трех типов. Резекции А – абсолютно радикальные операции: при T1 или T2; при N0 – лимфаденэктомия D1, D2, D3; при N1 – лимфаденэктомия D2, D3; M0 (M0 – отсутствие метастазов в печени, P0 – отсутствие диссеминации); при Cyт 0 – отсутствие опухолевых клеток в смывах с брюшной полости; проксимальный и дистальный клиренс более 10 мм. Резекции А в нашем исследовании не встречались. Резекции В – условно-радикальные операции, характеризующиеся отсутствием резидуальной опухоли (макроскопической и микроскопической опухоли – R0), но не подходящие под критерии Резекции А. Операции данного типа были проведены 43 (51%) больным основной группы и 58 (58%) контрольной группы. Резекции С – паллиативные операции, после выполнения которых микроскопически определяется резидуальная опухоль – положительный дистальный и/или проксимальный край резекции, Cyт + (R1-резекции), или макроскопически определяется опухоль (R2-резекции). Операции этого типа были выполнены 41 (49%) пациенту основной группы и 42 (42%) контрольной группы: типа R1 – 5 (6%) и 7 (7%) больным в основной и контрольной группах соответственно, типа R2 – 36 (43%) в основной и 35 (35%) в контрольной группах.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о сопоставимости двух групп по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии, распространенности опухолевого процесса, объему выполненного хирургического этапа и степени его радикальности.

Для установления и верификации клинического диагноза использовали стандартный комплекс диагностических исследований: фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией опухоли с последующим морфологическим исследованием биоптата. У всех больных было получено гистологическое подтверждение диагноза до

начала лечения. Всем пациентам в рутинном порядке выполнялось полипозиционное рентгенологическое исследование пищевода и желудка, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Показания для проведения ИОФДТ выработывались на этапе предоперационного обследования больного, после получения гистологического подтверждения диагноза и выполнения ультразвукового исследования. Основанием для планирования и проведения ИОФДТ служили: 1) инвазия опухоли всех слоев стенки желудка, врастание в сальник; 2) врастание в соседние органы и анатомические структуры; 3) свободные раковые клетки в экссудате, полученном при пункции; 4) признаки локального опухолевого поражения брюшины и/или визуализация перитонеальных диссеминатов; 5) метастазы в яичниках.

На предоперационном этапе противопоказанием являлись: 1) отсутствие морфологической верификации опухолевого процесса; 2) индивидуальная непереносимость фотогема в случае предшествующих применений; 3) отдаленные гематогенные или экстраабдоминальные лимфогенные метастазы.

План лечения уточняли на этапе ревизии брюшной полости и в зависимости от течения операции. Интраоперационно определяемыми противопоказаниями считали: 1) массивную перитонеальную диссеминацию РЗ при невозможности выполнения оптимальной циторедукции; 2) выраженную нестабильную гемодинамику, требующую назначения вазопрессоров; 3) метаболические или дыхательные нарушения; 4) нарушения ритма и проводимости сердца по типу частой (более 5 в минуту) наджелудочковой или желудочковой экстрасистолии, 5) гемодинамически значимую синусовую брадикардию, устойчивую к действию холинолитиков и требующую коррекции электрокардиостимуляционными методами.

Гистологическое строение и тип роста опухоли, возраст, пол, а также характер сопутствующей патологии не являлись критериями отбора в исследовании.

В качестве фотосенсибилизатора для проведения ИОФДТ применен фотогем (производное гематопорфирина) в дозе 2,5 мг/кг массы тела больного. Использовано лазерное излучение с волной длиной 630 нм, соответствующее максимуму поглощения фотосенсибилизатора. Источником лазерного излучения служила лазерная установка ЛФТ-630-01 («Биоспек», Россия).

Показано, что через 48 ч после внутривенного введения интенсивность флуоресценции фотогема в опухолевой ткани была выше в 2 и более раз по сравнению с окружающей слизистой оболочкой полых органов.

После хирургического этапа проводили сеанс ИОФДТ как завершающий этап операции под общим эндотрахеальным наркозом. Для осуществления доступа лазерного излучения использовали специальное устройство, представляющее собой экранирующий проводник с рабочим окном на дистальном конце,

дающим матрицу света на 180 град. В корпусе данного устройства размещали цилиндрический диффузор длиной 2 см. ФДТ проводили при плотности энергии излучения 6 Дж/см<sup>2</sup> с нескольких позиций, включая в площадь лазерного воздействия всю поверхность брюшины. Облучение брюшины выполнялось последовательно по часовой стрелке, начиная с 1 ой позиции – правой верхней (правая доля печени, нижняя поверхность правого купола диафрагмы, пространство за правой долей печени) (рис. 1). Число позиций рассчитывали в зависимости от заданной площади воздействия, при этом должно быть достигнуто равномерное облучение всех отделов брюшины.

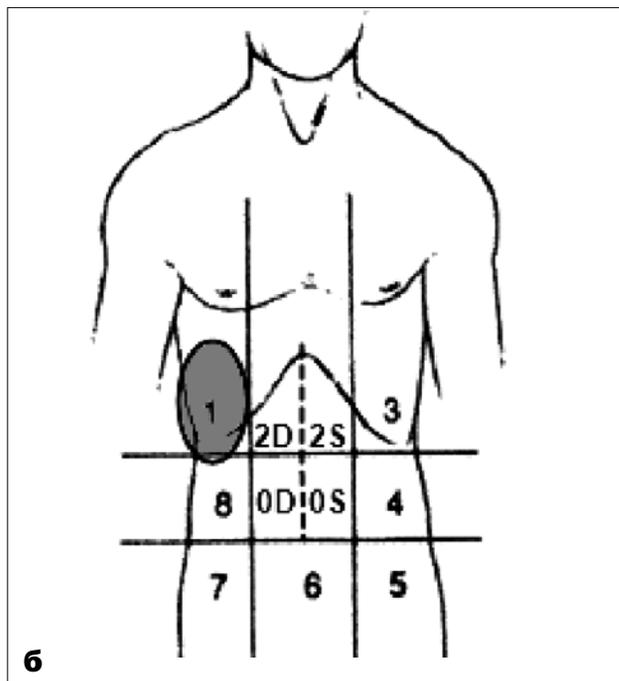
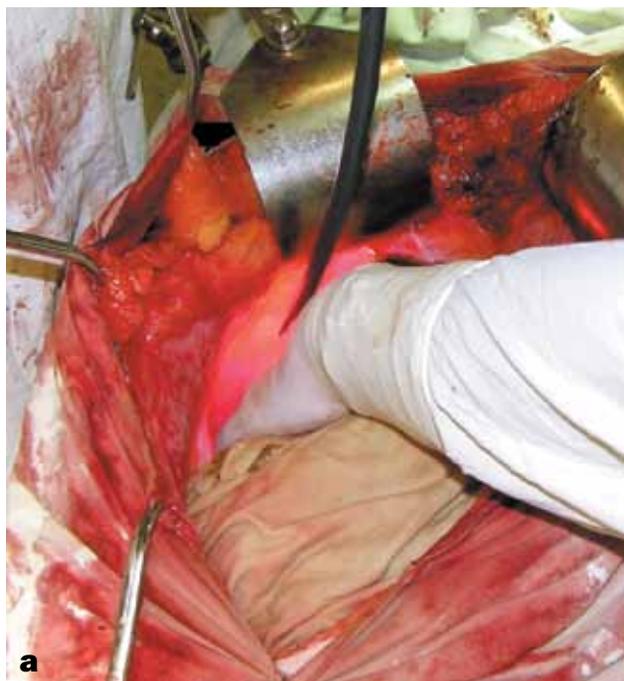
Совместно с сотрудниками лаборатории лазеров низких энергий ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, на этапе разработки методики проведен комплекс топодозиметрических исследований. На париетальной брюшине, в разных отделах брюшной полости фиксировали от 4 до 6 топодозиметрических датчика (рис. 2), которые были подключены к комплексу «ЛЭСА-Биоспек» («Биоспек», Россия). Перед исследованием комплекс калибровался источником излучения с известными параметрами. В режиме реального времени, в ходе ИОФДТ проводилась детекция излучения с последующим анализом на специальном программном обеспечении и оценкой равномерности распределения дозы лазерного облучения по поверхности брюшины.

После завершения сеанса ИОФДТ операционная рана ушивалась наглухо. Ведение больных в послеоперационном периоде имело лишь незначительные отличия от методики ведения больных после хирургических вмешательств без ИОФДТ: в палате интенсивной терапии и палате отделения соблюдался строгий световой режим (защита от попадания прямых солнечных лучей на открытые участки кожных покровов при помощи жалюзи; ношение светозащитных очков для защиты сетчатки глаза, склеры и конъюнктивы). На открытые участки кожных покровов наносился специальный крем с УФ-защитой (анти-УФ: 30 ед. (медиум) – 50 ед. (максимум)). В остальном ведение больных с ИОФДТ в послеоперационном периоде не имело принципиальных отличий от методики ведения больных после стандартных хирургических вмешательств.

Послеоперационное обследование больных проводили согласно установленным срокам динамического наблюдения. Сведения об отдаленных результатах получали из запросов, разосланных в онкологические диспансеры регионов РФ, при личном контакте с больными или их родственниками и при анализе амбулаторных карт. Отдаленные результаты удалось проследить у 95% больных.

## **Результаты и обсуждение**

За период исследования осложнений, связанных с введением фотосенсибилизатора, токсических и аллергических реакций не зафиксировано. У всех



**Рис. 1.** Облучение 1-й позиции (а); схематическое расположение зоны облучения (б).



**Рис. 2.** Топодозиметрический датчик в малом тазу.

больных отмечена хорошая переносимость лечения. После введения фотосенсибилизатора на протяжении всего периода экспозиции состояние всех больных оставалось удовлетворительным. У 8 (9,5%) из 84 пациентов при несоблюдении светового режима были зарегистрированы явления кожной фототоксичности в виде эритемы открытых участков кожи (продолжительностью до нескольких недель). Лечение заключалось в дальнейшем строгом соблюдении светового режима, приеме антигистаминных и нестероидных противовоспалительных препаратов.

При анализе течения неосложненного послеоперационного периода не получено статистических различий в группах больных. Изучение параметров гомеостаза на лабораторном уровне дает представление об удовлетворительной переносимости ИОФДТ. Частота послеоперационных осложнений (табл. 1) составила 35% в основной и 33% в контрольной груп-

пах (разница статистически не достоверна  $p = 0,241$ ). Общее число осложнений превышает число больных, поскольку у большинства больных развилось более одного осложнения.

В структуре послеоперационных осложнений преобладали внутрибрюшные воспалительные процессы, связанные с послеоперационным панкреонекрозом или нарушением целостности полых органов. Из 27 больных с панкреонекрозом у 18 (66%) выполнены комбинированные гастрэктомии со спленэктомией, из них у 10 – корпорокаудальные резекции поджелудочной железы, что подтверждает тесную связь развития панкреатических осложнений и образования внутрибрюшных абсцессов со спленэктомией и интраоперационной травмой поджелудочной железы. Высокая частота развития послеоперационного панкреатита/панкреонекроза в нашем исследовании обусловлена преобладанием расширенных и комбинированных вмешательств, необходимых при большой распространенности опухолевого процесса, и тяжелым исходным состоянием больных. В послеоперационном периоде в стационаре в основной группе умерло 2 (2,3%) и контрольной 3 (3%) человека (разница статистически недостоверна  $P=0,5$ ). При многофакторном регрессионном анализе достоверной связи факта применения ИОФДТ и увеличения смертности не выявлено.

Оценка эффективности ИОФДТ проведена путем сравнительного анализа безрецидивной и скорректированной выживаемости. С целью уточнения влияния выбранной методики на течение основного заболева-

**Таблица 1**

Частота и структура послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Частота возникновения осложнений	
	в основной группе	в контрольной группе
Плеврит	6 (8%)	5 (5%)
Панкреонекроз	13 (15%)	14 (14%)
Непанкреатогенные внутрибрюшные абсцессы	2 (2%)	3 (3%)
Острая кишечная непроходимость	3 (4%)	2 (2%)
Внутрибрюшное кровотечение	-	1 (1%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (2%)	2 (2%)
Несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза	3 (4%)	1 (1%)
Несостоятельность толстокишечного анастомоза	1 (1%)	-
Тромбозмболия легочной артерии	1 (1%)	2 (2%)
Тромбозы вен верхних и нижних конечностей, артерий	6 (7%)	7 (7%)
Сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, пароксизмальные нарушения ритма, острая сердечно-сосудистая недостаточность)	-	1 (1%)
Пневмония	1 (1%)	3 (3%)

ния, мы цензурировали данные пациентов, умерших от причин, не связанных с локорегионарным рецидивом, прогрессированием опухолевого процесса и продолженным ростом опухоли. В качестве критического события была выбрана смерть больного от прогрессирования рака желудка. Расчёт скорректированной годичной и 3-летней выживаемости проводился по методу Каплана-Мейера. Достоверность различий показателей выживаемости в группах оценивали с помощью логарифмического рангового критерия. Отдаленные результаты прослежены у 171 (95%) из 179 больных (без учета послеоперационной летальности). Сроки наблюдения варьировали от 6 до 72 мес. Медиана наблюдения составила 12 мес в обеих группах. Скорректированная годичная и 3-летняя выживаемость, рассчитанная по методу Каплана-Мейера, составила  $64,5 \pm 3,7\%$  и  $38,5 \pm 3,9\%$  соответственно. Медиана выживаемости – 16 мес.

Для дальнейшего анализа основная и контрольная группы разделены по радикальности выполненных вмешательств в соответствии с положениями JGCA, 1998.

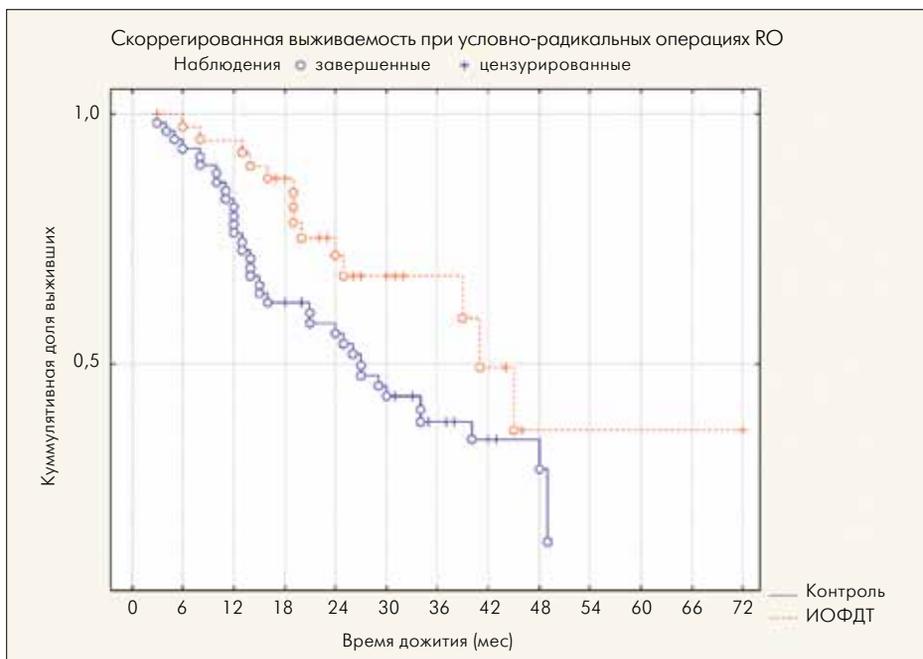
В основной группе при условно-радикальных операциях медиана выживаемости составила 40 мес, годичная выживаемость –  $92 \pm 4,2\%$ , 3 летняя –  $67,7 \pm 8,2\%$ . В группе контроля: медиана – 26,9 мес, годичная выживаемость –  $81 \pm 5\%$ , 3 летняя –  $38,5 \pm 6,9\%$  (рис. 3). Различия между группами были статистически достоверными ( $p = 0,042$ ).

При анализе скорректированной выживаемости в основной и контрольной группах при палиативных операциях статистически достоверных различий в пользу группы ИОФДТ получено не было (рис. 4). Меди-

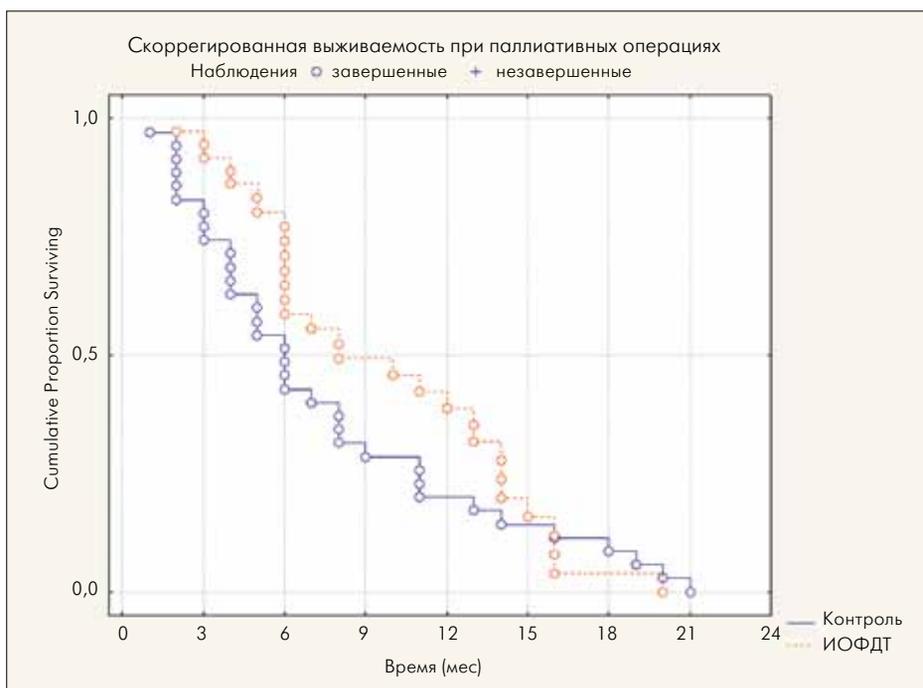
ана выживаемости в группе ИОФДТ составила 8 мес, в группе контроля – 6 мес. В группе ИОФДТ и группе контроля годичная выживаемость составила  $38 \pm 8,7\%$  и  $20 \pm 6,7\%$ , соответственно, 2-летний рубеж не пережил ни один больной. Различия между группами статистически не достоверны (Log rank test  $p = 0,22$ ). Единственной причиной смерти больных было прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на проведение дополнительного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии) у большинства больных этой группы. Проведение ИОФДТ после палиативных операций R1-R2 не приводит к увеличению продолжительности жизни больных по сравнению с продолжительностью жизни больных, перенесших только хирургическое лечение.

При дальнейшем анализе прочих факторов прогноза в модели пропорциональных рисков Кокса было показано, что менее сильными, но также статистически значимыми факторами отрицательно влияющими на выживаемость служили наличие более 15 пораженных лимфатических узлов при плановом морфологическом исследовании (pN3), субтотальное и тотальное поражение желудка, анемия при поступлении и потеря в весе более 10% на старте лечения.

При анализе скорректированной выживаемости в основной и контрольной группе при условно-радикальных операциях у больных с общим числом пораженных лимфатических узлов более 15 при плановом морфологическом исследовании (pN3), статистически достоверных различий в пользу группы ИОФДТ не выявлено ( $p=0,2$ ). Медиана выживаемости в основной группе равна 20 мес и 14 мес в контрольной. Отсутствие трехлетней выживаемости характеризует данные группы, как группы с наихудшим прогнозом.



**Рис. 3.** Выживаемость больных после условно-радикальных операций в группах ИОФДТ и контроля.

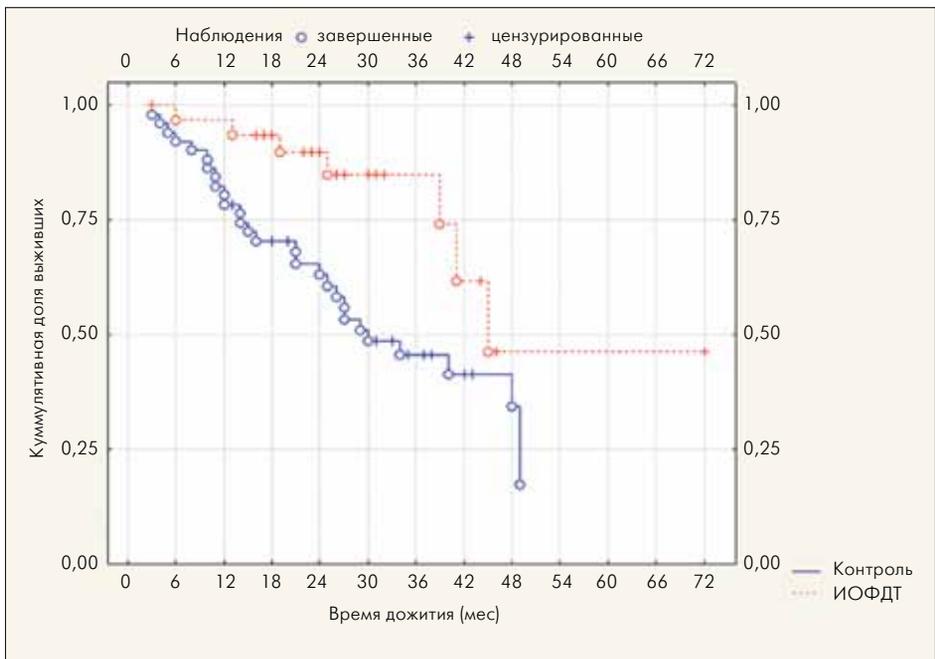


**Рис. 4.** Выживаемость больных при паллиативных операциях в группах ИОФДТ и контроля.

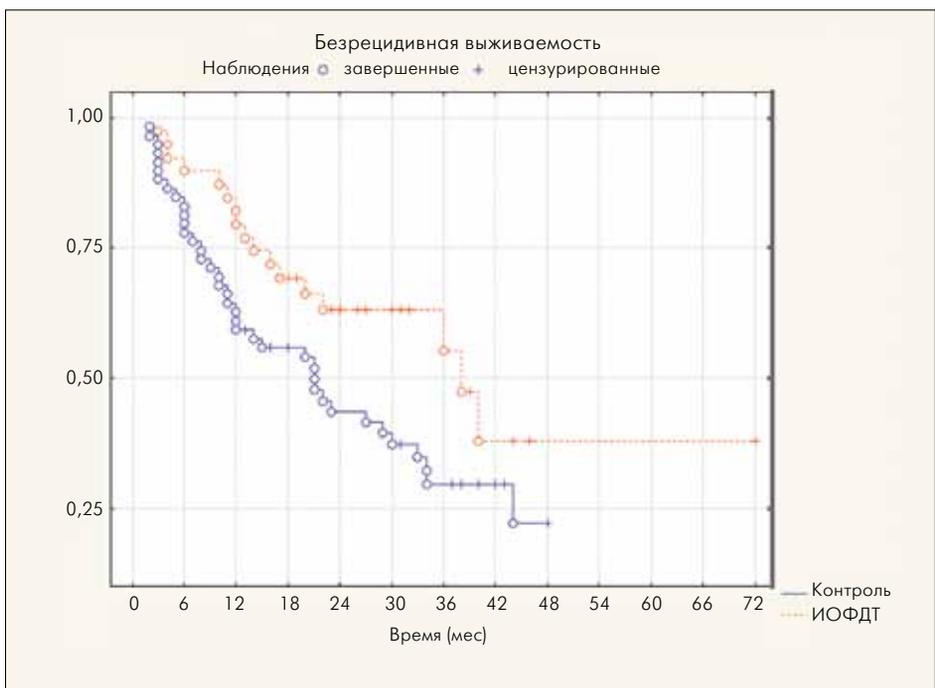
При дополнительном анализе контрольной и основной группы с условно-радикальным хирургическим лечением у больных с общим числом пораженных лимфатических узлов менее 15 при плановом морфологическом исследовании (pN0-2) нами получены статистически достоверные различия ( $p=0,022$  Log Rang) в пользу группы с ИОФДТ. В группе контроля медиана 29,3 мес, годовичная выживаемость  $80\pm 5,7\%$ , 3-летняя  $45,5\pm 7,6\%$ . В группе ИОФДТ медиана выживаемости 43,6 мес, годич-

ная выживаемость  $93,7\pm 4,2\%$ , 3-летняя  $82,1\pm 7,1\%$  (рис. 5).

При анализе безрецидивной выживаемости нами получены статистически достоверные различия в пользу группы ИОФДТ (Log-Rang Test  $p=0,041$ ). Медиана безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составила 38 мес и 21 мес соответственно. В группе контроля годовичная безрецидивная выживаемость  $60,7\pm 6,2\%$ , 3-летняя  $29,5\pm 6,6\%$ . В группе



**Рис. 5.** Кривые скорректированной выживаемости в подгруппах условно-радикального лечения рN0-2.



**Рис. 6.** Кривые безрецидивной выживаемости больных при условно-радикальных операциях в группах ИОФДТ и контроля.

ИОФДТ годовая безрецидивная выживаемость  $82,1 \pm 6,1\%$ , 3-летняя  $55,1 \pm 10\%$ . (Рис.6)

Таким образом, ИОФДТ может улучшить прогноз у больных с условно-радикальным лечением R0, при общем количестве пораженных лимфатических узлов (по данным планового морфологического исследования) менее 15.

**Заключение**

Разработанная методика интраоперационной фотодинамической терапии брюшины отличается

хорошей переносимостью, не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. ИОФДТ эффективна у больных с условно-радикальным лечением (R0). При анализе скорректированной выживаемости получены статистически достоверные различия в пользу хирургического лечения в сочетании с ИОФДТ. ИОФДТ не улучшает результаты лечения при паллиативных операциях R1-R2 и у больных при числе пораженных лимфатических узлов более 15.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 128 с.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2009. – С. 64–65.
3. Вашакмадзе Л.А., Соколов В.В., Новикова Е.Г., Франк Г.А., Гришин Н.А. Лапароскопическая флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации злокачественных опухолей // Вестник московского онкологического общества. – 2008. № 6–8. – С. 549.
4. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В., Мамонтов А.С., Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Пикин О.В. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка IV стадии // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 2 (14). – С. 3–7.
5. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. // Cancer (Philad.). – 1998. – V. 61. – P. 232–237.
6. Koga S., Kawaguchi H. et al. Therapeutic significance of noncurative gastrectomy for gastric cancer with liver metastasis // Am. J. Surg. – 1980. – V. 140. – P. 356–359.
7. Rossi C.R., Mocellin S., Pilati P., Foletto M., Quintieri L., Palatini P., Lise M. Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2003. – № 12 (3). – P. 781–794.
8. Douglass H.O., Jr., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy. Adv. Exp. Med. Biol. – 1983. – V. 160. – P. 15–21.
9. DeLaney T.F. et al. Phase I Study of Debulking Surgery and Photodynamic Therapy for disseminated intraperitoneal tumors // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – V. 25. – P. 445–457.

# LONG-TERM OUTCOMES FOR SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED GASTRIC CANCER COMBINED WITH INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY

L.A. Vashakmadze, E.V. Filonenko, A.V. Butenko, N.V. Kirillov, V.M. Khomyakov  
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Moscow, Russia.

This article represents the study of safety and efficiency of intraoperative photodynamic peritoneal therapy (IOPDT) developed in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute. IOPDT was performed in 84 patients with locally advanced and disseminated gastric cancer. The control group included 100 patients with surgical treatment only. All patients underwent subradical or palliative subtotal distal gastrectomy or total gastrectomy with D2, D3 lymph node dissection.

For IOPDT group Photohem was administrated intravenously in dose 2,5 mg/kg 48 h prior to operation, the session of peritoneal irradiation was performed after completion of the surgery (with laser device LFT-630-01 «Biospec», wavelength 630nm, light dose 6 J/cm<sup>2</sup>).

IOPDT of peritoneum was associated with good tolerance, did not increase the rate and severity of post-operative complications. The efficiency of IOPDT was assessed with adjusted survival rates in study and control groups by Kaplan-Meier analysis. IOPDT significantly improved the prognosis in patients with subradical treatment, with metastasis in less than 15 lymph nodes. The use of IOPDT after surgery in this group of patients contributed to increase of median survival rate from 29.3 up to 43.6 months, annual survival rates from 80.0±5.7% to 93.7±4.2%, 3-year survival rates from 45.5±7.6% to 82.1±7.1%. Accordingly, IOPDT did not improved outcomes for palliative surgery R1–R2 and in patients with more than 15 involved lymph nodes.

**Keywords:** intraoperative photodynamic therapy, gastric cancer, Photogem.

**Контакты:** Н.В. Кириллов. E-mail: kirillovvn@mail.ru