

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РЕЦИДИВНЫХ ОПУХОЛЯХ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ МЕСТНЫХ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Л.А. Васильев¹, Н.С. Панов¹, В.Н. Капинус¹, М.А. Каплан¹, И.П. Костюк¹, А.Д. Каприн²

¹МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

²МНИОИ им П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье представлены результаты применения интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) у 22 пациентов с рецидивными опухолями органов малого таза (рецидив рака шейки матки – 18 больных, рецидив рака тела матки – 3, рецидив рака анального канала – 1). Для проведения ФДТ пациентам вводили фотосенсибилизатор (ФС) фотолон в дозе 1,0–1,1 мг/кг. После введения ФС выполнялась локальная флуоресцентная спектроскопия опухолевых поражений для определения накопления ФС в различных участках опухоли и в здоровой ткани. Интраоперационное лазерное облучение проводили через 3–5 ч после введения фотолона светом с длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» с плотностью мощности 140 мВт/см² и плотностью световой энергии 40–60 Дж/см², количество полей облучения составило 3–5 в зависимости от анатомических особенностей.

Период наблюдения за больными после выполнения им хирургического вмешательства в сочетании с ФДТ составил от 6 до 24 мес. При анализе непосредственных результатов лечения не было отмечено нежелательных явлений и увеличения количества послеоперационных осложнений по сравнению с группой больных, которым хирургическое лечение выполнено без ИОФДТ. Зарегистрированы: транзиторное повышение уровня АЛТ и АСТ у 5 пациентов (13,6%), падение оксигенации при введении в наркоз – у 20 (90,9%), транзиторная лихорадка в послеоперационном периоде – у 7 (31,8%).

Отмечено, что исследуемая методика ИОФДТ с препаратом фотолон при незначительном увеличении времени операции хорошо переносится пациентами и не приводит к увеличению количества ранних послеоперационных осложнений и сроков госпитализации.

Ключевые слова: эвисцерация, местно-распространенные опухоли малого таза, лучевая терапия; лучевые повреждения, рецидивы опухолей, интраоперационная фотодинамическая терапия, циторедуктивные операции.

Для цитирования: Васильев Л.А., Панов Н.С., Капинус В.Н., Каплан М.А., Костюк И.П., Каприн А.Д. Интраоперационная флуоресцентная спектроскопия и фотодинамическая терапия рецидивов опухолей малого таза на фоне местных лучевых повреждений // Biomedical photonics. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 21–28. doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–21–28.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinus70@mail.ru

INTRAOPERATIVE FLUORESCENT SPECTROSCOPY AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF RECURRENT PELVIS MINOR TUMORS WITH LOCAL RADIATION DAMAGE

Vasilev L.A.¹, Panov N.S.¹, Kapinus V.N.¹, Kaplan M.A.¹, Kostyuk I.P.¹, Kaprin A.D.²

¹A.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

²P Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

This work presents the results of performing intraoperative photodynamic therapy (IOPDT) on 22 patients with recurrent pelvic tumors (cervical cancer – in 18 patients, cancer of the corpus uteri – in 3 patients, cancer of the anal canal – in 1 patient). Prior to the PDT procedure, the patients were injected with photolon photosensitizer (PS) at a dose of 1.0–1.1 mg/kg. After the injection of PS, local fluorescence spectroscopy of tumor lesions was performed to determine the accumulation of drug in various areas of tumors and healthy tissue. Intraoperative laser irradiation was carried out 3–5 hours after the photolon injection with light at 662 nm wavelength using "Latus-2" laser device with a power density of 140 mW/cm² and the density of light energy of 40–60 J/cm², the number of irradiation fields was 3–5 depending on the anatomical features.

The follow-up period after surgical treatment combined with PDT was from 6 to 24 months. Analyzing the immediate results of the treatment, there were no undesirable events or increase in the number of postoperative complications compared to patients treated without IOPDT. Were registered: transient increase in ALT and AST levels – in 5 patients (13.6%), reduction of oxygenation during anesthesia – in 20 (90.9%), transient fevers in the postoperative period – in 7 (31.8%).

It was noted that IOPDT with photolon drug, while slightly extending the time of the operation, is well tolerated by patients and does not lead to an increase in the number of early postoperative complications or the length of hospitalization.

Key words: evisceration, locally spread tumors of pelvis minor, radiation therapy, radiation damage, tumor recurrence, intraoperative photodynamic therapy, cytoreductive surgery.

For citations: Vasilev L.A., Panov N.S., Kapinus V.N., Kaplan M.A., Kostyuk I.P., Kaprin A.D. Intraoperative fluorescent spectroscopy and photodynamic therapy of recurrent pelvis minor tumors with local radiation damage, *Biomedical photonics*, 2018, Vol. 7, No. 3, pp. 21–28 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2018–7– 3–21–28.

Contacts: Kapinus V.N., e-mail: kapinus70@mail.ru

Введение

В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации злокачественные опухоли органов малого таза составляют в совокупности более 25% при общем росте числа пациентов с данной патологией за последнее время (рис. 1) [1].

Нередко рост опухоли малого таза распространяется на мышечно-апоневротические и костные структуры, когда радикальное хирургическое удаление становится невыполнимой задачей и основным методом лечения остается лучевая терапия. С учетом этого факта, а также биологических особенностей злокачественных новообразований данной локализации, онкологам часто приходится сталкиваться с рецидивами опухоли после лучевого воздействия. По данным ряда авторов, частота таких рецидивов колеблется от 14% до 58% в зависимости от первоначальной стадии заболевания [2,3]. Как известно, луче-

вая терапия воздействует не только на опухолевые клетки, но и на соседние здоровые структуры. При этом возникают такие повреждения, как внутритазовый лучевой фиброз, лучевые воспалительные изменения, межорганные свищи и т.д.

Опыт, накопленный онкологическими учреждениями за последние годы, существенно изменил представления о возможностях хирургического лечения больных с рецидивами опухолей тазовой локализации после радикального курса лучевой терапии. Так как в 85–92% случаев рецидивы после радиотерапии носят местно-распространенный характер, когда основным видом помощи больным является эвисцерация органов малого таза [4]. Однако выполнение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, а также резекцией соседних органов,

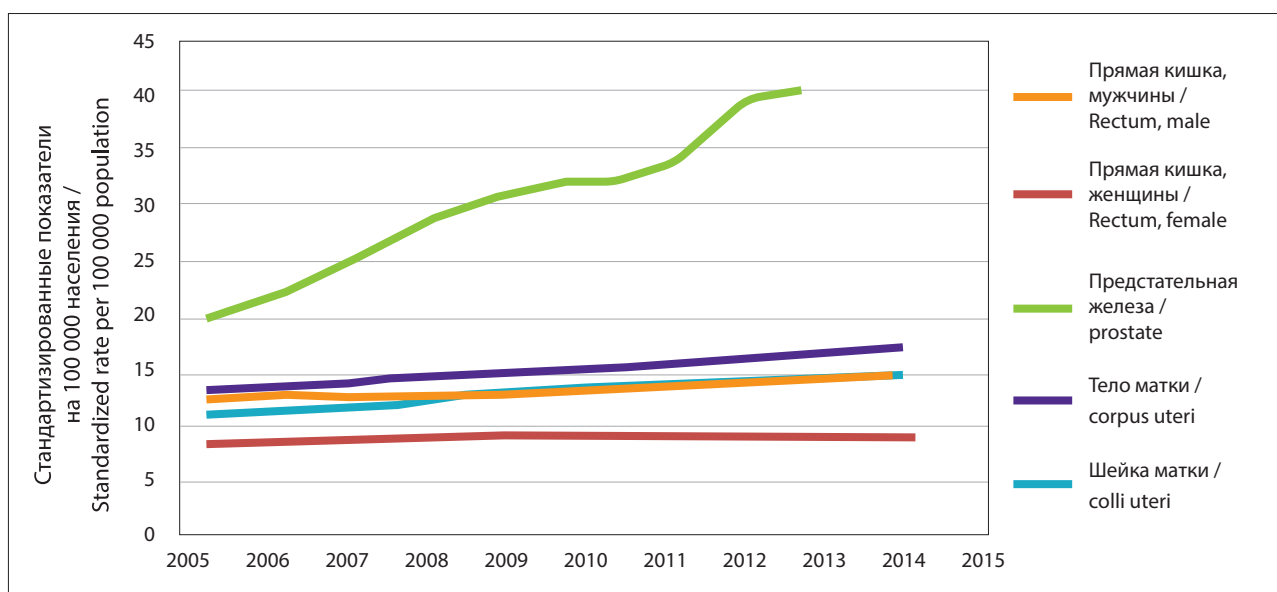


Рис. 1. Ежегодный рост онкологической заболеваемости в Российской Федерации с 2005 по 2015 гг.

Fig. 1. Annual growth of cancer morbidity in Russian Federation from 2005 to 2015

сосудистых и нервных структур, не всегда приводит к стойкому выздоровлению вследствие высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы.

Для повышения уровня абластики и снижения риска развития повторного местного рецидива и метастазирования при местно-распространенных опухолях малого таза ведется поиск новых методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля, позволяющих улучшить онкологические результаты лечения при минимальных побочных эффектах.

Внедрение методик интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ) представляется одним из наиболее перспективных направлений исследований в этой области вследствие их малой инвазивности, низкой частоты осложнений и достаточно высокой степени воспроизводимости.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод локального воздействия на опухоль, состоящий из нескольких этапов. На первом этапе пациенту вводят фотосенсибилизатор (ФС). Системное введение большинства фотосенсибилизаторов приводит к связыванию препарата в крови с липопротеинами (преимущественно низкой плотности), глобулинами и альбуминами. Более длительная задержка ФС в опухолевой ткани, по сравнению со здоровой, объясняется большим количеством липопротеиновых рецепторов в активно пролиферирующих клетках, что обуславливает селективное накопление опухолевыми клетками комплексов липопротеинов с ФС.

На втором этапе проводится активация молекулы ФС лазерным излучением. При поглощении света молекулой фотосенсибилизатора происходит запуск фотохимических реакций с формированием синглетного кислорода и свободных радикалов, которые за короткое время полностью разрушают опухолевые клетки.

Выявлено, что ФДТ может быстро индуцировать апоптоз опухолевых клеток, что позволило глубже понять природу их фотохимической гибели и существенно повысило интерес к этому методу в практической онкологии. Специфическим свойством апоптоза после ФДТ является высокая скорость его инициации (менее 30 мин) после фотоповреждения. ФДТ может инициировать апоптотический ответ прямо, минуя промежуточные пути передачи внутриклеточных сигналов, которые могут отсутствовать в ряде опухолей с множественной лекарственной устойчивостью. Исследования показали, что более низкие световые дозы способствуют развитию апоптоза, более высокие – некроза. Определено, что механизмом запуска апоптоза после ФДТ является высвобождение цитохрома С и других митохондриальных факторов из поврежденных митохондрий в цитоплазму. По-

видимому, ФДТ может инициировать и другие пути развития апоптоза, включая модуляцию регуляторных событий клеточного цикла через циклин-зависимые киназы [5–7].

Важной особенностью фотодинамического воздействия является возможность одновременного проведения лечебных и диагностических процедур, таких как флуоресцентная диагностика (ФД) [8]. ФД основана на способности клеток опухоли накапливать в повышенных концентрациях эндогенные порфирины и их производные, количество которых увеличивается при развитии патологических процессов, а также другие экзогенные (введенные извне, например, внутривенно) фотоактивные вещества (фотосенсибилизаторы [9]) и флуоресцировать при облучении светом определенной длины волны, а специальные приборы (спектроанализаторы) определяют и фиксируют уровень флуоресценции в определенных точках. Данный метод позволяет оценить уровень накопления ФС в тканях и распространенность опухолевого процесса.

С 80-х гг. XX века проводились экспериментальные исследования по эффективности ИОФДТ брюшины у кроликов [10] и мышей [11] с использованием в качестве фотосенсибилизатора производного гематопорфирина. При лечении СС531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс, с использованием ФДТ с фотосенсибилизатором фотофрин, введенном в дозе 5 мг/кг (параметры облучения: длина волны – 628 нм, плотность излучения – 25–75 Дж/см²), у всех животных основной группы отмечено увеличение безрецидивной выживаемости [12].

Параллельно велись преклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения, степени воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. Исследования S. Suzuki и соавт. не определили значительного поражения кровеносных сосудов и развития сколько-нибудь значимой ишемии после ИОФДТ. При этом не было отмечено случаев перфорации стенки кишки после ИОФДТ, а также токсичности изучаемой методики за исключением незначительного транзиторного снижения числа лимфоцитов и умеренного подъема уровня трансаминаз [13].

В нескольких исследованиях изучалось воздействие ИОФДТ с различными фотосенсибилизаторами на межкишечный анастомоз, где несостоятельности анастомоза не было выявлено [14–17].

В США проводились клинические исследования по изучению особенностей распределения фотосенсибилизатора фотофрин, введенного в дозе 2,5 мг/кг, в здоровой и опухолевой ткани и эффективности ИОФДТ в сочетании с циторедуктивными операциями у больных при диссеминированных злокачествен-

ных новообразованиях органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Исследователи отметили значительную индивидуальную и групповую вариабельность накопления фотосенсибилизатора в опухоли и в здоровой ткани. Описаны осложнения, возникшие в раннем послеоперационном периоде, такие как значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, а также случаи тромбоцитопении и патологических значений печеночных тестов [18–19].

Опубликованы результаты I-ой фазы клинических исследований по применению ИОФДТ на ложе удаленной опухоли с фотофрином (доза 2,0 мг/кг) у пациентов с первичным или рецидивирующим плоскоклеточным раком головы и шеи. В диапазоне дозы лазерного света (30–75 Дж/см²) у больных не наблюдалось никаких доз-лимитирующих токсических эффектов; самая высокая используемая доза лазерного света (75 Дж/см²) была признана безопасной, срок наблюдения за пациентами составил от 66 до 97 мес, при этом только у 6 из них отмечено прогрессирование заболевания [20].

В нашей стране разработано и обосновано применение ИОФДТ с фотосенсибилизаторами аласенс и фотосенс у больных раком молочной железы [21], с фотогемом и фотосенсом – у больных раком желудка с перитонеальной диссеминацией, а также при первичном и метастатическом поражении брюшины [22, 23]. Проведение ИОФДТ брюшины сопровождалось хорошей переносимостью и не увеличивало частоту, характер и тяжесть послеоперационных осложнений. Применение ИОФДТ после хирургического вмешательства у больных с условно-радикальным лечением (R0), при общем количестве пораженных лимфатических узлов менее 15, позволило увеличить значения медианы выживаемости пациентов с 29,3 до 43,6 мес, годичной выживаемости – с 80,0±5,7% до 93,7±4,2%, трехлетней выживаемости – с 45,5±7,6% до 82,1±7,1% [24].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о достаточно безопасном применении ИОФДТ у больных злокачественными новообразованиями в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением. Целесообразно дальнейшее изучение методов локо-регионарного воздействия с использованием ИОФДТ для улучшения результатов хирургического лечения опухолей малого таза на фоне лучевых повреждений.

Материалы и методы

Целью данного исследования явилось улучшение результатов лечения больных с рецидивными злокачественными опухолями органов малого таза на фоне местных лучевых повреждений путем разработки и применения ИОФДТ.

Исследуемая группа состояла из 22 больных с рецидивными опухолями органов малого таза. В подавляющем большинстве пациентами были женщины, средний возраст которых составил 52,4 года (46,2±16,8 лет). Нозологические формы заболевания были следующими: рак шейки матки – у 18 пациентов (81,8%), рак тела матки – у 3 (13,6%), рак анального канала – у 1 (4,5%).

Все пациенты на первом этапе лечения получали лучевую терапию по радикальной программе. Прогрессирование заболевания после лучевой терапии было диагностировано на сроках наблюдения от 3 (продолженный рост) до 60 мес (рецидив заболевания). Распределение рецидивов с учетом локализации было следующим: центральный рецидив диагностирован у 18 больных (81,8%), латеральный рецидив – у 4 (18,2%). В данном случае центральным рецидивом считаем локальный опухолевый процесс, возникший в зоне первичной опухоли после проведения радикального курса лечения, тогда как латеральным рецидивом считаем регионарный рецидив в лимфатических узлах вдоль основных сосудистых магистралей таза (подвздошных сосудов).

Для лечения больных выполняли хирургическое удаление опухоли в различном объеме: передняя эвисцерация малого таза была выполнена в 6 случаях (27,3%), полная надлестаторная эвисцерация – в 8 (36,4%), задняя эвисцерация – в 3 (13,6%), 4 пациентам (18,2%) выполнена расширенная тазовая лимфаденэктомия по поводу латерального рецидива и у одного пациента была выполнена полная инфралестаторная эвисцерация малого таза (4,5%). Согласно патоморфологическим данным установлено, что R0 резекция была выполнена в 19 случаях (86,4%), в 3 случаях (13,6%) – в режиме R1.

Всем пациентам после резекционного этапа было выполнено интраоперационное фотодинамическое воздействие на ложе опухоли и пути регионарного метастазирования. При латеральном рецидиве ФДТ выполнялась только на ложе латерального рецидива опухоли.

Для проведения ИОФДТ при комбинированном лечении рецидивных и остаточных опухолей малого таза пациентам предварительно внутривенно вводили ФС фотолон (комплекс натриевой соли хлорина е₆ и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, разработан РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012) в дозе 1,0–1,1 мг/кг, растворенный в 100 мл 0,9%-го хлорида натрия.

Все пациенты дали информированное согласие на проведение ФДТ с внутривенным введением фотолона в условиях стационара.

Как уже упоминалось ранее, преимуществом ФДТ является возможность выполнения локальной флуо-

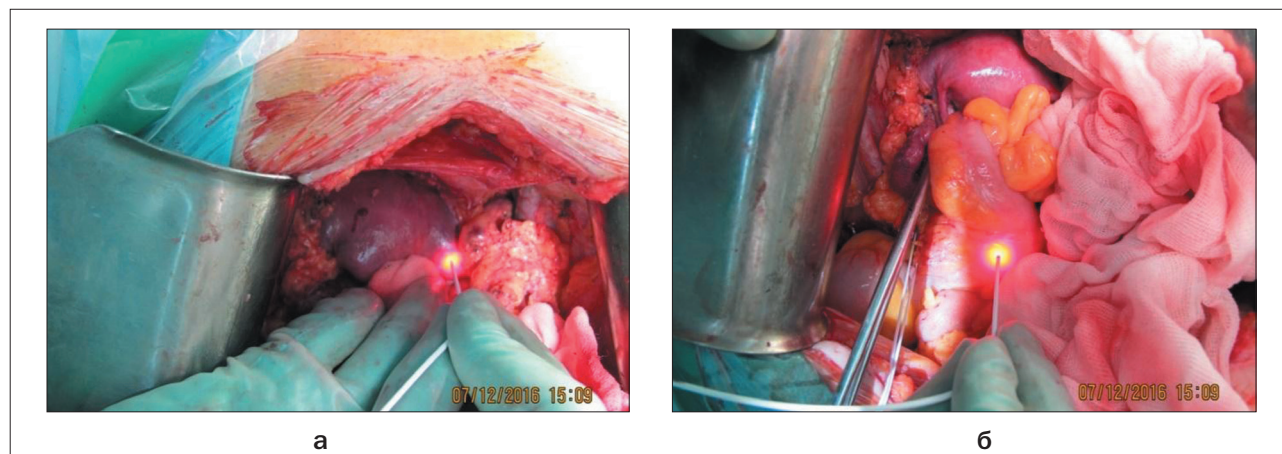


Рис. 2. Проведение интраоперационной флуоресцентной спектроскопии на здоровых и поражённых тканях:

- а – опухолевая ткань;
- б – здоровый участок кишки

Fig. 2. Intraoperative fluorescence spectroscopy of healthy and diseased tissues:

- a – tumor tissue;
- b – healthy part of colon

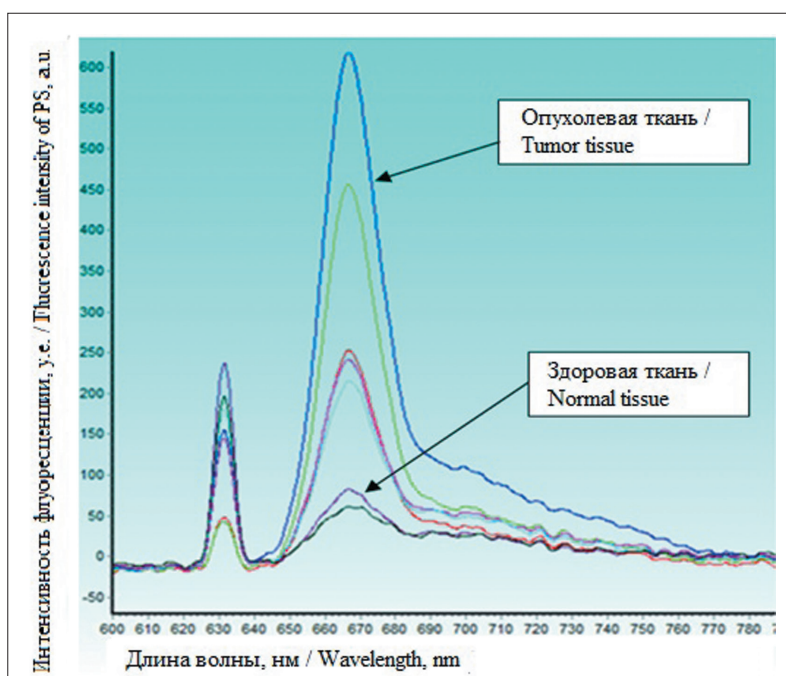


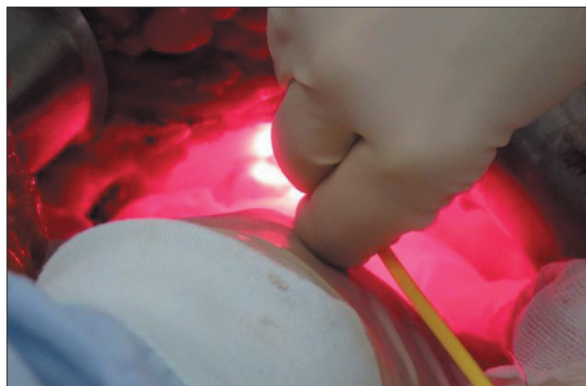
Рис. 3. Спектры флуоресценции, регистрируемые у пациентов

Fig. 3. Fluorescence spectra registered in patients

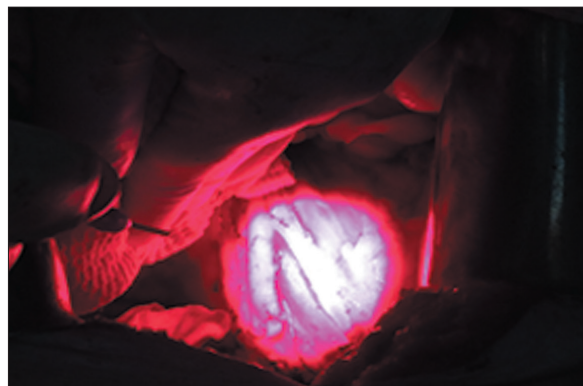
ресцентной спектроскопии опухолевых поражений после введения фотосенсибилизаторов. Эта процедура позволяет определять накопление фотосенсибилизатора в различных участках опухоли и здоровой ткани в зоне операционного поля. Локальную флуоресцентную спектроскопию выполняли при помощи комплекса ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). В качестве источника излучения, возбуждающего флуоресценцию фотосенсибилизатора в биологических

тканях, использовалось излучение He-Ne лазера с длиной волны 633 нм. Средняя мощность лазерного излучения составила 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования – не более 1 Дж/см² (рис. 2).

Полученные путем локальных измерений спектры тканей анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Определяли площадь интенсивности



а



б

Рис. 4. Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии:
а – на ложе удалённой опухоли;
б – на пути регионарного метастазирования

Fig. 4. Intraoperative photodynamic therapy:
а – at the bed of the removed tumor;
б – on the path of regional metastasis

флуоресценции (S2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S1), а также их отношение (S2/S1). По отношению показателей S2/S1 (диагностический параметр) определяли накопление фотосенсибилизатора в тканях (рис. 3). По результатам проведения каждого спектрального исследования в автоматическом режиме составляли протокол.

Интраоперационное лазерное облучение ложа удалённой опухоли и зоны регионарного метастазирования в условиях хорошего гемостаза проводили через 3–5 ч после введения фотолон светом с длиной волны 662 нм на лазерном аппарате «Латус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург, регистрационное удостоверение № ФС 022a2006/3307–06 от 16.05.2006 г.) с плотностью мощности 140 мВт/см² при использовании гибких моноволоконных кварцевых световодов, плотность световой энергии составила 40–60 Дж/см², количество полей облучения – 3–5 в зависимости от анатомических особенностей (рис. 4). Дополнительно выполнялось экранирование стерильным материалом петель тонкой и толстой кишки, и, по необходимости, других анатомических структур в операционной зоне.

В течении 2–3 суток после проведения процедуры больным было рекомендовано соблюдение светового режима. случаев кожной фототоксичности зарегистрировано не было.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что после введения фотолон в дозе 1,0–1,1 мг/кг у всех пациентов было зафиксировано увеличение уровня флуоресценции в опухоли и неизмененных тканях в

зоне оперативного вмешательства. Флуоресцентная контрастность варьировала в пределах 1,4:1–5,0:1 и в среднем составила $2,9 \pm 0,4$. Полученные данные свидетельствуют о том, что при применении фотосенсибилизатора в указанной дозе наблюдается достаточная избирательность накопления препарата в патологических очагах по отношению к здоровым тканям, что может быть использовано для селективного интраоперационного воздействия ФДТ с препаратами хлоринового ряда с целью повышения абластичности выполняемой операции.

Период наблюдения за пациентами после выполнения хирургического лечения в сочетании с фотодинамической терапией составил от 6 до 24 мес. При анализе непосредственных результатов лечения не было отмечено нежелательных явлений и увеличения количества послеоперационных осложнений за исключением транзиторного повышения уровня АЛТ и АСТ у 5 пациентов (13,6%), падения оксигенации при введении в наркоз – у 20 (90,9%), транзиторной лихорадки в послеоперационном периоде – у 7 (31,8%). Данные осложнения не требовали специальных методов коррекции и разрешались самостоятельно через 10–14 дней. Использование исследуемой методики ИОФДТ не привело к увеличению сроков госпитализации, однако у 5 пациентов (22,7%) было отмечено воспаление лапаротомной раны, что потребовало ее хирургической обработки. Однако связать данное осложнение с проведением ИОФДТ в настоящий момент не представляется возможным в связи с небольшим количеством пациентов в набранной группе и наличием данного осложнения у пациентов, у которых

ИОФДТ не проводилась. Очевидно, что данная зона попадала в поле предшествующей лучевой терапии и имели место лучевые повреждения передней брюшной стенки, включая кожу и подкожно-жировую клетчатку.

Для формулировки окончательных выводов о преимуществе противоопухолевого воздействия ФДТ планируется набрать репрезентативную группу пациентов с рецидивными опухолями малого таза на фоне местных лучевых повреждений, лечение которых будет включать ИОФДТ с фотолоном, и провести дальнейшую оценку таких критериев, как безрецидивная выживаемость (в случае радикальной операции, R0), общая выживаемость и качество жизни.

Заключение

По данным клинических и экспериментальных исследований ФДТ может оказывать влияние на опу-

холевые клетки и, как следствие, может увеличивать общую выживаемость онкологических пациентов.

Интраоперационная фотодинамическая терапия представляет собой принципиально новый подход в комбинированном лечении больных с местнораспространенными опухолями малого таза после проведения радикального курса лучевой терапии. По предварительным данным ИОФДТ с препаратами хлоринового ряда не увеличивает количество ранних послеоперационных осложнений и хорошо переносится пациентами, незначительно удлиняет время операции.

Метод является перспективным в плане дальнейших исследований, а накопление клинического материала и отработка режимов воздействия позволит оценить его эффективность и влияние на частоту рецидивов опухолей органов малого таза на фоне местных лучевых повреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – С. 18–19.
2. Datta N.R., Stutz E., Liu M., et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis // *Gyn. Oncology*. – 2017. – Vol. 145(2). – P. 374–385.
3. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 2952–2965.
4. Костюк И.П., Васильев Л.А., Крестьянинов С.С. Классификация местно-распространенных новообразований малого таза и вторичного опухолевого поражения мочевого пузыря // *Онкоурология*. – 2014. – № 1. – С. 39–43.
5. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2007. – Vol. 1776(1). – P. 86–107.
6. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Michael R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer // *Hamblin Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.
7. Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H. Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol. 95, No. 12. – P. 6977–6982.
8. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S., Polyakov P. Laser-based non-invasive spectrophotometry – an overview of possible medical application // *Photonics & Laser in Medicine*. – 2013. – Vol. 2, No. 3. – P. 225–240.
9. Mycek M.-A., Pogue B.W. *Handbook of biomedical fluorescence*. – N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2003. – 665 p.
10. Douglass H.O. Jr., Nava H.R., Weishaupt K.R., et al. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy // *Exp. Med. Biol.* – 1983. – Vol. 160. – P. 15–21.

REFERENCES

1. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu* [Malignant neoplasms in Russia in 2015], by eds Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU NMITS radiologii Minzdrava Rossii Publ., 2017. pp. 18–19.
2. Datta N.R., Stutz E., Liu M., Rogers S., Klingbiel D., Siebenhüner A., Singh S., Bodis S. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: A systematic review and meta-analysis, *Gyn. Oncology*, 2017, Vol. 145(2), pp. 374–385.
3. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.-J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions, *J. Clin. Oncol.*, 2007, Vol. 25, pp. 2952–2965.
4. Kostyuk I.P., Vasil'ev L.A., Krest'yaninov S.S. Classification of locally spread neoplasms of pelvis minor and secondary tumor lesions of the bladder, *Onkourologiya*, 2014, No. 1, pp. 39–43. (in Russian)
5. Buytaert E., Dewaele M., Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy, *Biochim. Biophys. Acta*, 2007, Vol. 1776(1), pp. 86–107.
6. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Michael R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer, *Hamblin Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516–2539.
7. Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H. Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, Vol. 95, No. 12, pp. 6977–6982.
8. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S., Polyakov P. Laser-based non-invasive spectrophotometry – an overview of possible medical application, *Photonics & Laser in Medicine*, 2013, Vol. 2, No. 3, pp. 225–240.
9. Mycek M.-A., Pogue B.W. *Handbook of biomedical fluorescence*. New-York, Marcel Dekker Inc., 2003. 665 p.
10. Douglass H.O. Jr., Nava H.R., Weishaupt K.R., Boyle D., Sugerman M.G., Halpern E., Dougherty T.J. Intra-abdominal applications of hematoporphyrin photoradiation therapy, *Exp. Med. Biol.*, 1983, Vol. 160, pp. 15–21.

11. Tochner Z., Mitchell J.B., Harrington F.S., et al. Treatment of murine intraperitoneal ovarian ascitic tumor with hematoporphyrin derivative and laser light // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45(7). – P. 2983–2987.
12. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 73(11). – P. 1387–1392.
13. Suzuki S.S., Nakamura S., Sakaguchi S. Experimental study of intra-abdominal photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* – 1987. – Vol. 2. – P. 195–203.
14. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tomas G.F., et al. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light // *Lasers Surg. Med.* – 1993. – Vol. 13(6). – P. 664–671.
15. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O., et al. Intraperitoneal photodynamic therapy in the fischer 344 rat using 5-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study // *J. Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 107–114.
16. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., et al. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7(2). – P. 374–381.
17. Ross H.M., Smelstoy J.A., Davis G.J., et al. Photodynamic therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog // *Surg. Res.* – 2006. – Vol. 135(2). – P. 323–330.
18. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., et al. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 25(3). – P. 445–457.
19. Hahn S.M., Fraker D.L., Mick R., et al. A Phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12(8). – P. 2517–2525.
20. Rigual N.R., Shafirstein G., Frustino J., et al. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck cancer // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 139(7). – P. 706–711.
21. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 9–14.
22. Панкратов А.А., Сулейманов Э.А., Лукьянец Е.А. и др. Экспериментальное обоснование выбора режимов облучения для интраперитонеальной фотодинамической терапии на основе порфиринов и фталоцианинов // *Biomedical Photonics.* – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 12–20.
23. Сулейманов Э.А., Каприн А.Д., Филоненко Е.В. и др. Интраоперационная флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации у больных раком желудка // *Biomedical Photonics.* – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 9–18.
24. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Бутенко А.В. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией // *Biomedical Photonics.* – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 3–10.
11. Tochner Z., Mitchell J.B., Harrington F.S., Smith P., Russo D.T., Russo A. Treatment of murine intraperitoneal ovarian ascitic tumor with hematoporphyrin derivative and laser light, *Cancer Res.*, 1985, Vol. 45(7), pp. 2983–2987.
12. Veenhuizen R.B., Marijnissen J.P., Kenemans P., Ruevekamp-Helmers M.C., 't Mannetje L.W., Helmerhorst T.J., Stewart F.A. Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma, *Br. J. Cancer*, 1996, Vol. 73(11), pp. 1387–1392.
13. Suzuki S.S., Nakamura S., Sakaguchi S. Experimental study of intra-abdominal photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 1987, Vol. 2, pp. 195–203.
14. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tomas G.F., DeLuca A.M., Taubenberg J.K. Tolerance of small bowel anastomoses in rabbits to photodynamic therapy with dihematoporphyrin ethers and 630 nm red light, *Lasers Surg. Med.*, 1993, Vol. 13(6), pp. 664–671.
15. 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-aminolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study, *J. Photochem. Photobiol.*, 2002, Vol. 66, pp. 107–114.
16. Griffin G.M., Zhu T., Solonenko M., Del Piero F., Kapakin A., Busch T.M., Yodh A., Polin G., Bauer T., Fraker D., Hahn S.M. Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in a canine model, *Clin. Cancer Res.*, 2001, Vol. 7(2), pp. 374–381.
17. Ross H.M., Smelstoy J.A., Davis G.J., Kapatkin A.S., Del Piero F., Reineke E., Wang H., Zhu T.C., Busch T.M., Yodh A.G., Hahn S.M. Photodynamic therapy with motexafin lutetium for rectal cancer: a preclinical model in the dog, *Surg. Res.*, 2006, Vol. 135(2), pp. 323–330.
18. DeLaney T.F., Sindelar W.F., Tochner Z., Smith P.D., Friauf W.S., Thomas G., Dachowski L., Cole J.W., Steinberg S.M., Glatstein E. Phase I study of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, Vol. 25(3), pp. 445–457.
19. Hahn S.M., Fraker D.L., Mick R., Metz J., Busch T.M., Smith D., Zhu T., Rodriguez C., Dimofte A., Spitz F., Putt M., Rubin S.C., Menon C., Wang H.W., Shin D., Yodh A., Glatstein E. A Phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis, *Clin. Cancer Res.*, 2006, Vol. 12(8), pp. 2517–2525.
20. Rigual N.R., Shafirstein G., Frustino J., Seshadri M., Cooper M., Wilding R.N.G., Sullivan M.A., Henderson B. Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck cancer, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2013, Vol. 139(7), pp. 706–711.
21. Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 1, pp. 9–14. (in Russian)
22. Pankratov A.A., Suleymanov E.A., Lukyanets E.A., Venediktova Y.B., Plyutinskaya A.D. Experimental confirmation for selection of irradiation regimens for intraperitoneal photodynamic therapy with porphyrin and phthalocyanine photosensitizers, *Biomedical Photonics*, 2017, Vol. 6, No. 2, pp. 12–20. (in Russian)
23. Suleymanov E.A., Kaprin A.D., Filonenko E.V., Homyakov V.M., Grishin N.A., Moskvicheva L.I., Urlova A.N. Intraoperative fluorescence diagnosis of peritoneal dissemination in patients with gastric cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No. 3, pp. 9–18. (in Russian)
24. Vashakmadze L.A., Filonenko E.V., Butenko A.V., Kirillov N.V., Khomyakov V.M. Long-term outcomes for surgical treatment in patients with locally advanced and disseminated gastric cancer combined with intraoperative photodynamic therapy, *Biomedical Photonics*, 2013, Vol. 2, No. 1, pp. 3–10. (in Russian)