

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Филоненко, Л.А. Вашакмадзе, Н.В. Кириллов, В.М. Хомяков

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3,
e-mail: info@mnioi.ru

Рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей и занимает второе место в структуре онкологической смертности (13,1%). Отдаленные результаты после условно-радикальных операций, при местнораспространенных формах рака желудка, остаются неудовлетворительными. Высокий уровень оперативной техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов не исключают развития перитонеальной диссеминации – основного варианта прогрессирования рака желудка. Учитывая особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, ведется поиск новых методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и увеличения безрецидивного периода при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка. Представлен анализ данных литературы по новой методике интраоперационной фотодинамической терапии.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, хирургическое лечение рака желудка.

INTRAOPERATIVE PHOTODYNAMIC THERAPY IN SURGICAL TREATMENT OF GASTRIC CANCER (LITERATURE REVIEW)

E.V. Filonenko, L.A. Vashakmadze, N.V. Kirillov, V.M. Khomyakov
P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284
e-mail: info@mnioi.ru

Gastric cancer is one of the most common cancer type and the 2-nd leading cause of death among all malignances (13,1%). Long-term results after conditionally-radical surgeries for locally advanced gastric cancer remain poor. Despite advances in surgical techniques, peritoneal dissemination remains a major complication of gastric cancer. Considering the mechanisms of developing peritoneal dissemination, the search for the new effective treatment approaches with the aim to reduce the risk of development of peritoneal carcinomatosis, to raise the ablastics of the resections and to prolong the disease-free period is of great importance for patients with locally advanced and disseminated gastric cancer. The analysis of literature data on a new technique of intraoperative photodynamic therapy has been presented.

Key words: Ключевые слова: intraoperative photodynamic therapy, surgical treatment of gastric cancer.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка (РЖ) устойчиво удерживает 2-е место у мужчин (10,5 %) и 4-е место у женщин (7,0 %) [1]. В России в 2008 г. было диагностировано 37,8 тыс. новых случаев рака желудка. Из общего числа пациентов I–II стадии болезни диагностированы у 25,1 % больных, III стадия – у 27,4 %, IV стадия – у 42,4 % пациентов. У 5,2 % заболевших стадия не была установлена. У 69,8 % больных, к моменту установления диагноза, опухолевый процесс носит местнораспространенный или генерализованный характер,

что и определяет крайне высокую летальность на 1-м году с момента установления диагноза – 54,1 % [2]. Таким образом, несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методов диагностики, удельный вес запущенных форм остается высоким и не имеет тенденции к снижению [3]. Повышение показателей отдаленной выживаемости больных является основной задачей в лечении рака желудка. Хирургическое вмешательство остается единственным методом, дающим возможность добиться выздоровления больного при раке желудка I–IV стадии [14, 15, 19]. На современном этапе

развития онкологии, отдаленные результаты после условно-радикальных операций (объем резекции в R0 TNM UICC) [30], при местнораспространенных формах рака желудка, остаются неудовлетворительными, отсутствует тенденция к увеличению показателей 5- и 10-летней выживаемости больных с распространенным раком желудка на протяжении последнего десятилетия [20, 34]. Высокий уровень оперативной техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов не исключает развития перитонеальной диссеминации – основного варианта прогрессирования рака желудка [11, 13, 16, 25]. Основными факторами, определяющими вероятность развития диссеминации, являются: 1) глубина инвазии стенки полого органа, 2) площадь поражения серозного покрова, 3) степень дифференцировки опухоли [11, 12, 17, 20, 24, 33].

Учитывая особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, ведется поиск новых методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину с целью увеличения безрецидивного периода и выживаемости у больных раком желудка. В течение длительного времени ведутся исследования по применению интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ) для повышения уровня абластики и снижения риска развития перитонеального канцероматоза при местнораспространенном и диссеминированном РЖ [10].

ФДТ – метод локального воздействия на опухоль, включающий несколько этапов. На первом этапе пациенту вводят фотосенсибилизатор, происходит его накопление в опухолевой ткани. Системное введение большинства фотосенсибилизаторов приводит к связыванию в крови с липопротеинами (преимущественно низкой плотности), глобулинами и альбуминами. Более длительная задержка фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, по сравнению с нормальной тканью, определяется большим количеством липопротеиновых рецепторов в активно-пролиферирующих клетках, что обуславливает активное селективное накопление опухолевыми клетками комплексов липопротеинов с фотосенсибилизаторами. Для различных классов фотосенсибилизаторов характерно преимущественное накопление или в сосудах опухоли, или в клетках новообразования, для ряда препаратов существуют

временные интервалы, характеризующиеся либо сосудистой, либо клеточной фазой распределения фотосенсибилизатора. На втором этапе проводится активация молекулы фотосенсибилизатора 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. Цитотоксический эффект определяется главным образом средней внутриклеточной концентрацией сенсибилизатора, его локализацией в клетке и фотохимической активностью: квантовым выходом генерации синглетного кислорода или свободных радикалов. Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки, важную роль играют сосудистые нарушения в опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов. Возникающий сосудистый стаз, микротромбозы, кровоизлияния и последующая гипоксия приводят к гибели опухолевых клеток.

Впервые теоретическая эффективность для интраоперационной ФДТ брюшины была обоснована Н.О. Douglass et al. в 1983 г. [7]: в эксперименте 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 сут после был отмечен выраженный некроз опухоли. Однако в этих экспериментах использовался единственный точечный источник света с очень высокой плотностью излучения – 300 Дж/см², что, скорее всего, привело к комбинации воздействий фотодинамической терапии и температурного фактора.

Z. Tochner et al. [28] провели серию экспериментов на мышах, которым интраперитонеально вводились овариальные раковые эмбриональные клетки. Животные были рандомизированы на 5 групп на 9-й день эксперимента – группа без лечения, воздействие лазерным излучением с длиной волны 514 нм, лечение дериватом гематопорфирина 50 мг/кг, группа ИОФДТ на 9-й день после инокуляции опухоли, группа ИОФДТ на 9-й и 15-й дни. Нужно отметить, что производное гематопорфирина вводилось интраперитонеально, масса опухоли к данному моменту составляла 2–4 г. Все

контрольные животные без лечения, так же как и леченные только производным гематопорфирина или лазерным излучением, погибли от прогрессирования процесса на 20–23-и сут после инокуляции опухоли. Достоверно выше была выживаемость в группе с одним сеансом ИОФДТ, одна из 16 мышей прожила более 50 сут и была признана излеченной. Ещё более хорошие результаты получены в группе с двумя сеансами ИОФДТ, в которой была отмечена регрессия заболевания у 6 из 16 животных. Многокурсовая ИОФДТ изучалась теми же авторами на модели мышинной асцитической злокачественной тератомы. Мыши в этом исследовании были пролечены 4 курсами ИОФДТ с использованием 50 мг/кг производного гематопорфирина, введенного интраперитонеально за 2 ч до терапии лазерным излучением с длиной волны 514 нм [27]. Ответили на лечение 100 % животных, из них – у 85 % не выявлено рецидива на аутопсии. Проанализированные данные позволяют предположить, что многокурсовая ИОФДТ необходима для получения более высокой частоты излечения.

Многокурсовая ИОФДТ была изучена R.B. Veenhuizen et al. при лечении CC531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс [31]. Оценивалась эффективность различных путей введения фотофрина: парентеральный и интраперитонеальный. На 7-е сут после инокуляции опухоли крысам вводился 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. Не выявлено статистически значимых различий в эффективности парентерального и внутриполостного введения фотосенсибилизатора. K.L. Molpus et al. [21] также проводили многокурсовую ИОФДТ с дериватом бензопорфирина (BPD), используя лазер с длиной волны 690 нм, плотностью излучения 20 Дж/см² у мышей с перевивном раком яичников NIH:OVCAR-5. На аутопсии у всех животных выявлено уменьшение объема опухолевой массы. Несмотря на то, что в многочисленных исследованиях были выявлены определенные преимущества многокурсовой интраперитонеальной ФДТ на доклинической стадии, эта концепция пока не нашла продолжения в клинических исследованиях вследствие высокого риска осложнений, связанных с операциями second look.

Параллельно с этим велись преклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения. Определялась степень воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. Исследования S. Suzuki et al. не определяли значительного поражения кровеносных сосудов и развития сколько-нибудь значимой ишемии после ИОФДТ [26]. Токсичность и вероятность перфорации стенки кишки после ИОФДТ изучали R.B. Veenhuizen et al. на крысах линии Wag/RijA. Для фотофрина и мезо-тетрагидроксифенилхлорина (mTHPC) наблюдался одинаковый спектр токсичности, лишь один случай перфорации кишки был в группе с mTHPC [32].

Токсичность ФДТ по отношению к здоровой ткани брюшины исследовалась в эксперименте на собаках [29]. Фотофрин в дозе 1,25 мг/кг вводился внутривенно и интраперитонеально. Использовался лазер с длиной волны 630 нм, плотность энергии колебалась 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. Следствием этих находок в пре- и клинических исследованиях у пациентов прицельно исследовали функции печени и почек после ИОФДТ.

Особое внимание в преклинических исследованиях по токсичности ИОФДТ уделялось воздействию на межкишечный анастомоз. В 1993 г. T.F. DeLaney et al. [6] у новозеландских белых кроликов проводили резекцию тонкой кишки с формированием межкишечного анастомоза после сеанса ИОФДТ. Производное гематопорфирина вводилось в дозах 1,5–2,5 мг/кг за 24 ч перед операцией, плотность излучения колебалась в пределах от 1 до 20 Дж/см². Не было выявлено ни одной несостоятельности анастомоза при этих дозах. Более высокие дозы ППП – 10 мг/кг и 20 мг/кг при плотности излучения 20 Дж/см² в 75 % случаев приводили к недостаточности анастомоза. Исследована реакция тонкой кишки на ИОФДТ с использованием 5-АЛК при интраперитонеальном введении в дозе 50 мг/кг. Определена максимальная пороговая доза для

разрушения метастазов яичника – 1,6 Дж/см², не повреждающая мускулатуру кишечника [18].

Токсичность и переносимость интраперитонеальной ФДТ с мотексафином лютеина (MLu) тестировались на собаках, MLu в дозе 0,2–2 мг/кг вводился за 3 ч до лапаротомии, при которой проводилось воздействие световой волной мощностью 0,5–2 Дж/см² и длиной 732 нм. Лечение хорошо переносилось экспериментальными животными, определялось незначительное преходящее повышение показателей печеночных тестов, но не было клинически значимых повреждений печени или почек. Токсическое воздействие на кишечник оценивалось на второй лапаротомии через 7–10 сут после ИОФДТ. При гистологическом исследовании был выявлен незначительный энтерит как в контрольной группе, так и у собак, подвергавшихся ИОФДТ. Важно, что у животных, которым выполнялась резекция кишечника на первой лапаротомии, не было несостоятельности анастомоза, перфораций или других признаков токсического воздействия на стенку кишки [8]. 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 [23].

Первая фаза клинического исследования сочетания хирургического лечения и ИОФДТ с порфиримером натрия при диссеминированных злокачественных новообразованиях проводилась отделом хирургии и радиационной онкологии в Национальном институте рака США в 1993 г. [5]. В исследование было включено 70 пациентов в основном с рецидивирующими опухолями яичников – канцероматозом или брюшинным саркоматозом без отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов. На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотосенсибилизатор, доза которого колебалась от 1,5 до 2,5 мг/кг в ходе исследования. Затем предпринималась попытка максимальной циторедукции, критерием выполнения считалась резидуальная опухоль менее 5 мм. Пациент, имеющий толщину остаточной опухоли более 5 мм, выбывал из исследования. После выполнения хирургического этапа 45 пациентам проведена ИОФДТ. Использовались излучатели с длиной волны 630 нм и 514 нм. В ходе исследования у 4 больных развились тонкокишечные свищи и у 3 – толстокишечные свищи. Один пациент с

перфорацией толстой кишки скончался от гнойного разлитого перитонита и полиорганной недостаточности. У всех пациентов с послеоперационными осложнениями ИОФДТ проведена на кишечник с плотностью более 3,8 Дж/см². Перфорации кишки были расценены как токсические реакции и осложнения ФДТ. В дальнейшем максимальная плотность излучения 514 нм на брыжейку, тонкую и толстую кишку составляла не более 2,5 Дж/см²; максимальная плотность излучения на желудок – 630 нм 5 Дж/см², на капсулу печени, селезенку и диафрагму – 7,5 Дж/см², на латеральные карманы и полость малого таза – от 10 до 15 Дж/см². Свет в брюшную полость доставлялся диффузором, в модифицированной эндотрахеальной трубке. Исследователи отмечали сложность дифференцировки между хирургическими осложнениями и осложнениями вследствие ФДТ. Однако даже при низких дозах ИОФДТ послеоперационный период сопровождался обильным количеством отделяемого по дренажам в ранние сутки. Кроме того, у 7 пациентов, с плотностью излучения на диафрагму 10 Дж/см², развился плевральный выпот, сопровождающийся дыхательной недостаточностью, что потребовало выполнения торакоцентеза. Также отмечались большое количество случаев тромбоцитопении и патологические значения печеночных тестов.

Основываясь на результатах I фазы клинического исследования, проведенного в Национальном институте рака, в 1997 г. начата II фаза исследований по ИОФДТ при перитонеальной диссеминации в Университете Пенсильвании [9]. В работе проанализированы результаты лечения 100 пациентов: группа № 1 – больные раком яичников (n=33), группа № 2 – больные РЖ (n=5), с псевдомиксомой (n=5), карциноидом червеобразного отростка (n=1) и колоректальным раком (n=26); группа № 3 – больные с неорганными забрюшинными саркомами (n=17) и гастроинтестинальными стромальными опухолями забрюшинной локализации (n=13). Основной целью было оценка эффективности ИОФДТ и токсичности лечения в каждой группе пациентов, а также определение особенностей распределения фотосенсибилизатора в здоровой и опухолевой ткани. На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотофрин 2,5 мг/кг за 48 ч до оперативного вмешательства. Затем предпринималась попытка максимальной циторедукции,

Таблица

Отдаленные результаты 2-й фазы клинического исследования [22]

Группы больных	Безрецидивный период		Медиана выживаемости	
	ИОФДТ	Контроль	ИОФДТ	Контроль
№ 1	3 мес	2,1 мес	22 мес	20,1 мес
№ 2	3,3 мес	1,8 мес	13,2 мес	11,1 мес
№ 3	4 мес	3,7 мес	21,9 мес	21,9 мес

критерием выполнения считалась резидуальная опухоль менее 5 мм. 29 больным ИОФДТ не проводилась: из-за невозможности адекватно удалить опухоль (оставить менее 5 мм опухолевой ткани) – в 26 случаях, из-за отсутствия морфологической верификации – в 1, из-за наличия локализованной опухоли – в 2 наблюдениях. ИОФДТ проведена 71 пациенту, плотность излучения варьировала от 2,5 Дж/см² до 15 Дж/см². Было установлено, что гипоксия в опухолевой ткани и накопление фотосенсибилизатора плохо коррелируют друг с другом и не коррелируют с размером опухолевых узлов [4]. Была отмечена значительная внутрипациентная и межпациентная вариабельность по накоплению фотосенсибилизатора в опухоли и в здоровой ткани. В послеоперационном периоде отмечено значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, что требовало массивной инфузии [9]. Один пациент скончался в раннем послеоперационном периоде от инфаркта миокарда, 1 пациент – от гнойно-септических осложнений. У 12 пациентов развились следующие осложнения: респираторный дистресс-синдром, несостоятельность анастомоза и нагноение лапаротомной раны, которые были обусловлены объемом оперативного вмешательства [22].

У большинства пациентов продолженный рост развивался в ранние сроки наблюдения, между 3 и 6 мес. У пациентов с саркоматозом при гастроинтестинальных стромальных опухолях проводилось комбинированное лечение с иматинибом. Авторы пришли к выводу, что при наличии значительной токсичности, эффективность применяемой методики ИОФДТ остается неудовлетворительной. Увеличение дозы ФДТ не влечёт улучшение результатов терапии, по крайней мере, при использовании фотофрина в качестве фотосенсибилизатора (таблица).

Таким образом, данные литературы свидетельствует о достаточно безопасном применении ИОФДТ у больных злокачественными новообразо-

ваниями брюшной полости, в том числе при раке желудка, в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением. Целесообразно дальнейшее изучение методов локо-регионарного воздействия с использованием интраоперационной фотодинамической терапии для улучшения результатов хирургического лечения рака желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году. М.: МНИОИ им. Герцена, 2009. С. 128.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М.: МНИОИ им. Герцена, 2009. С. 64–65.
3. Al-Refaie W.B., Hu C.Y., Pisters P.W., Chang G.J. Gastric adenocarcinoma in young patients: a population-based appraisal // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. P. 2800–2807.
4. Bauer T.W., Hahn S.M., Spitz F.R. et al. Preliminary report of photodynamic therapy for intraperitoneal sarcomatosis // *Ann. Surg. Oncol.* 2001. Vol. 8 (3). P. 254–259.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Hahn S.M., Putt M.E., Metz J. et al. Photofrin uptake in the tumor and normal tissues of patients receiving intraperitoneal photodynamic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12 (18). P. 5464–5470.
11. Han T.S., Kong S.H., Lee H.J. et al. Dissemination of free cancer cells from the gastric lumen and from perigastric lymphovascular pedicles during radical gastric cancer surgery // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (10). P. 2818–2825.
12. Kaibara N., Litsuka Y., Kimura A. et al. Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric cancer // *Cancer.* 1989. Vol. 60. P. 136–139.
13. Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M. et al. Does extensive dissection of lymph nodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? // *Am. J. Surg.* 1990. Vol. 159. P. 218–221.
14. Kodama Y., Sugimachi K., Soejima K. et al. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach // *World J. Surg.* 1981. Vol. 5. P. 241–248.

15. Kodera Y., Schwarz R.E., Nakao A. Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials // *J. Am. Coll. Surg.* 2002. Vol. 195. P. 855–864.
16. Liakakos T. Peritoneal recurrence for gastric cancer: can it be prevented? // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 15 (1). P. 382.
17. Liu X., Xu Y., Long Z. *et al.* Prognostic significance of tumor size in T3 gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (7). P. 1875–1882.
18. Major A.L., Rose G.S., Svaasand L.O. *et al.* Intraperitoneal photodynamic therapy in the fischer 344 rat using 5-ami-nolevulinic acid and violet laser light: a toxicity study // *J. Photochem. Photobiol.* 2002. Vol. 66. P. 107–114.
19. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. Progress in gastric carcinoma surgery in Japan and its limits of radicality // *World J. Surg.* 1987. Vol. 11. P. 418–425.
20. Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Ghiasi S., Zali M.R. Survival in gastric cancer patients: univariate and multivariate analysis // *East Afr. J. Public Health.* 2009. Suppl. 1. P. 41–43.
21. Molpus K.L., Kato D., Hamblin M.R. *et al.* Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56 (5). P. 1075–1082.
22. Rosen S.A., Buell J.F., Yoshida A. *et al.* Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be // *Arch. Surg.* 2002. Vol. 135 (5). P. 530–534.
23. 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.
24. Song J., Lee H.J., Cho G.S. *et al.* Recurrence following laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer: a multicenter retrospective analysis of 1417 patients // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17 (7). P. 1777–1786.
25. Sun Z., Xu Y.Y., Wang Z.N. *et al.* Macroscopic serosal classification predicts peritoneal recurrence for patients with gastric cancer underwent potentially curative surgery // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18. P. 1068–1080.
26. Suzuki S.S., Nakamura S., Sakaguchi S. Experimental study of intra-abdominal photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* 1987. Vol. 2. P. 195–203.
27. Tochner Z., Mitchell J.B., Smith P. *et al.* Photodynamic Therapy of ascites tumours within the peritoneal cavity // *Br. J. Cancer.* 1986. Vol. 53 (6). P. 733–736.
28. 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.
29. Tochner Z., Mitchell J.B., Hoekstra H.J. *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. Vol. 11 (2). P. 158–164.
30. UICC TNM classification of malignant tumors. 5th ed. Berlin: SpringerVerlag, 1997.
31. 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.
32. Veenhuizen R.B., Ruevekamp-Helmers M.C., Helmerhorst T.J. *et al.* Intraperitoneal photodynamic therapy in the rat: comparison of toxicity profiles for photofrin and MTHPC // *Int. J. Cancer.* 1994. Vol. 59 (6). P. 830–836.
33. Youn H.G., An J.Y., Choi M.G. *et al.* Recurrence after curative resection of early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 17 (2). P. 448–454.
34. Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. *et al.* Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients // *World J. Gastroenterol.* 2004. № 10. P. 3405–3408.

Поступила 20.03.12