

Цитирование: Петровская Н.А., Возмитель М.А., Хоружик С.А., Истомин Ю.П. Мультиmodalное лечение перитонеального канцероматоза в эксперименте // Онкологический журнал. – 2011. – т. 5, № 4. – С. 60-68.

МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО КАНЦЕРОМАТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Н.А. Петровская, М.А. Возмитель, С.А. Хоружик, Ю.П. Истомин

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минска

Ключевые слова: *перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная фотодинамическая терапия, фотолон, авастин, гипертермия, гипергликемия.*

Перитонеальный канцероматоз представляет собой имплантационное метастазирование злокачественных новообразований из желудочно-кишечного, овариального или мезенхимального источников. Данная работа посвящена разработке в эксперименте и оценке противоопухолевой эффективности нового мультиmodalного метода лечения перитонеального канцероматоза, включающего в себя использование фотодинамической, антиангиогенной терапии, общей гипертермии с гипергликемией.

Эффективность внутрибрюшной фотодинамической терапии животных с перитонеальным канцероматозом подтверждена данными эксперимента, при котором отмечено статистически значимое увеличение средней продолжительности жизни и выживаемости животных в опытной группе животных на фоне торможения опухолевого роста. Доклиническое исследование мультиmodalного лечения перитонеального канцероматоза с использованием внутрибрюшной фотодинамической терапии, антиангиогенной терапии и общей гипертермии с гипергликемией свидетельствует о его безопасности и эффективности. Данный подход позволяет добиться тотальной гибели опухолей брюшины, что подтверждено методом прижизненной окраски синькой Эванса, МРТ и морфологическим исследованием.

MULTIMODAL TREATMENT OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS IN EXPERIMENT

N.A. Petrovskaya, M.A. Vozmitel, S.A. Kharuzhyk, Yu.P. Istomin

Key words: peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal photodynamic therapy, photolon, avastin, hyperthermia, hyperglycemia

Peritoneal carcinomatosis is a pattern of disease spread in gastrointestinal malignancies, ovarian cancers and sarcomas. The purpose of this work was to determine the efficacy of developed multimodal method including intraperitoneal photodynamic therapy, antiangiogenic therapy, hyperthermia and hyperglycemia for treatment of the intraperitoneal disseminated tumor.

Intraperitoneal PDT with photolon is effective method of treatment for peritoneal carcinomatosis in rats. This is confirmed by evidence of tumor growth delay, increase of life span and overall survival. The results of preclinical study have demonstrated efficacy and safety of multimodal method including i.p. PDT, antiangiogenic therapy, hyperthermia and hyperglycemia for treatment of the peritoneal carcinomatosis. Each of these suboptimal modalities mutually enhances action of others. The combination has improved treatment outcome by reaching of total necrotic tumor response, assessed by method of vital staining with Evans blue, MRI and morphologic investigation.

Введение

Лечение далеко зашедших форм злокачественных новообразований всегда было и остается проблемой, требующей нетривиального решения. По мере совершенствования технологий и накопления научных данных о молекулярно-биологических механизмах опухолевого роста мультимодальный

подход становится стандартным в лечении распространенных форм многих опухолей [1,2,3,4].

Перитонеальный канцероматоз представляет собой имплантационное метастазирование злокачественных новообразований из желудочно-кишечного, овариального или мезенхимального источников [5]. По данным исследования естественной истории EVOCAPE 1 медиана общей выживаемости пациентов составляет 3,1 мес., средняя общая продолжительность жизни – 6 мес. [6].

С внедрением в клинику гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с агрессивным хирургическим вмешательством отмечается существенное увеличение медианы выживаемости пациентов с перитонеальным канцероматозом при колоректальном раке до 18-35,9 мес. и раке желудка до 14,6 мес. [7].

Альтернативой является фотодинамическая терапия (ФДТ). Сущность метода заключается в системном или локальном введении фотосенсибилизатора (ФС), который под действием света определенной длины волны, запускает фотохимическую реакцию, приводящую к необратимым повреждениям и гибели злокачественных клеток [8,9]. Предпосылкой для выбора ФДТ в лечении перитонеального канцероматоза является ограниченная глубина повреждения, которая не превышает 1 см, что даёт возможность сохранения жизнеспособности подлежащих здоровых тканей при воздействии на рассеянные по поверхности брюшины опухолевые диссеминаты. Экспериментальные исследования подтверждают эффективность и безопасность данного метода [10,11,12,13,14]. Применение интраперитонеальной ФДТ в клиниках США и России позволило добиться увеличения выживаемости и улучшить качество жизни пациентов с распространенным канцероматозом [15,16,17,18,19]. Однако используемые в данных исследованиях ФС гематопорфиринового ряда обладают рядом существенных недостатков, которые затрудняют их применение. Отечественный ФС Фотолон представляет собой производное хлорина е₆,

преимуществами которого являются короткий период накопления в опухоли, низкая фототоксичность, высокий клиренс и выраженная терапевтическая активность [20,21].

Прямой цитотоксический эффект ФДТ реализуется через необратимое повреждение мембран опухолевых клеток, опосредованно, через блокаду микрососудистого русла опухоли, что приводит к ее ишемии, активации воспаления и иммунного ответа [8,9]. Однако выброс провоспалительных и проангиогенных цитокинов в свою очередь вызывает повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), наиболее мощного стимулятора неоангиогенеза. В результате, через несколько суток после ФДТ в опухоли обнаруживается функционирующая сосудистая сеть, что способствует выживанию неопластических клеток с сублетальными повреждениями, продолженному росту и диссеминации опухоли. Этим, по-видимому, объясняется сравнительно невысокая эффективность ФДТ и неполная реализация лечебного потенциала проводимого лечения [22]. Данные экспериментальных исследований комбинации таргетной (антиангиогенной) и фотодинамической терапии свидетельствуют об увеличении эффективности последней при раке простаты, мочевого пузыря и поджелудочной железы у лабораторных животных [23-28].

При использовании ФДТ в условиях гипертермии *in vitro* и *in vivo* отмечается выраженный противоопухолевый эффект, превосходящий каждый из методов по отдельности [29,30]. Повышение температуры в опухоли приводит к увеличению перфузии и реоксигенации в последней, что способствует биораспределению ФС. [31-34].

Высокая пролиферативная и метаболическая активность неоплазий требует значительного потребления энергии, превращая опухолевую клетку в «ловушку» глюкозы. В результате анаэробного окисления в условиях гипоксии, вызванной неполноценным развитием сосудистой сети, в опухоли накапливаются недоокисленные продукты метаболизма, снижается уровень

pH. Использование искусственной управляемой гипергликемии позволяет модифицировать микрофизиологию опухоли таким образом, что новые параметры микроокружения (уменьшение кровотока, уровня оксигенации и pH опухоли) избирательно увеличивают ее чувствительность к лучевым, лекарственным и термическим воздействиям [35,36].

Данная работа посвящена разработке в эксперименте и оценке противоопухолевой эффективности нового мультимодального метода лечения перитонеального канцероматоза, включающего в себя использование фотодинамической, антиангиогенной терапии, общей гипертермии с гипергликемией.

Материалы и методы.

Животные, опухолевые штаммы и экспериментальная модель.

Исследования выполнены на 280 белых беспородных крысах обоего пола, весом 110-130 граммов разводки вивария РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова на штамме перевивной опухоли саркома М-1 (Са М-1), полученной из Банка опухолевых штаммов ГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

Модель перитонеального канцероматоза у животных создавалась путем подбрюшинного введения 0,3 мл 10 % взвеси опухолевых клеток в левую латеральную область брюшной стенки.

Все манипуляции проводились после введения животных в состояние нейролептанальгезии (0,25% раствор дроперидола и 0,005 % фентанила, 2:1, по 0,2 мл на 100 г массы тела, внутримышечно) в соответствии с техническим кодексом «Надлежащая лабораторная практика» (МЗ РБ № 56 от 28.03.2008 г.).

Умерщвление животных выполнялось с помощью общепринятых методов эвтаназии (парами хлороформа).

Характеристика ФС. Фотолон – молекулярный комплекс хлорина e_6 с поливинилпирролидоном, производства РУП «Белмедпрепараты» (Минск), вводился внутривенно, 1-кратно, в дозе 2,5 мг/кг.

Лазериндуцированная флуоресцентная спектроскопия. Контроль за динамикой накопления фотолон в брюшной стенке, тонком кишечнике и опухолях брюшины осуществлялся методом прижизненной компьютеризированной флуоресцентной спектрофотометрии на лазерно-волоконном спектроанализаторе «ЛЭСА-6» (Биоспек, Москва) через 30, 60, 120, 180 и 240 минут после введения ФС.

Внутрибрюшная фотодинамическая терапия (ВФДТ). Через 2 ч после введения ФС под общей анестезией выполнялась лапаротомия и первичная опухоль подвергалась внутрибрюшному лазерному облучению в дозе 100 Дж/см² (плотность мощности (Sp) – 0,11 Вт/см², время воздействия (t) – 20 мин, мощность светового излучения (p) – 0,22 Вт). Фотооблучение проводилось с помощью световода с микролинзой на установке ЛД 680-2000 (Биоспек, Москва), длина волны 680 нм. Для тонкого кишечника доза лазерного излучения составляла 5,0; 7,5 и 10,0 Дж/см², брюшной стенки – 10 Дж/см².

Общая гипертермия и гипергликемия. Гипертермическое воздействие (42°C - 30 минут) проводилось на фоне индуцированной гипергликемии в термостатирующей водяной бане с постоянной циркуляцией воды. Гипергликемия создавалась путем 1-кратной инъекции 40%-ного раствора глюкозы в дозе 9,0 г/кг в брюшную полость животных за 60 мин до начала сеанса гипертермии.

Антиангиогенная терапия. Авастин (Бевацизумаб) производства фирмы «Хоффман-Ля Рош» (Швейцария) вводился животным внутривенно в дозе 15 мг/кг одновременно с инъекцией фотолон. Одним из механизмов действия авастина является «нормализация» сосудистой сети в опухоли, т.е. трансформация неполноценных сосудов опухоли в более зрелые. Предполагается, что синхронное использование ФС фотолон и антиангиогенного препарата будет способствовать большему накоплению первого в опухоли.

Схема мультимодального лечения. На 7-10 сутки животные с пальпаторно определяемыми опухолями брюшной стенки методом случайного отбора разделялись на контрольные и опытные группы. Крысам опытной группы внутривенно вводился фотолон и авастин, через 2 часа выполнялась лапаротомия и интраперитонеальное фотооблучение опухоли и брюшной полости (ВФДТ). На следующие сутки проводилась гипертермия и гипергликемия. Отсроченный эффект лечения оценивался путем сравнения коронарных, трансверзальных T2w и нативных T1w изображений, полученных на магнитно-резонансном томографе до и через 4 суток после многокомпонентной терапии. Для контрастного усиления выполнялась внутривенная инъекция препарата Omniscan (AmershamHealth, Ireland).

Морфологическое исследование. Посттерапевтический некроз, изменение микроокружения, количественный и качественный состав перифокальной инфильтрации в опухолевой ткани и стенке кишечника оценивались в рамках стандартного гистологического исследования методом световой микроскопии при оптическом увеличении от 100 до 400.

Для оценки эффективности противоопухолевых воздействий были использованы следующие показатели:

Процент торможения опухолевого роста (Т%):

$$T\% = [(P_{\text{контроль}} - P_{\text{опыт}}) / P_{\text{контроль}}] \times 100 \%, \quad (1)$$

где $P_{\text{контроль}}$ и $P_{\text{опыт}}$ – средние значения опухолевой массы в контрольной и опытной группах животных в конце эксперимента.

Увеличения средней продолжительности жизни (СПЖ) павших животных:

$$[(СПЖ_{\text{опыт}} - СПЖ_{\text{контроль}}) / СПЖ_{\text{контроль}}] \times 100 \%, \quad (2)$$

где $СПЖ_{\text{опыт}}$ и $СПЖ_{\text{контроль}}$ – средняя продолжительность жизни павших животных в опытной и контрольной группах в конце эксперимента.

Выживаемость. Кривые выживаемости были построены с использованием метода *Kaplan-Meier*. Сравнительный анализ кривых выживаемости проводился с помощью непараметрического *Log-Rank* теста.

Площадь некрозов в опухоли оценивали методом прижизненной окраски спустя 4 суток после воздействий. Для этого животным внутривенно вводился 0,6% раствор синьки Эванса фирмы «Sigma» в физиологическом растворе из расчета 1 мл на 100 грамм массы тела. Через 2 часа животные умерщвлялись, опухоль иссекалась, помещалась в 10% раствор формалина на 1 час. После фиксации выполнялись поперечные срезы опухолевого узла по наибольшему диаметру и оценивалась площадь некрозов по специально разработанной программе ImageJ (NIH, Bethesda, USA).

Статистический анализ. Графическая и статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0. Результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с расчетом средней арифметической и стандартного отклонения. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При создании экспериментальных моделей для исследования эффективности противоопухолевого лечения ключевыми моментами являются биологические свойства перевивной опухоли и физиологические особенности окружающих тканей. Предпочтение отдается ортотопическим моделям опухолей, т.е. перевитым непосредственно в орган-источник опухоли, так как ткани различных органов по-разному влияют на генную экспрессию в опухолевых клетках, рост опухоли, инвазивность, ангиогенез, метастазирование и чувствительность к терапевтическим агентам.

При перевивке под брюшину развитие опухоли в месте инъекции взвеси клеток Са М-1 происходило в 85% случаев. Латентный период составлял $8,6 \pm 1,9$ суток. Диссеминация по брюшине развивалась через 14–16 суток, средняя

продолжительность жизни животных составляла $20,7 \pm 1,9$ суток после перевивки.

Селективность накопления ФС в опухоли обусловлена высоким пролиферативным потенциалом злокачественных клеток, недостаточным лимфатическим оттоком, высокой экспрессией рецепторов липопротеидов низкой плотности, низким рН, который способствует поглощению ФС клеткой, повышенной сосудистой проницаемостью, аномальной структурой опухолевой стромы (большим интерстициальным пространством и повышенной продукцией коллагена) или инфильтрацией опухоли макрофагами, которые являются «ловушками» гидрофобных ФС [9].

Уровни накопления фотолон в тканях брюшной стенки, тонкого кишечника, опухолях и диссеминатах в контрольной группе отличались слабой возрастающей тенденцией ($p > 0,05$). Разница пиковой концентрации в опухолях и диссеминатах по сравнению с нормальными тканями брюшной стенки (селективность накопления ФС) была статистически значима ($p = 0,034$).

При синхронном использовании авастина и фотолон отмечалась выраженная возрастающая тенденция в динамике накопления ФС в опухолях и тканях брюшной полости (таблица 1).

Таблица 1. - Динамика накопления фотолон в нормальных тканях и Са М-1 в брюшной полости у крыс (усл. ед.)

Область измерений	Контрольная группа, n=5 (фотолон)		Опытная группа, n=5, (фотолон+авастин)	
	Базовая концентрация	Пиковая концентрация	Базовая концентрация	Пиковая концентрация
Брюшная стенка	235,6±124,8	273,6±105,8	243,92±101,58	436,68±221,05
Тонкий кишечник	533,4±362,32	493,8±342,26	800,16±420,4	844,36±533,42
Са М-1	303,02±159,41	348,±158,41	289,0±113,9,	549,94±291,05

При сопоставимых уровнях базовой концентрации в опухолях опытной и контрольной групп ($p > 0,05$), отмечалось статистически значимое увеличение пиковой концентрации у животных, получивших авастин вместе с фотолоном

по сравнению как с базовой ($p < 0,05$), так и с так и с пиковой концентрацией контрольной группы ($p < 0,05$).

Учитывая высокую тропность фотолонна к тканям тонкого кишечника и высокую вероятность развития некротических изменений после фотооблучения, для определения толерантной дозы света применен метод эскалации дозы и оценена выживаемость интактных животных после воздействия.

В группе с фотооблучением в дозе 5 Дж/см^2 , все животные остались живы. В группе, в которой доза светового излучения составляла $7,5 \text{ Дж/см}^2$, из 7 животных пятеро погибли в течение 2-х суток, а при воздействии в дозе 10 Дж/см^2 все животных погибли в течение первых суток.

При макроскопическом осмотре брюшной полости животных сразу после фотооблучения в дозе $5,0 \text{ Дж/см}^2$ петли тонкого кишечника были сужены и крайне бледны по цвету. Спустя сутки петли кишечника внешне не отличались от необлученных петель. Микроскопически во всех образцах ткани тонкой кишки сразу после ВФДТ отмечалось расширение просвета, отек и геморрагии, которые ограничивались слизистой оболочкой. В эпителии отмечался некроз и десквамация отдельных эпителиоцитов (рисунок 1А). При исследовании срезов тонкой кишки спустя 24 ч после воздействия со стороны тканей кишечника наблюдались аналогичные воспалительные изменения, которые дополнялись лейкоцитарной инфильтрацией (рисунок 1В).

При увеличении дозы света до $7,5 \text{ Дж/см}^2$ петли тонкого кишечника также характеризовались преходящим сужением и резкой бледностью. Непосредственно после воздействия изменялась степень воспалительной инфильтрации с преобладанием в экссудате клеток острофазового воспалительного ответа – полиморфноядерных лейкоцитов, среди которых, в свою очередь, преобладали эозинофилы, что является проявлением реакций гиперчувствительности немедленного типа. В образцах кишки с сохраненными лимфоидными фолликулами отмечалась гипертрофия лимфоидных фолликулов

с расширением зародышевых центров и повышением количества фагоцитирующих макрофагов. На фоне воспалительно-некротических изменений появлялись фокальные некрозы слизистой и имел место аутолиз (рисунок 1Б). Спустя 24 ч происходило развитие геморрагического некроза части кишечника (ворсины в виде «грануляционной ткани») с лейкоцитарной инфильтрацией (рисунок 1Г).

После воздействия в дозе 10 Дж/см^2 макроскопически петли кишечника были сужены, цианотичны. В дальнейшем происходило развитие субсерозных кровоизлияний в цианотичной стенке тонкого кишечника с обширными зонами некроза слизистой с геморрагическим пропитыванием. На фоне эозинофильной инфильтрации в мышечных оболочках тонкой кишки и передней брюшной стенки наблюдались тотальные некротические изменения кишечного эпителия.

Таким образом, выраженность воспалительно-деструктивных изменений в тканях стенки тонкого кишечника зависела от дозы фотооблучения. Морфологические изменения в тканях брюшной стенки после ВФДТ при световом облучении в дозе $5,0 \text{ Дж/см}^2$ носили временный характер и были представлены умеренной воспалительной реакцией. Увеличение дозы свыше этого предела сопровождалось развитием необратимых изменений.

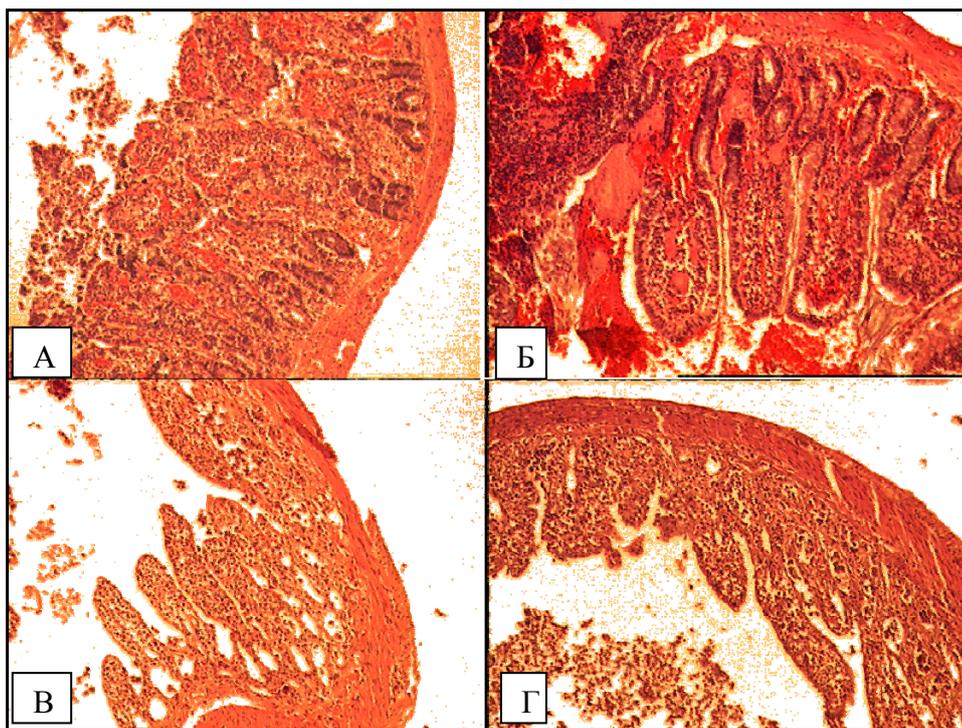


Рисунок 1 - Морфологические изменения в стенке тонкого кишечника крыс с Са М-1 сразу после фотооблучения в дозе 5 Дж/см² (А) и 7,5 Дж/см² – (Б) и через 24 ч в дозе 5 Дж/см² (В) и 7,5 Дж/см² - (Г).

Оценка противоопухолевой эффективности внутрибрюшной ФДТ

Масса опухоли в опытной группе после ВФДТ на седьмые сутки составляла $10,2 \pm 5,3$ граммов, в группе без лечения – $29,8 \pm 13,5$ граммов ($p=0,0095$). Процент торможения опухолевого роста достигал 65,8 %.

Средняя продолжительность жизни животных опытной группы составляла $34,2 \pm 12,2$ суток, контрольной – $22 \pm 2,5$ суток ($p=0,0022$). Увеличение средней продолжительности жизни павших животных составило 55,5 %. Медиана наблюдения в группах животных с ВФДТ была 32 дня в контрольной группе – 22 дня.

Медиана жизни животных в группе ВФДТ составляла 34 дня. В контрольной группе медиана жизни животных - 22 дня.

Выживаемость животных с перитонеальным канцероматозом в экспериментальной и контрольной группах представлена в виде графиков на рисунке 2.

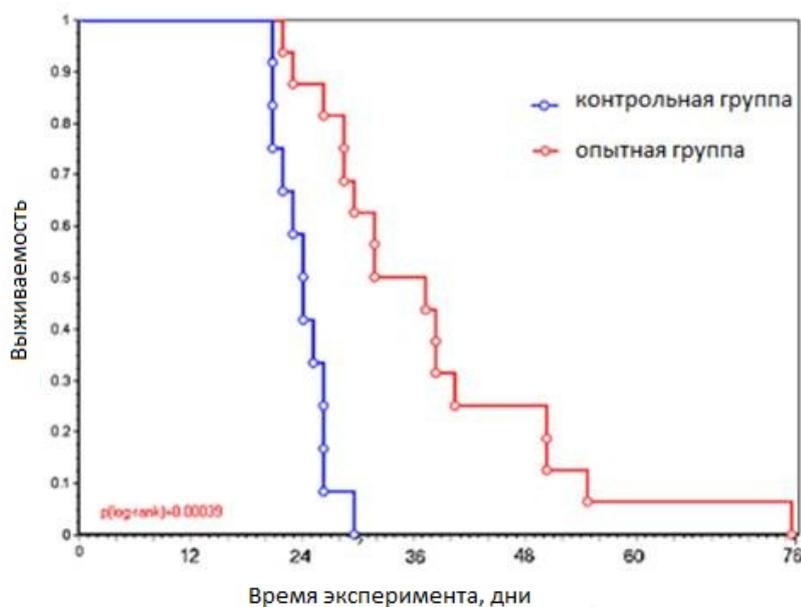


Рисунок 2 - Выживаемость животных с перитонеальным канцероматозом Са М-1 после внутрибрюшной ФДТ.

Следует заметить, что ни один из методов, примененный самостоятельно (ВФДТ, антиангиогенная терапия, общая гипертермия с гипергликемией), не приводил к существенному ответу опухоли на воздействие. Использование комбинаций ВФДТ+Авастин и ОГТ+ИГ+ВФДТ позволяло достичь гибели 90% объема опухоли, а мультимодальное лечение - ОГТ+ИГ+ВФДТ+Авастин - приводило к тотальному некрозу опухоли, что наглядно видно по образовавшимся площадям некрозов в Са М-1 спустя 4 суток после воздействия (таблица 2) и гистотопографическим срезам опухолей (рисунок 3).

Выполненный МРТ-мониторинг у 5 животных, подвергнутых мультимодальному воздействию выявил некротические изменения в опухолях брюшины, отчетливо выраженные при контрастном усилении. На рисунке 4 представлены МРТ-изображения крысы с Са М-1, перевитой внутрибрюшинно с контрастным усилением. В результате мультимодальной терапии (Б) отмечаются некротические изменения во всем объеме опухоли, определяющейся негативным узлом при контрастном усилении.

При морфологическом исследовании в опухолях после мультимодального лечения также выявлен тотальный некроз с пролиферацией капилляров, обильной инфильтрацией по краю опухоли.

Таблица 2. – Площадь некрозов в Са М-1 крыс, перевитой внутривнутрино.

Площадь опухоли и некрозов	Контроль	ОГТ + ИГ	ВФДТ	Авастин	ОГТ+ ИГ+ Авастин	ВФДТ+ Авастин	ОГТ+ ИГ+ ВФДТ	ОГТ + ИГ + ВФДТ+ Авастин
Опухоли, см ²	2,6±0,8	2,4±1	1,5±1	2,4±1	2,0±0,4	1,7±0,4	2,5±0,5	1,8±0,4
Некрозов, см ²	0,3±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1	0,98±0,1	0,54±0,1	1,5±0,1	2,2±0,1	1,7±0,01
% Некрозов	12±8	38±8	69±9	41±9	28±8	90±5	91±6	97±4
Количество срезов	30	31	32	19	26	28	18	22

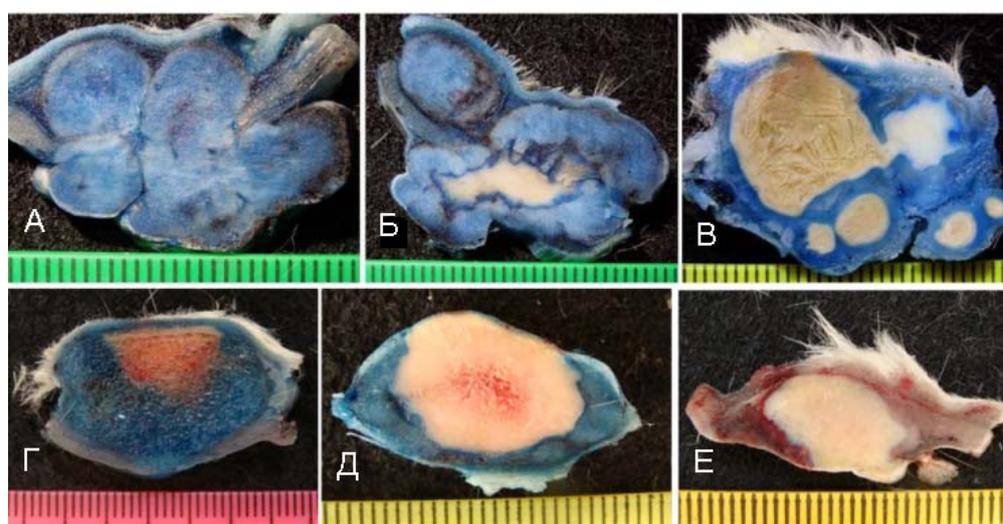


Рисунок 3 - Гистотопографические срезы Са М-1 крыс, перевитой внутривнутрино, в контроле (А), после введения Авастина (Б), ВФДТ+Авастин (В), ОГТ+ИГ (Г), ВФДТ+ОГТ+ИГ (Д) и ВФДТ+ОГТ+ИГ+Авастин (Е).

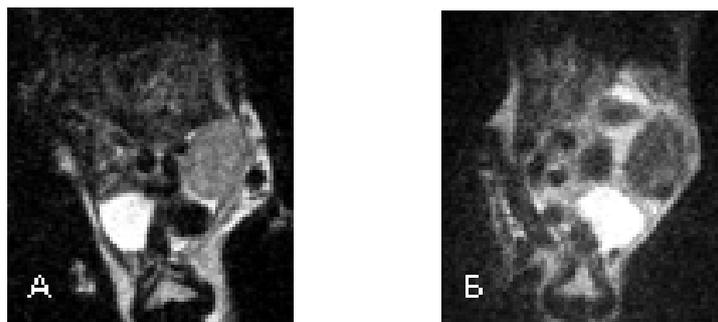


Рисунок 4 - МРТ-сканы крыс с Са М-1, перевитой внутрибрюшинно, до (А) и после мультимодального лечения (Б).

Таким образом, в результате проведенной экспериментальной работы была создана приемлемая для исследования безопасности и эффективности мультимодального лечения модель перитонеального канцероматоза у лабораторных животных.

Лазериндуцированная флуоресцентная спектроскопия продемонстрировала гетерогенность накопления фотолона нормальными и опухолевыми тканями брюшной полости. Полученные данные свидетельствуют о высокой тропности фотолона к тканям тонкого кишечника и Са М-1, при одновременном применении данного ФС с авастином отмечается существенное усиление накопления и более гомогенное распределение фотолона.

На основании морфологических исследований установлено, что степень повреждения тканей тонкого кишечника животных при ВФДТ зависела от дозы фотооблучения. Максимальная доза лазерного облучения, вызывающая обратимые изменения в тканях тонкого кишечника, составляла 5 Дж/см^2 .

Статистически значимое увеличение средней продолжительности жизни и выживаемости животных с перитонеальным канцероматозом в опытной группе подтверждают перспективность дальнейшего применения внутрибрюшной фотодинамической терапии с фотолоном в клинике.

Полученные результаты доклинического исследования мультимодального метода лечения перитонеального канцероматоза у животных с Са М-1 с

использованием внутрибрюшной фотодинамической терапии, антиангиогенной терапии и общей гипертермии с искусственной гипергликемией свидетельствуют о его безопасности и высокой противоопухолевой эффективности.

Заключение

Несмотря на прогрессивное развитие технологий хирургического лечения и анестезиологического пособия, проблема перитонеального канцероматоза остается на сегодняшний день по-прежнему актуальной. Поскольку стандартные методы приближаются к своему техническому пределу, решение лежит в разработке новых мультимодальных схем, включающих наряду с традиционными подходами, альтернативные пути (ФДТ, таргетная терапия) и модифицирующие воздействия (гипертермия, гипергликемия). За счет реализации взаимосвязанных эффектов применяемых воздействий, разработанный метод мультимодального лечения позволяет достичь практически полной реализации терапевтического потенциала, не имеет аналогов и является перспективным направлением дальнейших клинических исследований.

Список использованных источников

1 Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: клинические протоколы/ И.В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2007 – 518 с.

2 Общая управляемая гипертермия в лечении далеко зашедших злокачественных опухолей у детей/ Р.С. Исмаил-заде. – Минск : Экономпресс, 2007 – 167 с.

3 Онкология: учебн. пособие / Н.Н. Антоненкова [и др.] ; под общ. ред. И.В. Залуцкого. – Минск : Вышейш. шк., 2007 – 703 с.

4 Клиническая онкология: справочное пособие / С.З. Фрадкин [и др.] ; подред. С.З. Фрадкина, И.В. Залуцкого. – Минск : Беларусь, 2003 – 784 с.

- 5 Sugarbaker Paul H. Overview of peritoneal carcinomatosis / Paul H. Sugarbaker //, *Cancerologia*. – 2008. – Vol. 3, - P. 119-124.
- 6 Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies / B. Sadeghi [et al.] // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88, N 2. – P. 358–363.
- 7 Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer / L. Rhonda [et al.] // *Proceeding of International Seminars in Surgical Oncology*. – 2005. – P. 1–10.
- 8 Photodynamic therapy / T.J. Dougherty [et al.] // *Journal of National Cancer Institute*. – 1998. – Vol. 90. – P. 889–900.
- 9 Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy/ D. Nowis [et al.] // *Photodynamic therapy*. – 2005. – Vol. 52. – P. 339–352.
- 10 Preclinical evaluation of motexafin lutetium-mediated intraperitoneal photodynamic therapy in canine model / G.M. Griffin [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2001. – Vol. 7. – P. 374–381.
- 11 Intraperitoneal photodynamic therapy of the rat CC531 adenocarcinoma / R.B. Veenhuizen [et al.] // *British Journal Cancer*. – 1996. – Vol. 73. – P. 1387–1392.
- 12 Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 nm light / Z. Tochner [et al.] // *Lasers Surgical Medicine*. – 1991. – Vol. 11. – P. 158–164.
- 13 Intraperitoneal photodynamic therapy: comparison of red and green light distribution and toxicity / R.B. Veenhuizen [et al.] // *Photochemistry and photobiology*. – 1997. – Vol. 66. – P. 389–395.
- 14 Intraperitoneal photodynamic therapy of human epithelial ovarian carcinomatosis in a xenograft murine model / Kelly L. Molpus [et al.]//*Cancer Research*. – 1996. – Vol. 56. – P. 1075-1082.
- 15 Phase II trial of debulking surgery and photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal tumors / Samanta K. Hendren [et al.]//*Annals of Surgical Oncology*. – 2001. – Vol. 1, N 8. – P. 65-71.

- 16 A phase II trial of intraperitoneal photodynamic therapy for patients with peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / Stephen M. Hahn [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – Vol. 8. – P. 2517–2525.
- 17 Фотодинамическая терапия брюшины: первый опыт / В.П. Сажин [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2007. – Т. 6, №1. – С. 24–25.
- 18 Методические аспекты лапароскопической фотодинамической терапии брюшины у онкологических больных / Гришин Н.А. [и др.] // Тезисы VII Российского съезда эндохирургов. – Москва, 2004.
- 19 Современные возможности флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии / Вакуловская Е.Г. [и др.] // *Вестник Московского Онкологического Общества*. – 2007. - №4.
- 20 Investigation of tissue biodistribution and plasma pharmacokinetics of Photolon® / Fotolon® in intact and tumor-bearing rats. Evaluation of the ability of the photosensitizer to pass through intact histohematogenous barriers / S.V. Sliakhtsin [et al.] // *Abstracts of Laser Helsinki*. – 2008. – P. 56–57.
- 21 Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with photolon® (fotolon®) – a seven-year clinical experience / Yuri P. Istomin [et al.] // *Proc. Of SPIE*. – 2009. – Vol. 7380. – P. 6V1-8.
- 22 Mechanistic investigation and implication of photodynamic therapy induction of vascular endothelial growth factor in prostate cancer / Solban N. [et al.] // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66. – P. 5633–5640.
- 23 Cengel Keith A. C 225 and PDT combination therapy for ovarian cancer: the play's the thing / *Journal of the National Cancer Institute*. – 2005. – Vol. 97, N 20. – P. 1488-1489.
- 24 A mechanism-based combination therapy reduces local tumor growth and metastasis in an orthotopic model of prostate cancer / Kosharsky B. [et al.] // *Cancer Research*. – 2006. – Vol. 66. – P.10953–10958.

- 25 Nanotechnology-based combination therapy improves treatment response in cancer models / Prakash Rai[et al.] // Proc. Of SPIE. – 2009. – Vol. 7380. – P. OW1-11.
- 26 Combination of angiogenesis inhibitors increases the anti-tumor efficacy of photodynamic therapy in a human bladder tumor xenograft model / Bhuvanewari R.[et al.] // Proc. Of SPIE. – 2009. – Vol. 7380. – P. 6D1-10.
- 27 Combination of vascular targeting PDT with combretastatin A4 phosphate / Chong He, Babasola Fateye, Bin Chen // Proc. Of SPIE. – 2009. – Vol. 7380. – P. 32-1-5.
- 28 Synergism of epidermal growth factor receptor-targeted immunotherapy with photodynamic treatment of ovarian cancer in vivo / Marcela G. del Carmen [et al.] //Journal of the National Cancer Institute. – 2005. – Vol. 97, N. 20. – P. 1516-1523.
- 29 Enhanced effects of aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy through local hyperthermia in rat tumours / DK Kelleher [et al.] // British Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P. 405-411.
- 30 Combined hyperthermia and chlorophyll-based photodynamic therapy: tumour growth and metabolic microenvironment / DK Kelleher [et al.] //British Journal of Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P.2333-2339.
- 31 The importance of schedule in whole-body hyperthermia / Bull J.M.C. [et al.] // International Journal of Hyperthermia. – 2008. – Vol. 24, N. 2. – P. 171-181.
- 32 Tumour perfusion and associated physiology: Characterization and significance for hyperthermia / Vaupel P. // International Journal of Hyperthermia. – 2010. – Vol. 26, N. 3. – P. 209-210.
- 33 Mild temperature hyperthermia and radiation therapy: Role of tumour vascular thermotolerance and relevant physiological factors / Robert J. Griffin [et al.] // International Journal of Hyperthermia. – 2010. – Vol. 26, N. 3. – P. 256-263.

34 Pathophysiological and vascular characteristics of tumour and their importance for hyperthermia: Heterogeneity is the key issue / Peter W. Vaupel, Debra K. Kelleher // *International Journal of Hyperthermia*. – 2010. – Vol. 26, N. 3. – P. 211-223.

35 Истомин Ю.П. Повышение противоопухолевого действия лучевой терапии посредством модификации микроокружения злокачественных клеток искусственной гипергликемией и локальной гипоксией (Экспериментальное исследование) : автореф. дис. д-рамед. наук : 03.00.01. / Ю.П. Истомин; Ин-т радиобиол. АН Беларуси. – Минск, 1994. – 35 с.

36 Ardenne, M. von. Principles and concepts of the systemic cancer multistep therapy (sCMT) / M. von Ardenne // *Strahlenther Oncol*. – 1994. – Vol. 10. – P. 581-589.

37 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations / A.R. Padhany [et al.] // *Neoplasia*. – 2009. – Vol. 11. – P. 102–125.