

© CC BY Коллектив авторов, 2022
 УДК 616.33-006.6-08:[616-072.1+615.849.19].019.941
 DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-80-87

ПРИМЕНЕНИЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДКА (обзор литературы)

А. А. Захаренко*, А. Х. Хамид, А. А. Свечкова, М. А. Беляев, К. Н. Вовин,
 А. В. Прудников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 09.02.2022 г.; принята к печати 28.12.2022 г.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении рака желудка, проблема комплексной неoadъювантной терапии при стенозирующих опухолях остается нерешенной. С целью поиска оптимального метода лечения проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы. Стандартными методиками являются установка саморасширяющегося стента, аргонплазменная коагуляция, установка назоинтестинального зонда, формирование обходных гастроэнтероанастомозов, гастро/энтеростомия. Однако нет достоверной информации об эффективности и безопасности вышеуказанных методов при применении их в рамках комплексного лечения потенциально операбельных опухолей желудка. Перспективной представляется методика эндоскопической фотодинамической терапии.

Ключевые слова: эндоскопическая фотодинамическая терапия, стенозирующий рак желудка, неoadъювантное лечение, комбинированное лечение, фотодинамическая реакция

Для цитирования: Захаренко А. А., Хамид А. Х., Свечкова А. А., Беляев М. А., Вовин К. Н., Прудников А. В. Применение эндоскопической фотодинамической терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований желудка (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2022;181(4):80–87. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-80-87.

* **Автор для связи:** Александр Анатольевич Захаренко, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: 9516183@mail.ru.

THE USE OF ENDOSCOPIC PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMBINED TREATMENT OF GASTRIC CANCER (review of literature)

Alexander A. Zakharenko*, Abdo H. Khamid, Anna A. Svechkova, Mikhail A. Belyaev,
 Kirill N. Vovin, Alexander V. Prudnikov

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 09.02.2022; accepted 28.12.2022

With the successes achieved in the treatment of gastric cancer, the problem of combined neoadjuvant therapy for stenosing tumors remains unresolved. To find the optimal method of treatment, we carried out the analysis of modern domestic and foreign literature. The standard methods are the implantation of a self-expandable stent, argon-plasma coagulation, the implantation of a nasointestinal feeding tube, the formation of gastroenteroanastomoses, gastro/enterostomy. However, there is no evidence base about the effectiveness and safety of the above methods when applying them as part of the combined treatment of potentially operable gastric cancer. The method of endoscopic photodynamic therapy seems promising.

Keywords: endoscopic photodynamic therapy, obstructing gastric cancer, neoadjuvant treatment, combined treatment, photodynamic response

For citation: Zakharenko A. A., Khamid A. H., Svechkova A. A., Belyaev M. A., Vovin K. N., Prudnikov A. V. The use of endoscopic photodynamic therapy in combined treatment of gastric cancer (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2022;181(4):80–87. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-80-87.

* **Corresponding author:** Alexander A. Zakharenko, Pavlov University, 6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia. E-mail: 9516183@mail.ru.

Введение. Рак желудка (РЖ) является пятым по распространенности злокачественным новообразованием и занимает 3 место среди причин смерти в мире [1]. Заболеваемость РЖ во всех популяциях увеличивается с возрастом и достигает плато в 55–80 лет [2]. Его распространенность в мире неодинакова: самая высокая частота возникновения и смертности наблюдается в странах Азии, таких как Корея, Япония и Китай, а самый низкий показатель – в странах Запада, в частности, в Северной Америке, где он является одним из наименее распространенных видов онкологических заболеваний.

Среди факторов риска развития РЖ выделяют такие, как высокое потребление переработанных продуктов из красного мяса или копченых консервированных продуктов, курение, большое потребление алкоголя. Однако большинство карцином желудка возникает в результате хронического гастрита и кишечной метаплазии на фоне инфицирования *H. Pylori* [3].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, при $cT \geq 2M0$ раке желудка показано проведение комбинированного лечения, включающего курс периоперационной химиотерапии в режиме FLOT и адекватное хирургическое лечение [4]. Задачами периоперационной или неoadъювантной химиотерапии являются уменьшение размеров первичной опухоли и метастазов, увеличение числа R0-резекций, раннее воздействие на микрометастазы, селекция пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом, улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости [5].

Хотя эффективность лечения за последнее десятилетие улучшилась, показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости достаточно низкие: так, например, 5-летняя выживаемость после введения в стандарты неoadъювантного лечения у пациентов со 2–3-й стадией увеличилась с 23 до 36 % [6]. В России, несмотря на активное развитие различных методов диагностики, у подавляющего большинства пациентов заболевание диагностируют на этапе местно-распространенного или метастатического процесса [7]. Основанием для обращения за медицинской помощью чаще всего служат жалобы на дисфагию, тошноту и рвоту сразу после еды или вообще невозможность принимать пищу и (или) жидкость. Одной из возможных причин данных симптомов может быть экзофитный рост опухолевой массы, следствием чего являются стеноз желудка либо деформация в виде «песочных часов» [4].

Цель данного исследования – рассмотреть доступные на сегодняшний день методы, применяемые при стенозирующих опухолях желудка, оценить роль эндоскопической фотодинамической терапии в комбинированном лечении местно-распространенного рака желудка.

Опухолевая обструкция при раке желудка. Среди пациентов, поступающих в специализированные учреждения, у 40 % наблюдается осложненное течение рака желудка. В условиях развившихся осложнений адекватное лечение является чрезвычайно трудной задачей [8]. В структуре осложнений рака желудка стенозы встречаются в 36,1 % случаев, особенно при локализации опухоли в дистальной части тела или в выходном отделе желудка. По данным зарубежных авторов [9], от 15 до 20 % больных поступают уже с прогрессирующим опухолевым стенозом. Ввиду отсутствия приема пищи наряду с электролитным дисбалансом медиана выживаемости в этой когорте пациентов без адекватного хирургического вмешательства, который возникает в результате постоянной рвоты, составляет от 3 до 4 месяцев, хотя эти показатели также зависят от патоморфологии опухоли, объема метастатического поражения и наличия у пациента сопутствующей патологии [10].

Выделяют 3 стадии опухолевого стеноза выходного отдела желудка: компенсированный стеноз – возникает за счет

умеренного сужения просвета выходного отдела желудка, обусловленного увеличением в объеме мускулатуры этого органа; субкомпенсированный стеноз – прогрессирующее сужение, обусловленное атрофией и атонией стенки желудка с явлениями застоя пищи; декомпенсированный стеноз – почти полная непроходимость привратника с выраженной атрофией слизистой [11].

Нарастающие явления стеноза напрямую связаны с неуклонным ростом опухоли. При прогрессировании опухолевого процесса симптомы непроходимости усиливаются, вызывая стойкую задержку эвакуации желудочного содержимого. Ввиду этих изменений пациенты с раком желудка подвержены высокому риску недостаточного питания. Нарушение нутритивного статуса среди пациентов, страдающих раком желудка, колеблется от 65 до 85 % [12].

Современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации не предлагают единого стандартизованного подхода при таких осложнениях, как кровотечение из опухоли и прогрессирующий опухолевый стеноз [13]. Необходимость устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (электро-, аргонплазменная или лазерная деструкция, постановка внутрипросветных саморасширяющихся стентов, установка назогастрального/назоинтестинального зонда для питания) или формированием обходных гастроэнтеростом или гастро/энтеростом [4, 11, 14]. Однако все эти методы не лишены недостатков. Установка назогастрального или назоюнального зонда является самой простой и безопасной процедурой, однако ее применение рекомендовано для пациентов при предполагаемой длительности зондового питания до 30 дней. В остальных случаях возможно наложение гастро- или еюностомы [15]. В то же время данные вмешательства рекомендовано выполнять при невозможности удаления первичной опухоли, то есть в рамках паллиативного лечения [16]. С конца 1990-х гг. применение саморасширяющихся металлических стентов было предложено в качестве минимально инвазивного лечения опухолевых стенозов. В настоящее время эндоскопическое стентирование является наиболее используемой техникой [17].

Систематический обзор, проведенный van Halsema et al. [18], включал в себя 19 проспективных исследований с 2009 по 2016 г., в котором были проанализированы результаты лечения более чем 1200 пациентов с опухолевым стенозом желудка, которым была выполнена установка саморасширяющегося стента. Общий показатель технического успеха составил 97,3 %, а показатель клинического успеха – 85,7 %, что подтверждает высокую эффективность этой методики.

Однако наличие канцероматоза брюшины и низкий функциональный статус пациента (индекс Карновского <50 или статус по ECOG ≥ 3) идентифицированы как предикторы плохого клинического исхода и (или) развития дисфункции стента по данным нескольких исследований [17]. Также установка саморасширяющегося стента в зону опухолевого стеноза может вызвать ряд осложнений, таких как опухолевое кровотечение из-за распада опухоли, миграция стента в двенадцатиперстную кишку с ее непосредственным травмированием [19]. О. Ahmed и J. H. Lee не рекомендуют рутинно устанавливать саморасширяющийся металлический стент пациентам с потенциально резектабельной опухолью, в том числе из-за более низких показателей резекции R0 [20].

S. C. Kofoed и M. Lundsgaard опубликовали сравнительную характеристику метода аргонплазменной коагуляции (АПК) и установки саморасширяющегося стента, изучив результаты лечения 707 пациентов. Опухолевые кровотечения при АПК наблюдались у 20 пациентов. Ранними осложнениями после

установки саморасширяющего стента были его миграция и первично неправильное размещение. Повторное лечение АПК потребовалось 57 (18 %) больным. Сам по себе метод предполагает многократное повторение процедуры, что может значительно отразиться на сроках проведения химиотерапевтического лечения. Также она технически невыполнима при выраженном стенозе [21].

Для пациентов с обструкцией выходного отдела желудка, ожидаемая продолжительность жизни которых превышает 2 месяца, с высокими показателями функционального статуса следует рассмотреть способ формирования гастроеюноанастомоза [20]. Однако данная операция связана с высоким риском диссеминации опухоли, в связи с чем в литературе этот метод является первостепенным у паллиативных пациентов, в том числе при выраженном карциноматозном асците [17].

В литературе можно найти много публикаций о симптоматической терапии при опухолевом стенозе. Вместе с тем, тактика ведения подобных пациентов с потенциально операбельными образованиями до сих пор не имеет доказательной базы, продолжается поиск методов помощи данной категории больных.

Одним из перспективных методов воздействия на первичную опухоль в рамках как лечебного, так и симптоматического действия является фотодинамическая терапия (ФДТ) [12].

Фотодинамическая терапия – достаточно современный метод лечения как неонкологических, так и некоторых онкологических заболеваний различных типов и локализации. Хорошие терапевтические результаты и возможность параллельного применения ФДТ с другими лечебными протоколами делают ее более широко используемой во многих областях медицины [13].

История вопроса. Первые литературные сообщения о «фотодинамическом эффекте» были представлены Раабом и фон Таппейнером. Было показано, что некоторые красители могут повышать чувствительность микроорганизмов к повреждающему воздействию светового излучения [24]. Самая первая попытка использовать фотодинамический эффект для лечения опухолей человека была выполнена Н. Tarpenier и А. Jesionek в 1903 г. [25]. Идея воздействовать на раковые клетки светом с длиной волны, возбуждающей лишь определенные соединения (экзогенные порфирины), была реализована при клинических исследованиях в 1978 г. профессором Т. Догерти [26]. Он сообщил об успешной фотодинамической терапии первых 25 пациентов со злокачественными новообразованиями разного гистогенеза и локализации.

Область клинической ФДТ получила дальнейшее развитие, когда коллектив врачей клиники Мэйо сообщил, что флуоресценция опухоли у пациентов усиливалась при использовании «производного» гематопорфирина [14]. Благодаря высокой клинической эффективности в сочетании с минимальной инвазивностью и незначительными побочными эффектами ФДТ в настоящее время получила широкое внимание и активно исследуется [27].

Механизм действия. Впервые подробности фармакодинамики и фармакокинетики фотосенсибилизатора (ФС) в организме описали в своей статье А. Р. Castano и М. R. Hamblin в 2005 г. [28]. В настоящее время механизм действия фотодинамической терапии изучен достаточно широко. Он основан на трех нетоксичных компонентах: фотосенсибилизатор, свет определенной длины волны и растворенный в клетке кислород, которые производят желаемые эффекты в патологических тканях только за счет взаимодействия между собой, образуя активную форму синглетного кислорода. Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия состав-

ляет около 20 нм. И хотя приведенные показатели активного вещества кажутся незначительными, даже этого достаточно для выраженного клинического эффекта. При этом происходит запуск целого каскада событий, приводящих к локальным, регионарным и системным изменениям в организме [29].

Противоопухолевый эффект ФДТ реализуется путем прямого повреждения опухолевых клеток, нарушения сосудистой стромы опухолей, элиминации опухоли под действием иммунных клеток [30]. Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность их локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухолевых клеток. Существует несколько механизмов клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ: запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием некроза. Особо следует отметить те случаи, когда в результате генных мутаций реализация апоптоза невозможна или сведена к минимуму [31].

Молекула ФС реагирует с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы – так называемая реакция Фентона I. Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II. Введенные в организм молекулы ФС избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток и митохондриях. При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным излучением происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток [32]. Кроме прямого цитотоксического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль играет нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани. По данным флюоресцентной и радионуклидной диагностики, ФС накапливается в сосудистой строме опухоли и периваскулярных тканях [33]. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием с повышенной проницаемостью, что может являться дополнительным основанием для накопления ФС в опухолевой ткани. Напротив, здоровая ткань вне патологического очага с полноценными кровеносными сосудами остается практически интактной. В результате фотодинамической реакции происходят значительные изменения эндотелиальных клеток, которые приводят к активации циркулирующих тромбоцитов и других гемостатических механизмов и, как следствие, к тромбогенному эффекту и остановке кровотока. Под действием высоких доз световой энергии в фотосенсибилизированных клетках происходит высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, таких как простагландины, лимфокины и тромбоксаны, которые активируют иммунную систему и играют важнейшую роль в сосудистых повреждениях стромы опухоли, что наряду с острой гипоксией тканей приводит к повреждению новообразования [31]. Важным фактором индукции ФДТ-опосредованного иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов (факторов роста, протеинов) и цитокинов, провоцирующих местную иммунную реакцию [34].

Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток. Активированные лейкоциты, в том числе нейтрофилы и макрофаги, активно мигрируют к месту лечебного воздействия. Макрофаги фагоцитируют поврежденные раковые клетки, презентуя специфические

белки этой опухоли CD4 Т-хелперам, которые, в свою очередь, распознаются CD8-Т-киллерами. Эта иммунная реакция может происходить не только в месте воздействия ФДТ, но и в регионарных лимфатических узлах и отдаленных опухолевых очагах. Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ на ранних стадиях процесса, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Активированные Т-киллеры, реализующие некроз опухолевой ткани во время лечения, могут индуцировать механизмы апоптоза клеток опухоли даже после завершения ФДТ. Клинические исследования показывают, что в крови пациентов, получивших ФДТ, обнаруживаются повышенные концентрации цитокинов, а на гистологическом срезе биоптата опухоли определяется стойкая инфильтрация иммунными клетками. Оба эти факта свидетельствуют в пользу иммуностимулирующего действия ФДТ. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет свидетельствовать не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций [31].

Фотосенсибилизаторы. Основным классом ФС для диагностики и лечения рака в настоящее время являются макроциклические соединения. Эти молекулы включают такие соединения, как порфирины, хлорины, бактериохлорины, фталоцианины, нафталоцианины и т. д. Применение ФС в лечебных целях началось давно в таких странах, как Индия, Китай, Египет [22]. Эозин был первым ФС, который применялся при злокачественных заболеваниях кожи [35]. В начале 1950-х гг. наблюдение, что гематопорфирин избирательно накапливается в опухолевых тканях, дало толчок для разработки новых препаратов на основе порфирина и их применения в лечении рака. Первым ФС, одобренным администрацией США по контролю за пищевой продукцией и лекарственными средствами (Food and drug administration), является фотофрин, который и сейчас используется в терапии рака [36]. Гематопорфирин и фотофрин считаются ФС первого поколения. Они были одобрены в лечении рака легких, рака мочевого пузыря, рака пищевода и рака шейки матки на ранней стадии. Однако они имеют много недостатков, таких как отсутствие специфичности, высокая кожная фототоксичность, гидрофобность и слабая абсорбция в терапевтическом окне [37].

ФС второго поколения – другие макроциклические соединения (основные или структурно модифицированные, или замещенные порфирины, фталоцианины, хлорины, бактериохлорины, фуллерены) с поглощением в ближнем инфракрасном диапазоне и высоким уровнем образования синглетного кислорода. Главным недостатком ФС первого и второго поколений является невозможность их селективного накопления в опухолевой клетке. Самыми перспективными из этой группы являются ФС на основе солей хлорина Е6. Наиболее распространенным на территории России представителем этой группы фотосенсибилизаторов является препарат «Фотодитазин».

Третье поколение – это ФС второго поколения, связанные с носителем, обеспечивающим его селективную доставку к раковой клетке без повреждения здоровых тканей. Этого можно достичь конъюгацией ФС с макромолекулами, подобными моноклональным антителам (МКАТ). Клетки злокачественной опухоли имеют поверхностные антигены (АГ), отличающиеся от АГ нормальных клеток. Направляемые к антигенам опухолевой клетки МКАТ можно связать с ФС. Конъюгат МКАТ-ФС будет связываться специфически с опухолевой тканью и сенсибилизировать ее фотопоражению без повреждения нормальных тканей. В качестве ФС III поколения наибольшее применение находят производные фталоцианинов цинка [38].

ФДТ и химио/иммунотерапия. Ввиду того, что в настоящее время ФДТ широко используется в онкологии, активно изучается эффективность ее комбинации с химиотерапевтическим лечением. В 2002 г. М. Nonaka, Н. Ikeda, Т. Inokuchi [39] исследовали цитотоксический и апоптотический эффекты комбинации ФДТ с фотофрином и цисплатином на клетки лимфомы у мышей: апоптоз клеток после комбинированного лечения составил $(49,6 \pm 7,8) \%$ по сравнению с $(12,4 \pm 3,4) \%$ после ФДТ и $(18,8 \pm 2,6) \%$ после терапии только цисплатином. Применение фотофрина (5 мкг/мл) или цисплатина (20 мкг/мл) по отдельности вызывали некроз $(41,5 \pm 8,5) \%$ или $(42,9 \pm 6,5) \%$ клеток лимфомы соответственно, в то время как комбинация из этих двух препаратов – $(99,7 \pm 0,6) \%$.

Доказан синергический эффект ФДТ-опосредованного фотосенсибилизатором мета-тетра (3-гидроксифенил)-хлорида (mTHPC) с доксорубицином на клетках мышиной гепатомы. Как *in vitro*, так и *in vivo*, результат от комбинации mTHPC-опосредованной ФДТ и доксорубицина был оценен как более эффективный, чем применение этих препаратов по отдельности. *In vitro* различие между кривыми жизнеспособности клеток после фотодинамической обработки в качестве единственного метода и после комбинации фотодинамической обработки с доксорубицином было статистически значимым в большинстве применяемых условий. *In vivo* обе схемы комбинации были более эффективными в подавлении роста опухоли, чем любая отдельная процедура [40].

В 2011 г. была доказана эффективность и целесообразность применения ФДТ в комплексе с химиотерапевтическим лечением: возможность снижения дозы химиопрепарата без ущерба для общего терапевтического эффекта при комбинации с ФДТ. В опытах, проводимых на клетках рака молочной железы с использованием комбинации низких доз цисплатина с индоцианиновым зеленым, было показано, что эффективность комбинированного лечения выше, чем применение только химиотерапевтических препаратов [41].

J. Xin, S. Wang [42] описали эффект синергического противоопухолевой активности AlPcS4-опосредованной фотодинамической терапии в сочетании с различными низкодозированными химиотерапевтическими агентами (5-фторурацил, доксорубин, цисплатин, митомицин С и винкристин). Очевидный результат был получен при комбинации AlPcS4 с низкой дозой 5-фторурацила, доксорубина и митомицина С. Применение AlPcS4 с низкими дозами химиотерапевтических агентов может обеспечить перспективные стратегии лечения, увеличив эффективность доставки AlPcS4 в раковые клетки желудка и дальнейший противоопухолевый эффект ФДТ. Также значительно снижаются побочные эффекты химиотерапии.

M. Tanaka, M. Sasaki, T. Suzuki [43] в исследовании по применению ФДТ на основе талапорфина в комбинации с олапарибом на клеточной линии MKN45 рака желудка продемонстрировали высокое синергическое действие двух препаратов за счет усиления накопления PARP1 (захват комплексов PARP1-eDNA) в связанном хроматине, что индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК. *In vivo* рост опухоли значительно подавлялся после ФДТ с талапорфином и олапарибом.

Разработан новый препарат путем конъюгации порфирина с трастузумабом («Trast:Porph») для направленной фотодинамической терапии при HER2-положительном раке желудка. Данные *in vitro* демонстрируют, что «Trast:Porph» специфически связывается с HER2-позитивными клетками, накапливается внутриклеточно, локализуется совместно с лизосомальным маркером LAMP1 и вызывает массивную HER2-положительную гибель клеток при облучении клеток. Высокая селективность и цитотоксичность фотоиммунотерапии на основе «Trast:Porph» подтверждена *in vivo* по

сравнению с одним трастузумабом с использованием голых мышей, ксенотрансплантированных HER2-положительной клеточной линией рака желудка. Применительно к заболеваниям человека эти данные свидетельствуют о том, что повторяющиеся циклы фотоиммунотерапии «Trast:Porph» могут использоваться в качестве улучшенной стратегии лечения HER2-положительных пациентов с раком желудка [44].

Клиническое применение ФДТ. В Японии в начале 1990-х гг. ФДТ была одобрена в качестве лечебного средства для раннего рака желудка, не подходящего для эндоскопической диссекции ввиду подслизистой инвазии опухоли или рака-язвы [45]. В 1996 г. было опубликовано первое японское исследование о применении ФДТ при раннем раке желудка [46]. Полный ответ был получен у 88 % из 24 пациентов, поддающихся оценке, а частота ответов составила 100 %, при этом серьезных осложнений после процедуры не наблюдалось. ФДТ с применением фотофрина, 5-аминолавуленовой кислоты, Fosca доказала свою эффективность при лечении типов I, Ia и Ib рака желудка, при опухоли менее 2 см в диаметре [47].

В США фотодинамическая терапия остается до сих пор одним из менее популярных методов лечения из-за ограниченных данных об эффективности и того факта, что пациенты, получающие фотодинамическую терапию, должны ограничивать инсоляцию после введения системного ФС [48].

Продолжаются исследования по применению новых ФС на клеточных линиях рака желудка *in vitro*. Эффективность фотодинамической терапии с применением вертепорфирина, фотосенсибилизатора второго поколения, на клеточные линии рака желудка *in vitro* доказана в японском исследовании [49].

Также фотодинамическая терапия активно применяется в ее интраоперационном варианте. В работе Е. В. Филоненко и Л. А. Вашакмадзе [50] проанализированы результаты лечения 84 больных раком желудка II–IV стадий, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка с применением в качестве метода интраоперационной абляции фотодинамической терапии. В ходе проведенного исследования было получено статистически достоверное улучшение безрецидивной выживаемости данной группы пациентов.

Отечественные исследователи В. А. Дуванский, М. В. Князев [51] применяли для реканализации просвета при стенозирующих образованиях пищевода и желудка многокурсовую ФДТ. Реканализация была достигнута в 96 % случаев. У 59 больных раком пищевода и желудка после установки стента проводили многокурсовую эндоскопическую ФДТ через прозрачную полимерную стенку стента. 30-дневная летальность в этой группе составила 4 %, медиана выживаемости – 6 месяцев. Осложнений, связанных с ФДТ, проводимой через стент, не было. В группе с многокурсовой ФДТ отмечен более высокий уровень качества жизни: менее выраженный болевой синдром (≤ 2 балла по визуально-аналоговой шкале), стабилизация или увеличение массы тела, более поздняя регистрация отдаленных метастазов – 7–8 месяцев (в группе без ФДТ – 4,5 месяца).

Заключение. Анализ данных литературы показал, что метод ФДТ эффективен при любой гистологической форме рака и локализации первичного опухолевого очага. Остаются неизученными вопросы о зависимости лечебного эффекта от биологических свойств опухоли, нет прогностических факторов ответа на лечение и четких показаний к применению метода, нет доказательной базы об эффективности метода при комбинации его с химиотерапевтическим лечением. Необходимо дальнейшее изучение этой методики для улучшения результатов лечения, в том числе в комбинации с другими методами, опухолей различных локализаций, в том числе при раке желудка, а также следует изучить роль эндоскопической

фотодинамической терапии при обструктивных опухолях желудка в сравнении с другими методами.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68, № 6. P. 394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Thrift A. P., El-Serag H. B. Burden of Gastric Cancer // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. Vol. 18, № 3. P. 534–542. Doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
3. Abe H., Ushiku T. Pathological Diversity of Gastric Cancer from the Viewpoint of Background Condition // *Digestion.* 2022. Vol. 103, № 1. P. 45–53. Doi: 10.1159/000519337.
4. Рак желудка : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Рос. об-во клинической онкологии. 2020. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf (дата обращения: 09.02.2023).
5. Лядов В. К., Пардабекова О. А., Лядова М. А. Периоперационная химиотерапия рака желудка: состояние проблемы // *Современная Онкология.* 2018. Т. 20, № 2. С. 56–60. Doi: 10.26442/1815-1434_2018.2.56-60.
6. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I., van Grieken N. C., Lordick F. Gastric cancer // *Lancet.* 2020. Vol. 396, № 10251. P. 635–648. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2013 г. / под ред. М. И. Давыдова, Е. М. Аксель. М. : Издат. группа РОНЦ, 2015. 217 с.
8. Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Тузиков С. А. и др. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка // *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2013. № 2. С. 12–15.
9. Tendler D. A. Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide // *Am J Gastroenterol.* 2002. № 97. P. 4–6. Doi: 10.1016/S0002-9270(01)03953-3
10. Upchurch E., Ragusa M., Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 5, № 5. CD012506. Doi: 10.1002/14651858.CD012506.pub2.
11. Гафтон Г. И., Щербаков А. М., Егоренков В. В. Нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта // *Практическая онкология.* 2006. Т. 7, № 2. С. 79.
12. Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update // *Gastrointest Tumors.* 2016. № 2. P. 178–87.
13. Трякин А. А., Бесова Н. С., Волков Н. М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2018. Т. 8. С. 260–272. Doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-260-272.
14. Рак пищевода и кардии : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России, Рос. об-во клинической онкологии, Рос. об-во онкопатологов. 2020. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/>

- uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (дата обращения: 09.02.2023).
15. Сытов А. В., Зузов С. А., Кукош М. Ю., Лейдерман И. Н., Потапов А. Л., Хотеев А. Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2021. Т. 11. С. 43. Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43.
 16. Юлдошев Р. З. Клинико-морфологические особенности рака желудка с декомпенсированным стенозом пилорического отдела // Доклады академии наук республики Таджикистан. 2007. Т. 50, № 2. С. 193–200.
 17. Troncone E., Fugazza A., Cappello A. et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? // World J Gastroenterol. 2020. Vol. 26, № 16. P. 1847–1860. Doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1847.
 18. Van Halsem A. E., Rauws E. A., Fockens P., van Hooft J. E. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature // World J Gastroenterol. 2015. № 21. P. 12468–12481.
 19. Lambert R. Treatment of esophagogastric tumors // Endoscopy. 2003/ Vol. 35, № 2. P. 118–26. Doi: 10.1055/s-2003-37016.
 20. Ahmed O., Lee J. H., Thompson C. C., Faulx A. AGA Clinical Practice Update on the Optimal Management of the Malignant Alimentary Tract Obstruction: Expert Review // Clin Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 19, № 9, P. 1780–1788. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.046.
 21. Kofoed S. C., Lundsgaard M., Ellemann A. C., Svendsen L. B. Low morbidity after palliation of obstructing gastro-oesophageal adenocarcinoma to restore swallowing function // Dan Med J. 2012. Vol. 59, № 6. A4434.
 22. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future // Chem Rec. 2017. Vol. 17, № 8. P. 775–802. Doi: 10.1002/tcr.201600121.
 23. Luo D., Carter K. A., Miranda D., Lovell J. F. Chemophototherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors // Adv Sci. 2016. Vol. 4, № 1. 1600106. Doi: 10.1002/advsc.201600106.
 24. Kessel D. Photodynamic Therapy: A Brief History // J Clin Med. 2019. Vol. 8, № 10. P. 1581. Doi: 10.3390/jcm8101581.
 25. Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stiften // Munch Med Wochenschr. 1903. № 47. P. 2042–2044.
 26. Миронов А. Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. 1996. Т. 8. С. 32–40.
 27. Hou Y. J., Yang X. X., Liu R. Q. et al. Pathological Mechanism of Photodynamic Therapy and Photothermal Therapy Based on Nanoparticles // Int J Nanomedicine. 2020. № 15. P. 6827–6838. Doi: 10.2147/IJN.S269321.
 28. Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three-Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction // Photodiagnosis Photodyn Ther. 2005. Vol. 2, № 2. P. 91–106. Doi: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.
 29. Kwiatkowski S., Knap B., Przysupski D. et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations // Biomed Pharmacother. 2018. № 106. P. 1098–1107. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
 30. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G. B., Hamblin M. R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // Cancers. 2011, Vol. 3. P. 2516–2539.
 31. Акопов А. Л., Казаков Н. В., Русанов А. А., Карлсон А. Механизмы фотодинамического воздействия при лечении онкологических больных // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2015. Т. 4, № 2. С. 9–16. Doi: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16.
 32. Гельфонд М. Л. Фотодинамическая терапия в онкологии // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 4. С. 204–209.
 33. Chen B., Roskams T., de Witte P. A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy // Photochem Photobiol. 2002. Vol. 76, № 5. P. 509–13. Doi: 10.1562/0031-8655(2002)076<0509:atebhm>2.0.co;2.
 34. Gollnick S. O., Evans S. S., Baumann H. et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // Br J Cancer. 2003. Vol. 88, № 11. P. 1772–9. Doi: 10.1038/sj.bjc.6600864.
 35. Berg K., Selbo P. K., Weyergang A. et al. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications // J Microsc. 2005;218(2):133–47. Doi: 10.1111/j.1365-2818.2005.01471.x. PMID: 15857375.
 36. Dougherty T. J., Grindley G. B., Fiel R., Weishaupt K. R., Boyle D. G. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light // J Natl Cancer Inst. 1975. Vol. 55, № 1. P. 115–21. Doi: 10.1093/jnci/55.1.115.
 37. Sperandio F. F., Huang Y. Y., Hamblin M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria // Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2013. Vol. 8, № 2. P. 108–20. Doi: 10.2174/1574891x113089990012.
 38. Singer S., Berneburg M. Phototherapie // J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(9):1120–1131. Doi: 10.1111/ddg.13646_g. PMID: 30179327.
 39. Nonaka M., Ikeda H., Inokuchi T. Effect of combined photodynamic and chemotherapeutic treatment on lymphoma cells in vitro // Cancer Lett. 2002. Vol. 184, № 2. P. 171–178. Doi: 10.1016/s0304-3835(02)00208-2.
 40. Kirveliene V., Grazeliene G., Dabkeviciene D. et al. Schedule-dependent interaction between Doxorubicin and mTHPC-mediated photodynamic therapy in murine hepatoma in vitro and in vivo // Cancer Chemother Pharmacol. 2006. Vol. 57, № 1. P. 65–72. Doi: 10.1007/s00280-005-0006-7.
 41. Postiglione I., Chiaviello A., Palumbo G. Enhancing photodynamic therapy efficacy by combination therapy: dated, current and oncoming strategies // Cancers. 2011. Vol. 3, № 2. P. 2597–629. Doi: 10.3390/cancers3022597.
 42. Xin J., Wang S., Zhang L. et al. Comparison of the synergistic anticancer activity of AlPcS4 photodynamic therapy in combination with different low dose chemotherapeutic agents on gastric cancer cells // Oncol Rep. 2018. Vol. 40, № 1. P. 165–178. Doi: 10.3892/or.2018.6438.
 43. Tanaka M., Sasaki M., Suzuki T., Nishie H., Kataoka H. Combination of talaporfin photodynamic therapy and Poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor in gastric cancer // Biochem Biophys Res Commun. 2021. № 539. P. 1–7. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.073.
 44. Korsak B., Almeida G. M., Rocha S. et al. Porphyrin modified trastuzumab improves efficacy of HER2 targeted photodynamic therapy of gastric cancer // Int J Cancer. 2017. Vol. 141, № 7. P. 1478–1489. Doi: 10.1002/ijc.30844.
 45. Yano T., Wang K. K. Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer // Photochem Photobiol. 2020. Vol. 96, № 3. P. 517–523. Doi: 10.1111/php.13206.
 46. Mimura S., Ito Y., Nagayo T. et al. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer // Lasers Surg Med. 1996. Vol. 19, № 2. P. 168–172. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:2<168::AID-LSM7>3.0.CO;2-Q.
 47. Ell C., Gossner L., May A. et al. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience // Gut. 1998. Vol. 43, № 3. P. 345–9. Doi: 10.1136/gut.43.3.345.
 48. Halpern A. L., McCarter M. D. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer // Surg Clin North Am. 2019. Vol. 99, № 3. P. 555–569. Doi: 10.1016/j.suc.2019.02.007.
 49. Mae Y., Kanda T., Sugihara T. et al. Verteporfin-photodynamic therapy is effective on gastric cancer cells // Mol Clin Oncol. 2020. Vol. 13, № 3. P. 10. Doi: 10.3892/mco.2020.2081.
 50. Филоненко Е. В., Васьков Л. А., Кириллов Н. В., Хомяков В. М. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка // Сибир. онкол. журн. 2012. Т. 2, № 50. С. 84–9.
 51. Дуванский В. А., Князев М. В., Праведников П. В. Современные аспекты фотодинамической терапии заболеваний пищевода // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2011. № 10. С. 111–116.

REFERENCES

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Thrift A. P., El-Serag H. B. Burden of Gastric Cancer // Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):534–542. Doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
3. Abe H., Ushiku T. Pathological Diversity of Gastric Cancer from the Viewpoint of Background Condition // Digestion. 2022;103(1):45–53. Doi: 10.1159/000519337.
4. Gastric cancer: Clinical recommendations / Association of oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. 2015. (In Russ.). Available

- at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf (accessed: 09.02.2023).
5. Lyadov V. K., Pardabekova O. A., Lyadova M. A. Perioperative chemotherapy for gastric cancer: state of the art // *Modern Oncology*. 2018;20(2):56–60. (In Russ.) Doi: 10.26442/1815-1434_2018.2.56-60.
 6. Smyth E. C., Nilsson M., Grabsch H. I., van Grieken N. C., Lordick F. Gastric cancer // *Lancet*. 2020;396(10251):635–648. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
 7. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2013 / eds by M.I. Davydov, E. M. Aksel. Moscow, RAMS publishing group, 2015. (In Russ.).
 8. Afanasiev S. G., Avgustinovich A. V., Tuzikov S. A. et al. Results of combined operations in locally advanced gastric cancer // *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2013;2:12–15. (In Russ.).
 9. Tendler DA. Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide // *Am J Gastroenterol*. 2002;97:4–6. Doi: 10.1016/S0002-9270(01)03953-3
 10. Upchurch E., Ragusa M., Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;30;5(5):CD012506. Doi: 10.1002/14651858.CD012506.pub2.
 11. Gafton G. I., Shcherbakov A. M., Egorenkov V. V. Violation of the patency of the gastrointestinal tract // *Practical oncology*. 2006;7(2):79. (In Russ.).
 12. Rosania R., Chiapponi C., Malfetheriner P., Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update // *Gastrointest Tumors*. 2016;2:178–87.
 13. Tryakin A. A., Besova N. S., Volkov N. M., Gladkov O. A., Davydov M. M., Kononets P. V., Levchenko E. V., Tkachev S. I. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the esophagus and esophagogastric junction. // RUSSCO. ISSN 2587-6813 (electronic edition). Volume 8, #3, 2018, special issue 2. (In Russ.) DOI:10.18 027/2224–5057–2018–8–3s2–260–272.
 14. Esophagus and cardia cancer : Clinical recommendations / Association of oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology, Russian Society of Oncopathology. 2015. (In Russ.). Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-pishhevoda-i-kardii_aor_30.03.2021.pdf (accessed: 09.02.2023).
 15. Sytov A. V., Zuzov S. A., Kukosh M. Yu., Leiderman I. N., Potapov A. L., Khoteev A. Zh. Practical recommendations for nutritional support of cancer patients // *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2*. 2021;11:43. (In Russ.). Doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-43.
 16. Yuldoshev R. Z. Clinical and morphological features of gastric cancer with decompensated pyloric stenosis // *Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan*. 2007;50(2):193–200. (In Russ.).
 17. Troncone E., Fugazza A., Cappello A. et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? // *World J Gastroenterol*. 2020;26(16):1847–1860. Doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1847.
 18. Van Halsema E. E., Rauws E. A., Fockens P., van Hooft J. E. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature // *World J Gastroenterol*. 2015;21:12468–12481.
 19. Lambert R. Treatment of esophagogastric tumors // *Endoscopy*. 2003;35(2):118–26. Doi: 10.1055/s-2003-37016.
 20. Ahmed O., Lee J. H., Thompson C. C., Faulx A. AGA Clinical Practice Update on the Optimal Management of the Malignant Alimentary Tract Obstruction: Expert Review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1780–1788. Doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.046.
 21. Kofoed S. C., Lundsgaard M., Ellemann A. C., Svendsen L. B. Low morbidity after palliation of obstructing gastro-oesophageal adenocarcinoma to restore swallowing function // *Dan Med J*. 2012;59(6):A4434.
 22. Chilakamarthi U., Giribabu L. Photodynamic Therapy: Past, Present and Future // *Chem Rec*. 2017;17(8):775–802. Doi: 10.1002/ctcr.201600121.
 23. Luo D., Carter K. A., Miranda D., Lovell J. F. Chemophototherapy: An Emerging Treatment Option for Solid Tumors // *Adv Sci*. 2016;4(1):1600106. Doi: 10.1002/advs.201600106.
 24. Kessel D. Photodynamic Therapy: A Brief History // *J Clin Med*. 2019;8(10):1581. Doi: 10.3390/jcm8101581.
 25. Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische versuche mit fluoreszierenden stoffen // *Munch Med Wochenschr*. 1903;47:2042–2044.
 26. Mironov A. F. Photodynamic cancer therapy is a new effective method for diagnosing and treating malignant tumors // *Soros educational journal*. 1996;8:32–40.
 27. Hou Y. J., Yang X. X., Liu R. Q. et al. Pathological Mechanism of Photodynamic Therapy and Photothermal Therapy Based on Nanoparticles // *Int J Nanomedicine*. 2020;15:6827–6838. Doi: 10.2147/IJN.S269321.
 28. Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M. R. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three-Photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005;2(2):91–106. Doi: 10.1016/S1572-1000(05)00060-8.
 29. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D. et al. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations // *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1098–1107. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.049.
 30. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G. B., Hamblin M. R. Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer // *Cancers*. 2011;3:2516–2539.
 31. Akopov A. L., Kazakov N. V., Rusanov A. A., Karlson A. The mechanisms of photodynamic action for treating of cancer patients // *Photodynamic therapy and photodyagnosis*. 2015;4(2):9–16. (In Russ.). Doi: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-9-16.
 32. Gelfond M. L. Photodynamic therapy in oncology // *Practical oncology*. 2007;8(4):204–209. (In Russ.).
 33. Chen B., Roskams T., de Witte P. A. Antivascular tumor eradication by hypericin-mediated photodynamic therapy // *Photochem Photobiol*. 2002;76(5):509–13. Doi: 10.1562/0031-8655(2002)076<0509:atebhm>2.0.co;2.
 34. Gollnick S. O., Evans S. S., Baumann H. et al. Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // *Br J Cancer*. 2003;88(11):1772–9. Doi: 10.1038/sj.bjc.6600864.
 35. Berg K., Selbo P. K., Weyergang A. et al. Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications // *J Microsc*. 2005;218(2):133–47. Doi: 10.1111/j.1365-2818.2005.01471.x. PMID: 15857375
 36. Dougherty T. J., Grindey G. B., Fiel R., Weishaupt K. R., Boyle D. G. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light // *J Natl Cancer Inst*. 1975;55(1):115–21. Doi: 10.1093/jnci/55.1.115.
 37. Sperandio F. F., Huang Y. Y., Hamblin M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria // *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2013;8(2):108–20. Doi: 10.2174/1574891x113089990012.
 38. Singer S., Berneburg M. Phototherapie // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(9):1120–1131. Doi: 10.1111/ddg.13646_g. PMID: 30179327.
 39. Nonaka M., Ikeda H., Inokuchi T. Effect of combined photodynamic and chemotherapeutic treatment on lymphoma cells in vitro // *Cancer Lett*. 2002;184(2):171–178. Doi: 10.1016/s0304-3835(02)00208-2.
 40. Kirveliene V., Grazeliene G., Dabkeviciene D. et al. Schedule-dependent interaction between Doxorubicin and mTHPC-mediated photodynamic therapy in murine hepatoma in vitro and in vivo // *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006;57(1):65–72. Doi: 10.1007/s00280-005-0006-7.
 41. Postiglione I., Chiaviello A., Palumbo G. Enhancing photodynamic therapy efficacy by combination therapy: dated, current and oncoming strategies // *Cancers*. 2011;3(2):2597–629. Doi: 10.3390/cancers3022597.
 42. Xin J., Wang S., Zhang L. et al. Comparison of the synergistic anticancer activity of AlPcS4 photodynamic therapy in combination with different low dose chemotherapeutic agents on gastric cancer cells // *Oncol Rep*. 2018;40(1):165–178. Doi: 10.3892/or.2018.6438.
 43. Tanaka M., Sasaki M., Suzuki T., Nishie H., Kataoka H. Combination of talaporfin photodynamic therapy and Poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitor in gastric cancer // *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;539:1–7. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.073.
 44. Korsak B., Almeida G. M., Rocha S. et al. Porphyrin modified trastuzumab improves efficacy of HER2 targeted photodynamic therapy of gastric cancer // *Int J Cancer*. 2017;141(7):1478–1489. Doi: 10.1002/ijc.30844.
 45. Yano T., Wang K. K. Photodynamic Therapy for Gastrointestinal Cancer // *Photochem Photobiol*. 2020;96(3):517–523. Doi: 10.1111/php.13206.
 46. Mimura S., Ito Y., Nagayo T. et al. Cooperative clinical trial of photodynamic therapy with photofrin II and excimer dye laser for early gastric cancer // *Lasers Surg Med*. 1996;19(2):168–172. Doi: 10.1002/(SICI)1096-9101(1996)19:2<168::AID-LSM7>3.0.CO;2-Q.
 47. Ell C., Gossner L., May A. et al. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience // *Gut*. 1998;43(3):345–9. Doi: 10.1136/gut.43.3.345.

48. Halpern A. L., McCarter M. D. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer // *Surg Clin North Am.* 2019;99(3):555–569. Doi: 10.1016/j.suc.2019.02.007.
49. Mae Y., Kanda T., Sugihara T. et al. Verteporfin-photodynamic therapy is effective on gastric cancer cells // *Mol Clin Oncol.* 2020;13(3):10. Doi: 10.3892/mco.2020.2081.
50. Filonenko E. V., Vashakmadze L. A., Kirillov N. V., Khomyakov V. M. Intraoperative photodynamic therapy in the surgical treatment of gastric cancer // *Siberian journal of oncology.* 2012;2(50):84–9. (In Russ.).
51. Duvansky V. A., Knyazev M. V., Pravednikov P. V. Modern aspects of photodynamic therapy of diseases of the esophagus // *Experimental and clinical gastroenterology.* 2011;10: 111–116. (In Russ.).

Информация об авторах:

Захаренко Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии ФПО, руководитель отдела онкохирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Хамид Абдо Хейрредин**, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-4191-723X; **Свечкова Анна Алексеевна**, врач-ординатор кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0326-2957; **Беляев Михаил Алексеевич**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по онкологии, руководитель онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0830-3797; **Вовин Кирилл Николаевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, врач-хирург онкологического отделения № 1 НИИ хирургии и неотложной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7425-8202; **Прудников Александр Валентинович**, врач-эндоскопист Эндоскопического отделения № 1, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0347-2121.

Information about authors:

Zakharenko Alexander A., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of the Faculty of Postgraduate Education, Head of Oncosurgery Department, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-8514-5377; **Khamid Abdo H.**, Cand. of Sci. (Med.), Oncologist of the Oncology Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-4191-723X; **Svechkova Anna A.**, Resident of the Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with Clinic, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0326-2957; **Belyaev Mikhail A.**, Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head Physician for Oncology, Head of the Oncology Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0830-3797; **Vovin Kirill N.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery with Courses of Laparoscopic and Cardiovascular Surgery with Clinic, Surgeon of the Oncology Department № 1 of the Research Institute of Surgery and Emergency Medicine, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-7425-8202; **Prudnikov Alexander V.**, Endoscopist of Endoscopy Department № 1, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0347-2121.