



**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО ПРОСПЕКТИВНОГО
РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
II ФАЗЫ «ВНУТРИБРЮШНАЯ АЭРОЗОЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ПРИ
ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ»**

А.С. ДЗАСОХОВ*, А.А. КОСТИН**, В.Л. АСТАШОВ*, М.А. АНДРЕЕВА*, А.В. ТУРИЕВ*, А.Д. УСКОВ*

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной онкологический диспансер» Российская Федерация,
ул. Карбышева, д. 6, г.о. Балашиха, Московская область, 143900, Россия
**ФГАОУ ВО РУДН, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия*

Аннотация. Введение. Актуальность поиска новых подходов к лечению рака яичников остается высокой, несмотря на существенные успехи последних десятилетий. Одним из определяющих актуальность фактов является то, что злокачественные новообразования репродуктивной системы имеют наибольшую долю встречаемости (38,8%) в структуре женской онкологической заболеваемости. Последние крупные рандомизированные исследования показали, что методика гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии эффективна в узкой группе пациенток, при условии выполнения полной хирургической циторедукции с предшествующей неoadъювантной системной химиотерапией. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений гипертермической интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии так и не стала массовой методикой, распространенной в рутинной клинической практике. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников в условиях отсутствия возможности для выполнения полной или оптимальной циторедукции до сих пор является фактором неблагоприятного прогноза в связи с низкой биодоступностью цитостатиков при системном введении в метастазы на брюшине. **Цель исследования** – изучение влияния на результаты лечения впервые выявленного местно-распространённого рака яичников с перитонеальным канцероматозом методики внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением, применяемой в дополнение к стандартному лечению. **Материалы и методы исследования.** Когорта исследования была представлена 164 пациентками. Морфологическая верификация канцероматоза происходила интраоперационно. Распределение пациенток в группах было гомогенным и случайным. В основной группе исследования 1-й сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводился сразу по завершении циторедуктивного этапа симультантно с ним. 2-й и 3-й сеансы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии проводились с интервалом 42 дня, начиная от первого. Системная химиотерапия проводилась в рамках одной госпитализации как компонент двунаправленной химиотерапии: 1-й, 3-й и 5-й курсы полихимиотерапии с 1-м, 2-м и 3-м сеансом внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Через 6 месяцев по окончании комбинированного лечения в обеих группах проводилось этапное обследование, дополненное в основной группе диагностической лапароскопией и мультифокальной биопсией брюшины. Регистрация всех нежелательных явлений проводилась в обеих группах исследования. **Результаты и их обсуждение.** С учётом того, что перитонеальный канцероматоз в большинстве случаев сопровождается как впервые выявленное заболевание, так и его рецидивы, а также учитывая исключительно локальный характер воздействия методики внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии в качестве исходов нами были определены исходы. Основной исход – безрецидивная выживаемость. Второстепенный исход – общая выживаемость. В ходе оценки результатов исследования было установлено, что дополнение стандартного лечения распространенного рака яичников внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением приводит к двукратному статистически значимому снижению риска развития рецидива заболевания на протяжении первого года с момента начала лечения в сравнении с контрольной группой, а также увеличивает медиану безрецидивной выживаемости с 12 до 16 месяцев. **Заключение.** Впервые в относительно крупном контролируемом проспективном исследовании удалось показать, что внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия как компонент двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом приводит к повышению эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, *Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy*, безрецидивная выживаемость.

PRELIMINARY RESULTS OF AN OPEN PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED PHASE II TRIAL "INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE IN THE TREATMENT OF PRIMARY OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS"

A.S. DZASOKHOV*, A.A. KOSTIN**, V.L. ASTASHOV*, M.A. ANDREEVA*, A.V. TURIEV*,
A.D. USKOV*

*State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region
"Moscow Regional Oncological Dispensary" Russian Federation,
Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

**FSAOU VO RUDN, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Introduction. The relevance of the search for new approaches to the treatment of ovarian cancer remains high, despite the significant successes of recent decades. One of the facts determining the relevance is that malignant neoplasms of the reproductive system have the highest proportion of occurrence (38.8%) in the structure of female oncological morbidity. Recent large randomized studies have shown that the technique of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy is effective in a narrow group of patients, provided that complete surgical cytoreduction with previous neoadjuvant systemic chemotherapy is performed. Due to the technical complexity, high cost and an impressive list of potentially possible adverse events, hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy has not become a mass technique common in routine clinical practice. Peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer in the absence of the possibility to perform complete or optimal cytoreduction is still an unfavorable prognosis factor due to the low bioavailability of cytostatics with systemic administration to metastases on the peritoneum. **The aim of the study** was to study the effect on the results of treatment of newly diagnosed locally advanced ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure, used in addition to standard treatment. **Materials and methods of research.** The study cohort was represented by 164 patients. Morphological verification of carcinomatosis occurred intraoperatively. The distribution of patients in the groups was homogeneous and random. In the main group of the study, the 1st session of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure was carried out immediately after the completion of the cytoreductive stage simultaneously with it. The 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy were carried out at intervals of 42 days, starting from the first. Systemic chemotherapy was performed as part of one hospitalization as a component of bidirectional chemotherapy: 1st, 3rd and 5th courses of polychemotherapy with 1st, 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy. 6 months after the end of the combined treatment, a step-by-step examination was performed in both groups, supplemented in the main group by diagnostic laparoscopy and multifocal biopsy of the peritoneum. Registration of all adverse events was carried out in both study groups. **Results and their discussion.** Taking into account the fact that peritoneal carcinomatosis in most cases accompanies both the newly diagnosed disease and its relapses, as well as taking into account the exclusively local nature of the impact of intra-abdominal aerosol chemotherapy, we have identified the outcomes as outcomes. The main outcome is relapse-free survival. The secondary outcome is overall survival. During the evaluation of the results of the study, it was found that the addition of standard treatment of advanced ovarian cancer with intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure leads to a twofold statistically significant reduction in the risk of relapse of the disease during the first year from the start of treatment compared with the control group, and also increases the median relapse-free survival from 12 to 16 months. **Conclusion.** For the first time in a relatively large controlled prospective study, it was possible to show that intra-abdominal aerosol chemotherapy as a component of bidirectional chemotherapy as part of the standard combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis leads to an increase in the effectiveness of the treatment.

Keywords: ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, Intraperitoneal Aerosol chemotherapy under pressure, Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy under Pressure, Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy, relapse-free survival.

Введение. В Российской Федерации ежегодно выявляется более 14 тысяч новых случаев рака яичника в год. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований (ЗНО) половых органов первое место принадлежит опухолям яичника (5,5%), второе – тела матки (5,0%) и третье – шейки (4,7%) матки [5, 13]. Современный подход к лечению местно-распространенного рака яичников представляет собой комбинацию циторедуктивной операции и системной химиотерапии [6, 10, 16]. Одним из важнейших факторов, определяющих долгосрочный эффект лечения, является объём циторедукции на хирургическом этапе лечения. Однако в большинстве случаев при местно-распространённом опухолевом процессе выполнению оптимальной циторедукции препятствует масштабный перитонеальный канцероматоз, обуславливающий неблагоприятный прогноз. Частота

встречаемости перитонеального канцероматоза по различным оценкам составляет не менее 70% всех случаев впервые выявленного рака яичников. Аналогичная тенденция имеется и при рецидивах рака яичников. Пятилетняя выживаемость при этом не превышает 25% при III стадии и 5% при IV стадии заболевания [6]. Патогенетическая основа высокой резистентности опухолевых имплантов на брюшине к цитостатической терапии при стандартном интравенозном способе введения цитостатических агентов – наличие гематоперитонеального барьера самого по себе и вторичной микроциркуляции на границе опухолевой ткани и ткани опухоленосителя [4, 14, 15]. Наиболее обсуждаемой попыткой воздействия на пораженную метастазами брюшину при раке яичников является *гипертермическая интраоперационная внутрибрюшинная химиотерапия* (ГИВХ) – методика локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза [12]. Однако последние крупные рандомизированные исследования показали, что эта методика эффективна в узкой группе пациенток, при условии выполнения полной хирургической циторедукции с предшествующей неoadьювантной системной химиотерапией. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений ГИВХ так и не стала массовой методикой, распространенной в рутинной клинической практике. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников в условиях отсутствия возможности для выполнения полной или оптимальной циторедукции до сих пор является фактором неблагоприятного прогноза в связи с низкой биодоступностью цитостатиков при системном введении в метастазы на брюшине. С учетом имеющихся собственных данных авторов есть основания полагать, что перспективным с патогенетической точки зрения подходом к лечению рака яичников с перитонеальным канцероматозом станет применение инновационной локорегионарной методики доставки химиопрепаратов к метастазам на брюшине в виде аэрозоля – *внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением* – в комбинации со стандартным лечением этой патологии.

Перитонеальный канцероматоз при раке яичников встречается у большинства пациенток и является прогностически неблагоприятным фактором, обладает устойчивостью к цитостатической терапии и в большинстве случаев не позволяет выполнить оптимальную хирургическую циторедукцию. Наличие перитонеального канцероматоза сопровождается накоплением асцитической жидкости в брюшной полости, что приводит к значимому снижению качества жизни. [7].

Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением – ВАХД (*Pressurized Intra Peritoneal Aerosol Chemotherapy* – PIPAC – англ.) – представляет собой нормотермический вариант локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза.

В ходе первых клинических исследований методики PIPAC в начале XXI века исследователям удалось продемонстрировать применимость и безопасность методики в сочетании с очевидным непосредственным клиническим противоопухолевым эффектом при различных вариантах первичной локализации опухолевого процесса, сочетавшегося с канцероматозом брюшины [9, 14, 15, 17, 18].

Впервые в клинической практике ВАХД была применена нами для лечения перитонеального канцероматоза при впервые выявленном раке яичников [1, 2, 11]. Для клинического исследования был разработан первый в мире протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом». По результатам исследования установлено, что проведение ВАХД в основной группе исследования позволило увеличить медиану безрецидивной выживаемости и снизить вероятность рецидива в первый год от момента начала лечения.

Материалы и методы исследования.

Соблюдение этических стандартов

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (*World Medical Association Declaration of Helsinki*, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» (выписка из протокола заседания №660 от 09.04.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

В исследование были включены 164 пациентки с первичным раком яичников с визуально определяемым и морфологически верифицированным перитонеальным канцероматозом. Перед включением в исследование от всех пациенток было получено информированное согласие на участие в исследовании и на проведение ВАХД на условиях полной анонимности.

Осуществлено открытое проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Общее количество пациенток, включенных в исследование, составило 164 человека, на предоперационном этапе лучевыми методами диагностики исключались случаи с экстраабдоминальной локализацией метастазов. Интраоперационно при наличии визуально определяемого канцероматоза брюшины путём срочного морфологического исследования метастазов происходила верификация поражения брюшины (III-IIIc стадии рака яичников).

Этапы исследования и проводимые мероприятия. Предоперационное обследование пациенток, давших добровольное информированное согласие на участие в протоколе исследования на условиях полной анонимности, фактически являлось нулевым этапом исследования (Этап 0).

В обеих группах после обследования пациентки были оперированы в объёме экстирпации матки с придатками с одномоментным удалением большого сальника и мультифокальной биопсией 4х участков брюшины, поражённых визуально определяемыми метастазами. Объём циторедукции во всех случаях был неоптимальным, что было обусловлено либо масштабами поражения брюшины, либо локализацией участков канцероматоза, исключающей резектабельность технически в связи с высокой угрозой «больших» хирургических осложнений.

После срочной интраоперационной морфологической верификации канцероматоза путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/> (где 0 означает попадание пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную) происходило распределение пациенток по группам.

В контрольной группе после рандомизации и оргаоноуносящего этапа операции выполняли стандартное ушивание передней брюшной стенки. Пациенткам, рандомизированным в основную группу исследования, непосредственно после завершения циторедуктивного этапа проводили сеанс ВАХД раствором *цисплатина* и *доксорубицина* в 180 мл физиологического раствора соли согласно утвержденного протокола из расчёта: *цисплатин* 10,5 мг/м² и *доксорубицин* из расчёта 2,1 мг/м² [1, 2, 11].

Первый курс интравенозной *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме *ТС* (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин *AUC* 5-7) проводился всем пациенткам через 7 дней после хирургического этапа. Следующий (второй) курс ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6 курсов системной ПХТ) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились с интервалом 42 дня, считая от первого сеанса, проведённого в рамках первичного хирургического лечения. Вторая (и третья) процедуры внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (*PIPAC*) представляли собой сочетание диагностической лапароскопии с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсии брюшины [1, 2, 11].

После выполнения 2-го и 3-го сеансов ВАХД системная интравенозная ПХТ по схеме *ТС* проводилась через сутки после ВАХД после ранней активизации пациенток и стандартной премедикации.

Через 6 месяцев по окончании лечения представительницам основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников.

Клинический и демографический состав групп. Общий пул пациенток исследования образовали 164 человека, из которых 79 были в основной группе, 85 человек – в контрольной. Средний возраст представительниц основной группы – 56,8 года, в контрольной – 56,2 года. Распределение в группах было случайным, что подтверждает расчёт точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни (уровень значимости – 0,799).

Во всех 164 случаях был морфологически верифицирован серьёзный рак яичников III стадии. В основной группе IIIb стадия была установлена у 17 пациенток, а IIIc – у 62. В контрольной у 13 и 72 соответственно. Гомогенное распределение по группам подтвердил расчёт критерия Барнарда, показавший уровень значимости $p=0.364$.

Индекс перитонеального канцероматоза (PCI) находился в диапазоне значений от 7 до 39 баллов в контрольной и от 5 до 39 баллов в основной группах соответственно.

Средний показатель индекса *PCI* в основной группе составил 23,1, а в контрольной 23,7 балла. Уровень значимости при сравнении групп посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни составил 0,642. Следовательно, распределение пациенток между группами по индексу канцероматоза было случайным.

В контрольной группе 6 курсов ПХТ по схеме *ТС* после операции были единственным вариантом цитостатической лекарственной терапии. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением 2-х сеансов ВАХД с интервалом 42 дня. По 1-му сеансу ВАХД получили все пациентки в группе, два сеанса были проведены у 72 пациенток, три сеанса – 69 пациенток. Суммарно проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2,8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 минут, в среднем ВАХД длилась 74 минуты. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня.

В основной группе было проведено 404 курса интравенозной полихимиотерапии (в среднем 5,6 курса на одну пациентку). В контрольной группе в целом проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составило 5,7 курса на человека.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего считаем необходимым отметить, что на всем протяжении исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства, а также не было ни одного летального исхода, связанного с развитием хирургических или токсикологических осложнений [3].

При оценке отдаленных результатов проводимого лечения отмечено, что в контрольной группе рецидив заболевания развился у 46 пациенток из 85, что составляет 54,1% случаев. В течение первого года от начала лечения рецидив возник в 26 случаях (30,6%). В 8 (9,4%) случаях прогрессирование заболевания привело к летальному исходу.

Характеристика по локализации метастазов была следующей. Локальный рецидив был зарегистрирован у 7 пациенток (15,2% от общего числа рецидивов), вовлечение лимфоидного аппарата малого таза и брюшной полости – у 31 (67,4%), отдаленные метастазы диагностированы у 11 (23,9%) пациенток. При этом у всех 46 пациенток с рецидивом прогрессирование заболевания включало в себя перитонеальный компонент (100%), а в 6 (13,0 %) случаях поражение метастазами брюшины сочеталось с синхронным плевральным канцероматозом.

Полученные данные были проанализированы по методу Каплана-Мейера, полученная кривая безрецидивной выживаемости в контрольной группе представлена на рис. 1.

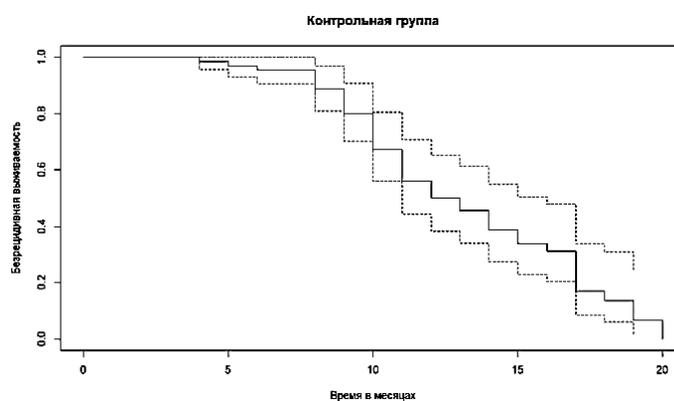


Рис. 1. Кривая безрецидивной выживаемости с доверительным интервалом

В контрольной группе медиана безрецидивной выживаемости была 12 месяцев (от 11 до 15 в доверительном интервале 95%). Вероятность отсутствия рецидива у пациенток контрольной группы в первый год с момента начала лечения составляет 0,5 (от 0.362 до 0.623 в доверительном интервале 95%), что соответствует 50% одногодичной безрецидивной выживаемости.

В основной группе на момент произведённого среза данных (2 года от начала исследования) диагностировано 32 рецидива у 79 пациенток (40,5%). В течение первого года с момента начала лечения рецидивы возникли в 10 случаях, что в доленом отношении даёт 12,6 %. Летальный исход на фоне прогрессирования основного заболевания состоялся в 4 случаях (5%). Локальный рецидив был зарегистрирован у 3 (9,3% от общего количества рецидивов) пациенток, лимфотропный – у 15 (46%), отдаленное метастазирование состоялось у 5 (15%) пациенток. Аналогично контрольной группе во всех случаях постоянным элементом прогрессирования (100%) был перитонеальный канцероматоз, а у двух лиц (6,3%) одним из компонентов прогрессирования было поражение плевры метастазами.

После обработки и анализа данных была построена кривая безрецидивной выживаемости пациенток в основной группе (рис. 2).

Медиана безрецидивной выживаемости основной группы составила 16 месяцев (от 14 до 17 месяцев в доверительном интервале 95%). Вероятность отсутствия рецидива в первый год с момента начала лечения составляет 0.793 (от 0.647 до 0.884 в ДИ 95%), что соответствует 79,3% одногодичной безрецидивной выживаемости.

При сопоставлении групп пациенток нами выявлены существенные различия в показателях функции безрецидивной выживаемости. Статистической значимости различий была определена тремя независимыми методами сравнения: были использованы лог-ранг критерий (*log rank test*), критерий отношения правдоподобий (*Likelihood ratio test*) и критерий Вальда (*Wald test*) для модели пропорциональных рисков Кокса (*Cox proportional hazards model*). Во всех случаях фактический уровень значимости составил 0,004. Нами установлено двукратное статистически значимое различие в показателях риска развития рецидива в пользу основной группы. Иными словами – риск развития рецидива у пациенток контрольной группы вдвое выше, чем у пациенток в основной группе исследования. Наглядное сравнение кривых безрецидивной выживаемости в группах представлено на рис. 3.

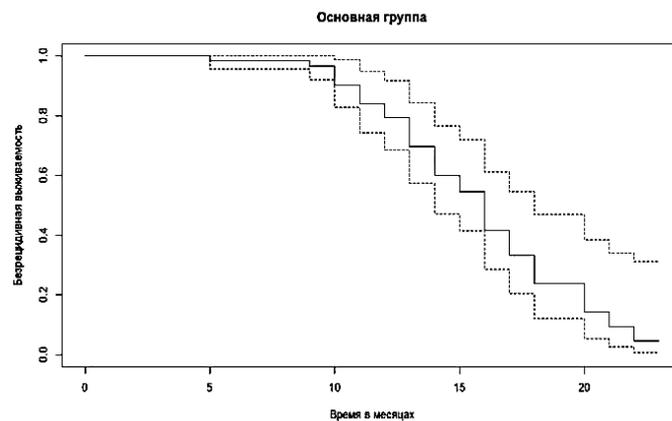


Рис. 2. Кривая безрецидивной выживаемости с доверительным интервалом

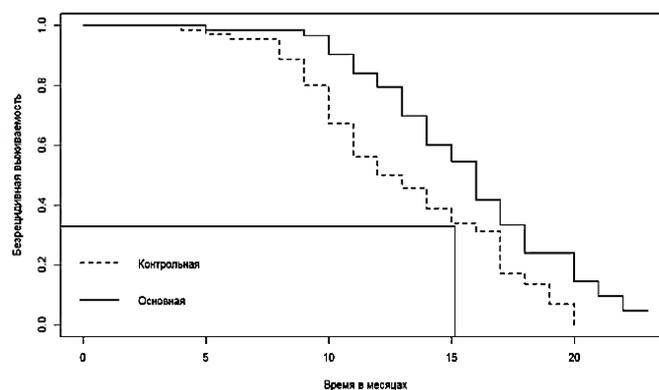


Рис. 3. Кривые безрецидивной выживаемости для обеих групп

Второстепенный исход – общую выживаемость – оценивали аналогично основному исходу. В контрольной группе состоялось 8 летальных исходов от прогрессирования основного заболевания, в основной группе – 4 смерти. Кривые выживаемости, полученные в результате анализа данных, представлены на рис. 4 и 5.

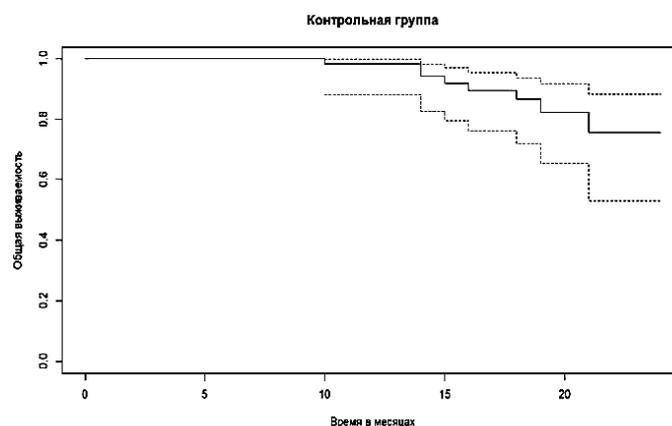


Рис. 4. Кривая общей выживаемости с доверительным интервалом

В связи с малым количеством событий в оцениваемом параметре статистических данных для оценки медианы общей выживаемости в группах недостаточно. Общая годовичная выживаемость бы-

ла 0.982 (от 0.88 до 0.997 в доверительном интервале 95%) и 1, в контрольной и основной группах соответственно.

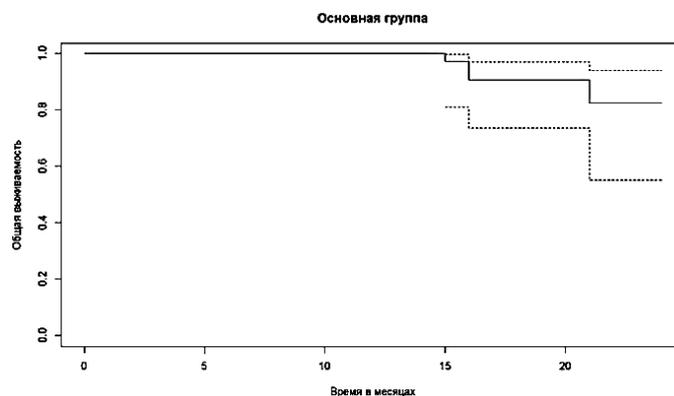


Рис. 5. Кривая общей выживаемости с доверительным интервалом

Двухлетняя общая выживаемость в контрольной группе составила 75.5% (с вероятностью 0.755; от 0.531 до 0.882 в доверительном интервале 95%), а в основной – 82.4% (вероятность 0.824; от 0.551 до 0.939 в доверительном интервале 95%).

Наличие статистически значимых различий функций общей выживаемости в группах также оценивалось по 3 независимым критериям, в результате были получены уровни значимости равные 0.4. Следовательно, нами не выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости между группами на момент проведения анализа. Кривые общей выживаемости представлены на рис. 6.

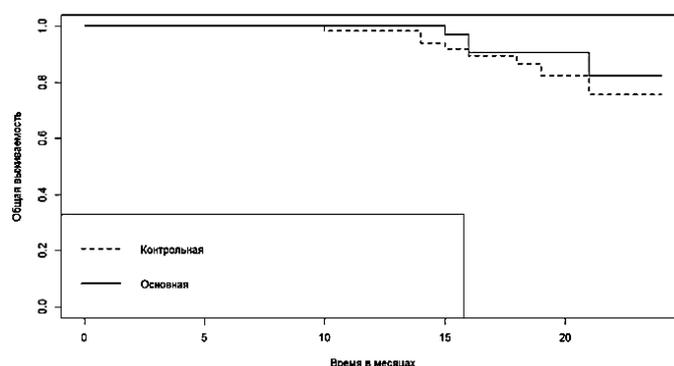


Рис. 6. Кривые общей выживаемости для обеих групп

Резюмируя итоги исследования, следует отметить, что применение ВАХД в качестве одного из компонентов комбинированного подхода к лечению впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом приводит к двукратному статистически значимому снижению риска развития рецидива заболевания на протяжении первого года с момента начала терапии в сравнении с контрольной группой, а также увеличивает медиану безрецидивной выживаемости с 12 до 16 месяцев.

По нашему мнению увеличение периода безрецидивной выживаемости в основной группе в сравнении с контрольной патогенетически обусловлено непосредственным терапевтическим эффектом ВАХД в отношении метастазов рака яичников на брюшине. Результаты, полученные нашей исследовательской группой убедительно показывают, что внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением является эффективным методом регионарного контроля перитонеального канцероматоза. Что в свою очередь, заставляет задуматься о потенциальной возможности ее применения в виде пролонгированной терапии, с дальнейшей перспективой эскалации дозы цитостатиков или периодической смены схем внутрибрюшной цитостатической терапии.

Применение аналогичного подхода к оценке показателей общей выживаемости показало, что на момент среза данных получить статистически значимые показатели не представляется возможным. Медиана в обеих группах достигнута не была, а показатель однолетней общей выживаемости невозможно рассчитать ввиду крайне малого числа событий в этот период времени. Показатели двухлетней общей выживаемости составили 75.5% и 82.4% в контрольной и основной группах, соответственно, при этом различие не было статистически значимым. На основании полученных данных можно сделать вывод о необходимости дальнейшего наблюдения в обеих группах.

Заключение. ВАХД как дополнительный компонент стандартного комбинированного противоопухолевого лечения является эффективной методикой локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза при впервые выявленном раке яичников. ВАХД, дополняющая стандартное лечение впервые выявленного местно-распространённого рака яичников, статистически достоверно увеличивает одностороннюю безрецидивную выживаемость, снижает риск рецидива заболевания на первом году от начала лечения и увеличивает медиану безрецидивной выживаемости. Для сравнительной оценки общей выживаемости в группах исследования необходим более длительный период наблюдения. Перспективными направлениями исследования ВАХД при раке яичников следует считать исследование различных схем, дозировок и режимов применения цитостатиков в брюшной полости, включая эскалацию доз цитостатиков, применённых в нашем протоколе; исследование в группе пациенток с интервальной циторедукцией при впервые выявленном раке яичников; а также исследование эффективности ВАХД при рецидивах рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Литература

1. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л. Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Патент на изобретение № 2745478, Государственный реестр изобретений РФ, 25.03.2021 г.
2. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Хомяков В.М., Усков А.Д., Андреева М.А., Уткина А.Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021. №10(2). С. 41–47.
3. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Туриев А.В., Усков А.Д. Характеристика нежелательных явлений при проведении внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в процессе комбинированного лечения рака яичников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3> (дата обращения: 24.11.2022). DOI:10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX.
4. Дзасохов А.С. Микроциркуляторно-тканевая теория как новая парадигма канцерогенеза. Тула: ООО «ТППО», 2017. 252 с.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава России), 2020. 252 с.
6. Каприн А.Д. Клинические рекомендации рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
7. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз // Сибирский онкологический журнал. 2014. №5. С. 45–53.
8. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского Государственного Университета, 2010. №59. С. 116–120.
9. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // Ann Surg Oncol. 2013. №20(7). P. 2311–2316.
10. Cortez A.J. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol, 2018. №81(1). P. 17–38.
11. Dzasokhov A., Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8 2021. P. eA65.
12. Koole S. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial // Int J Gynecol Cancer. 2020. №30(6). P. 888–892.
13. Lowe K.A. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality // Gynecol Oncol, 2013. №130(1). P. 107–114.
14. Reymond M.A. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator // Surg Endosc, 2000. №14(1). P. 51–55.
15. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects // Ann Surg Oncol. 2013. №20(11). P. 3504–3511.
16. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs. 2019. №35(2). P. 151–156.
17. Tempfer C.B. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience // Gynecol Oncol. 2014. №132(2). P. 307–311.
18. Tempfer C.B., Solass W., Reymond M.A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // Wien Med Wochenschr. 2014. №164(23-24). P. 519–528.

References

1. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL. Sposob lechenija peritoneal'nogo kanceromatoza pri rake jaichnikov [Method of treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2745478, Gosudarstvennyj reestr izobretenij RF, 25.03.2021 g. Russian.

2. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL, Homjakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Opisaniye pervogo klinicheskogo sluchaya kombinatsii hirurgicheskoy citoredukcii i vnutribryushnoy ajerozol'noj himioterapii pod davleniem pri lechenii raka yaichnikov [Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of ovarian cancer]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2021;10(2):41-7. Russian.

3. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Turiev AV, Uskov AD. Harakteristika nezhelatel'nykh javleniy pri provedenii vnutribryushnoy ajerozol'noj himioterapii pod davleniem v processe kombinirovannogo lecheniya raka yaichnikov [Characteristics of adverse events during the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure during the combined treatment of ovarian cancer]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Nov 24];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX.

4. Dzasohov AS. Mikrocirkuljatorno-tkanevaya teoriya kak novaya paradigma kancerogeneza [Microcirculatory-tissue theory as a new paradigm of carcinogenesis]. Tula: OOO «TPPO»; 2017. Russian.

5. Kaprin AD, Starinskij VV, Shahzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu [Malignant neoplasms in Russia in 2019]. Moscow: MNIOI im. PA. Gercena (filial FGBU «NMICR» Minzdrazva Rossii); 2020. Russian.

6. Kaprin AD. Klinicheskie rekomendatsii rak yaichnikov, rak matochnoj trubyy, pervichnyy rak brjushiny [Clinical recommendations ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer]. Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federatsii; 2020. Russian.

7. Stepanov IV, Paderov JuM, Afanas'ev SG. Peritoneal'nyy kanceromatoz [Peritoneal carcinomatosis]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014;5:45-53. Russian.

8. Shpenkova AA. Rak yaichnikov: Jeffektivnost' lecheniya v zavisimosti ot gradatsij karcinomatoza ili neshennyye voprosy stadirovaniya [Ovarian cancer: The effectiveness of treatment depending on the gradations of carcinomatosis or unresolved issues of staging]. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta*, 2010;59:116-20. Russian.

9. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. 2013;20(7):2311-6.

10. Cortez AJ. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018;81(1):17-38.

11. Dzasokhov A, Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8 2021.

12. Koole S. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):888-92.

13. Lowe KA. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*, 2013;130(1):107-14.

14. Reymond MA. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*, 2000;14(1):51-5.

15. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(11):3504-11.

16. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):151-6.

17. Tempfer CB. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):307-11.

18. Tempfer CB, Solass W, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien Med Wochenschr*. 2014;164(23-24):519-28.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Андреева М.А., Туриев А.В., Усков А.Д. Предварительные результаты открытого проспективного рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом» // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-8.pdf> (дата обращения: 01.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-8. EDN NTUQSC*

Bibliographic reference:

Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Andreeva MA, Turiev AV, Uskov AD. Predvaritel'nye rezul'taty otkrytogo prospektivnogo randomizirovannogo kontroliruемого issledovaniya II fazy «Vnutribryushnaya aerezol'naya khimioterapiya pod davleniem pri lechenii pervichnogo raka yaichnikov s peritoneal'nyim kantseromatozom» [Preliminary results of an open prospective randomized controlled phase II trial "Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis"]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Feb 01];1 [about 9 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-1-8. EDN NTUQSC

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY