



ДИНАМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ НА КАНЦЕРОМАТОЗ БРЮШИНЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ (НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

А. С. Дзасохов¹, А. А. Костин^{2,3}, В. Л. Асташов¹, М. А. Андреева¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹

1. Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

3. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Динамическая оценка непосредственного воздействия внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) на перитонеальный канцероматоз при раке яичников.

Пациенты и методы. В исследовании приняли участие 164 человека с визуально определяемым и морфологически верифицированным раком яичников с перитонеальным канцероматозом брюшины (IIIb-IIIc стадии рака яичников). Всем пациенткам проводилось комбинированное лечение рака яичников, включавшее первичную циторедукцию и 6 курсов системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС. В основной группе стандартное лечение было дополнено 3-мя сеансами ВАХД. Статистическая обработка проведена посредством анализа точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни произведена оценка распределения пациенток в группах по возрасту и поражению брюшины. Установлено, что распределение по анализируемым параметрам было случайным. Распределение в группах по стадиям заболевания было гомогенным, что обосновано использованием критерия Барнарда. Динамика параметров исследования оценена методами базовой статистики. Используемые пакеты программ: MedCalc, Statistika.

Результаты. Полученные результаты демонстрируют отчетливую положительную динамику в группе пациенток, получавших ВАХД в дополнение к стандартному лечению впервые выявленного рака яичников: достоверное уменьшение индекса перитонеального канцероматоза, терапевтический патоморфоз в образцах брюшины в процессе лечения, редукция асцита.

Заключение. Авторскому коллективу удалось установить, что проведение ВАХД совместно со стандартным комбинированным лечением по поводу впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом позволяет достичь нарастающего в динамике эффекта регрессии перитонеального канцероматоза брюшины, морфологической регрессии канцероматоза и полной резорбции асцита у подавляющего большинства пролеченных пациенток. Выявленный терапевтический эффект был пролонгированным и стойким при объективной оценке через 6 мес. по окончании лечения.

Ключевые слова:

рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, лекарственный патоморфоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, ВАХД

Для корреспонденции:

Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии, ГБУЗ МО «Московский Областной Онкологический Диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация.

Адрес: 143900, Российская Федерация, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 6871196

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» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 660 от 09.04.2021 г. Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Усков А. Д. Динамическая оценка воздействия внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на канцероматоз брюшины при раке яичников (непосредственные результаты). Южно-Российский онкологический журнал. 2023; 4(1): 43-51. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-5>, <https://elibrary.ru/hrhtif>

Статья поступила в редакцию 15.12.2022; одобрена после рецензирования 31.01.2023; принята к публикации 06.03.2023.

© Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Усков А. Д., 2023

DYNAMIC ASSESSMENT OF PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY IMPACT ON PERITONEAL CARCINOMATOSIS IN OVARIAN CANCER (IMMEDIATE RESULTS)

A. S. Dzasokhov^{1✉}, A. A. Kostin^{2,3}, V. L. Astashov¹, M. A. Andreev¹, A. V. Turiev¹, A. D. Uskov¹

1. Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

2. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

3. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Dynamic assessment of the direct impact of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) on peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer.

Patients and methods. The study involved 164 people with visually detectable and morphologically verified ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis of the peritoneum (IIIb-IIIc stages of ovarian cancer). All patients underwent combined treatment of ovarian cancer, which included primary cytoreduction and 6 courses of chemotherapy according to the TC scheme. In the main group, the standard treatment was supplemented with 3 sessions of PIPAC. Statistical processing was carried out by analyzing the exact criterion of the Wilcoxon-Mann-Whitney sums, the distribution of patients in groups by age and peritoneal lesion was estimated. It was found that the distribution of the analyzed parameters was random. The distribution in the groups by stages of the disease was homogeneous, which is justified by the use of the Barnard criterion. The dynamics of the parameters of the study was evaluated by the methods of basic statistics. Used software packages: MedCals, Statistica.

Results. The results obtained demonstrate a distinct positive dynamics in the group of patients receiving PIPAC in addition to standard treatment of newly diagnosed ovarian cancer: a significant decrease in the peritoneal cancer index, therapeutic pathomorphosis in peritoneal samples during treatment, reduction of ascites.

Conclusion. The team of authors managed to establish that PIPAC simultaneously with standard combined treatment for newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis makes it possible to achieve a dynamic regression effect of peritoneal carcinomatosis of the peritoneum, morphological regression of carcinomatosis and complete resorption of ascites in the vast majority of treated patients. The revealed therapeutic effect was prolonged and persistent with an objective assessment 6 months after the end of treatment.

Keywords:

ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, drug pathomorphosis, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC

For correspondence:

Aleksei S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Med.), head of department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation.

Address: 6 Karbysheva str., Balashikha 143900, Russian Federation

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>

SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

The work followed the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013). The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 660 dated 04/09/2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dzasokhov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Andreev M. A., Turiev A. V., Uskov A. D. Dynamic assessment of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure impact on peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer (immediate results). South Russian Journal of Cancer. 2023; 4(1): 43-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2023-4-1-5>, <https://elibrary.ru/hrhtif>

The article was submitted 15.12.2022; approved after reviewing 31.01.2023; accepted for publication 06.03.2023.

ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников являются одной из актуальнейших проблем современной онкогинекологии. Рак яичников свойственен латентным характером заболевания на ранних стадиях, отсутствием патогномичной симптоматики, диагностическими трудностями выявления ранних форм заболевания, рецидивирующим характером и относительно невысокой эффективностью противорецидивного лечения [1]. Перитонеальный канцероматоз является одним из основных препятствий для достижения высокой эффективности первичного и противорецидивного лечения рака яичников. Частота встречаемости метастатического поражения брюшины при впервые выявленном раке яичников составляет по общемировым данным 65–70 % случаев.

При прогрессировании рака яичников поражение брюшины метастазами отмечается в 65 % случаев по данным различных исследований [2]. В подавляющем большинстве случаев полная циторедукция при распространенном перитонеальном канцероматозе технически невозможна, а системное лекарственное лечение не даёт стойкого клинического эффекта, что делает канцероматоз брюшины неблагоприятным прогностическим признаком при раке яичников [3].

Системная интравенозная цитостатическая терапия метастатического поражения брюшины до сих пор не обладает высокой эффективностью и стойким клиническим противоопухолевым эффектом, что обусловлено низкой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине. В течение многих лет предпринимаются попытки повысить биодоступность противоопухолевых лекарственных средств в канцероматозные очаги на брюшине. Один из таких вариантов – локорегионарное применение цитостатиков, частным случаем которого является внутрибрюшное введение химиопрепаратов в форме нормотермического раствора цитостатиков [4].

Посредством внутрибрюшной химиотерапии возможно создать высокую концентрацию химиопрепаратов в опухолевых очагах без резорбтивного эффекта и связанного с ним системного токсического воздействия [5].

В 2000 г. группой исследователей, возглавляемой M. Reymond, был предложен новый вариант внутрибрюшной химиотерапии – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением или

PIPAC (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy), представляющий собой введение раствора цитостатиков в закрытую брюшную полость в форме мелкодисперсного аэрозоля в условиях нормотермического карбоксиперитонеума [6]. Метод обеспечивает равномерное распределение аэрозоля по всей пораженной метастазами поверхности брюшины, что определяет его преимущество по сравнению с иными типами перитонеальной лаважа, а повышенное внутрибрюшное давление увеличивает глубину проникновения препаратов в ткани брюшины. При каждой процедуре PIPAC производится диагностическая лапароскопия и мультифокальная биопсия брюшины, что позволяет объективно в динамике оценивать состояние брюшины посредством повторяющихся процедур.

В настоящее время опубликованы результаты 16 зарубежных исследований эффективности PIPAC при раке яичников с перитонеальным канцероматозом. Выраженный лечебный патоморфоз и снижение перитонеального ракового индекса (PCI) были отмечены в 69 % случаев [7-15].

При этом в доступной литературе не обнаружено упоминаний об одномоментном применении циторедуктивной операции и PIPAC при раке яичников за исключением собственного первого опыта клинического использования метода PIPAC в комбинации с хирургической циторедукцией при первичном раке яичников с перитонеальным канцероматозом [4].

Авторами был создан «Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников», явившийся основой для разработки первого в мире протокола проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом», утверждённого Независимым Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России [16].

Цель исследования: оценить непосредственное воздействие внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на метастатически изменённую брюшину, осуществляемое в дополнение к стандартному комбинированному лечению рака яичников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 164 пациентки с первичным раком яичников с визуально опреде-

ляемым 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. 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» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 660 от 09.04.2021 г.).

Этапы исследования и проводимые мероприятия

До включения в исследование больные были обследованы согласно рекомендациям АОР для пациенток, страдающих раком яичников. Период обследования не превышал 7 суток.

По завершении обследования выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: экстирпации матки с придатками, оментэктомии и мультифокальной биопсии из 4-х наиболее измененных участков брюшины. Объем циторедукции во всех случаях был неоптимальный.

Рандомизация проводилась непосредственно в операционной после срочной морфологической верификации метастатического поражения брюшины путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>. Где значение 0 соответствовало попаданию пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную.

В контрольной группе производилось стандартное ушивание передней брюшной стенки. В основной группе по завершении органоуносящего этапа операции пациентке выполняли сеанс ВАХД.

В послеоперационном периоде проводился комплекс стандартных послеоперационных мероприятий диагностического и лечебного характера в соответствии с клиническими рекомендациями АОР, а также с учетом состояния пациентки и конкретной клинической ситуации.

На 8-е сутки после циторедуктивной операции пациенткам обеих групп проводили 1-й курс системной полихимиотерапии по схеме ТС: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 5–7. Первый курс полихимиотерапии (ПХТ) выполнялся на 2-й неделе исследования в рамках одной госпитализации с симультантно выполненными органоуносящим

этапом и ВАХД-этапом, продолжительность системного химиотерапевтического лечения составляла 1 день. Следующий (второй курс) интравенозной ПХТ выполняли через 21 день, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6) с интервалом 21 день между ними.

При 3-й и 5-й госпитализации пациенткам из основной группы выполняли второй и третий сеансы ВАХД, последовательно и поэтапно выполняя диагностическую лапароскопию и внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсией брюшины в указанном ранее объеме.

В рамках 3-й и 5-й госпитализации активизация пациенток производилась на следующий день после выполнения ВАХД (2-го и 3-го сеансов), а на следующий день после активизации проводилась системная интравенозная ПХТ по схеме ТС.

Через 6 мес. с момента завершения курса лечения пациенткам из 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.

Оценка индекса перитонеального канцероматоза

Оценка масштаба поражения брюшины метастазами производится посредством подсчета индекса перитонеального канцероматоза в баллах при каждой процедуре ВАХД. Для этого париетальная брюшина и несколько участков висцеральной условно разделяется на 13 зон: 0 – центральная, 1 – правый купол диафрагмы, 2 – эпигастрий, 3 – левый купол диафрагмы, 4 – левый латеральный канал, 5 – левая подвздошная область, 6 – малый таз, 7 – правая подвздошная область, 8 – правый латеральный канал; дополнительно оцениваются 4 зоны висцеральной брюшины: 9 – проксимальная часть тощей кишки, 10 – дистальная часть тощей кишки, 11 – проксимальная часть подвздошной кишки, 12 – дистальная часть подвздошной кишки. При отсутствии поражения в выбранной зоне выставляется оценка 0 баллов, 1 балл – наличие образований размером до

5 мм, 2 балла – наличие образований размером от 6 до 25 мм, 3 балла – наличие образований размером более 25 мм или сливных образований.

Результаты подсчета заносятся в стандартный бланк (рис. 1). После чего производится сложение всех выставленных баллов, полученный результат представляет собой индекс перитонеального канцероматоза.

Гистологическая оценка опухолевого патоморфоза

Для оценки терапевтического эффекта непосредственно в перитонеальных метастазах на морфологическом уровне нами была использована классификация Г. А. Лавниковой, основанная на оценке структуры как опухолевой ткани в целом, так и отдельных ее клеток. В качестве материала для исследования были использованы 4 биоптата брюшины, получаемые при каждой процедуре ВАХД и при контрольной диагностической лапароскопии через 6 мес. по окончании лечения.

В рамках данной классификации выделяют 4 степени патоморфоза:

- I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено;
- II степень – сохранено 20–50 % опухолевой паренхимы;

- III степень – до 20 % паренхимы опухоли сохранилось в виде отдельных очагов;
- IV степень – полное отсутствие опухолевой паренхимы.

Клинический и демографический состав групп

В итоговую выборку были включены 164 пациентки, 79 из них – в основную группу, 85 – в контрольную. Средний возраст пациенток в основной группе составил 56,8 года, в контрольной – 56,2 лет. Анализ посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни показал уровень значимости 0,779, что свидетельствует о случайном распределении пациенток между группами.

У всех пациенток, привлеченных к участию в исследовании, был диагностирован серозный 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. При оценке критерия Барнарда получен уровень значимости $p = 0,364$, следовательно, распределение по группам является гомогенным.

Также у всех пациенток на момент начала лечения был выявлен и верифицирован канцероматоз брюшины. После рандомизации объем поражения, отраженный в индексе PCI, варьировал в диапазоне

Ф.И.О. _____ № истории _____
Дата операции _____ Диагноз: _____

Индекс перитонеального канцероматоза

Зона	Балл	Баллы	Определение
0 Центр		LS0	Нет элементов опухоли
1 Правый купол диафрагмы		LS1	Образования до 5 мм
2 Эпигастрий		LS2	Образования до 25 мм
3 Левый купол диафрагмы		LS3	Более 25 мм или сливные
4 Левый латеральный канал			
5 Левая подвздошная область			
6 Малый таз			
7 Правая подвздошная область			
8 Правый латеральный канал			
9 Проксимальная часть тощей кишки			
10 Дистальная часть тощей кишки			
11 Проксимальная часть подвздошной кишки			
12 Дистальная часть подвздошной кишки			
PCI			

Рис. 1. Стандартный бланк для оценки индекса перитонеального канцероматоза.

от 7 до 39 и от 5 до 39 баллов в контрольной и основной группах соответственно. Более детальное распределение по степени поражения брюшины представлено в таблице 1.

Средний показатель индекса PCI в основной группе составил 23,1, а в контрольной – 23,7 балла. При сравнении посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни уровень значимости составил 0,642. Следовательно распределение пациенток между группами по степени поражения брюшины является случайным.

Продолжительность госпитализации после лечения проводимого на 1 этапе исследования в контрольной и основной группах в среднем составила 7,2 дня (диапазон от 5 до 13 дней) и 7,6 дней (диапазон от 6 до 12 дней), соответственно. Статистически значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было.

В дальнейшем пациенткам из обеих групп проводили 6 курсов системной ПХТ по схеме ТС. Для пациенток из контрольной группы данная терапия была единственной. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением сеансов ВАХД между курсами внутривенной ПХТ. Каждой из пациенток был проведен как минимум 1 сеанс ВАХД, два сеанса были проведены у 72 пациенток, по три сеанса – у 69 пациенток. Таким образом всего было 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 – 74 минуту. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня. Также в основной группе было проведено 404 курса системной ПХТ, то есть в среднем 5,6 курса на одного пациента. В контрольной группе всего проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составляет 5,7 курса на человека. Исследование прямого эффекта воздействия ВАХД на метастатически изменённую брюшину проводилось

в основной группе посредством оценки динамики индекса PCI, морфологической картины лекарственного патоморфоза и объёма асцитической жидкости в процессе диагностической лапароскопии при 2-м и 3-м сеансах PIPAC.

Непосредственные результаты

Как было указано ранее в основной группе распределение пациентов по степени поражения брюшины было следующим: от 1 до 10 баллов по шкале PCI у 6 пациенток (7,6 %); от 11 до 20 баллов – у 26 (32,9 %); от 21 до 30 баллов – у 29 (36,7 %) и у 18 (22,8 %) пациенток было выявлено наиболее массивное поражение брюшины 31–39 баллов. Иными словами, на момент выявления заболевания тотальное поражение брюшины метастазами было у 92,4 % пациенток. При повторной оценке во время 2-й процедуры ВАХД было отмечено существенное снижение PCI практически у всех пациенток. Так опухолевые элементы более не определялись у 31 пациентки (PCI 0 баллов), что составляет 43 % случаев; у одной пациентки (1,3 %) PCI составил 17 баллов. В остальных 40 случаях (50,6 %) значения данного показателя находились в диапазоне от 1 до 10 баллов. Таким образом уже на 2-м сеансе ВАХД отмечено, что полная регрессия тотального канцероматоза произошла в 43 % случаев, а в 50,6 % случаев тотальный канцероматоз трансформировался в ограниченный, что соответствует частичной регрессии.

По результатам гистологического исследования биопсийного материала, взятого во время второго сеанса ВАХД было установлено, что патоморфоз IV степени (полное отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток) был выявлен у 40 пациенток, что составляет 55,5 % случаев. Это расхождение с клинически определяемым патоморфозом в пользу морфологического патоморфоза обусловлено тем, что метастазы на брюшине на этапах лекарственного патоморфоза первоначально претерпевали

Таблица 1. PCI в основной и контрольной группах

Индекс перитонеального канцероматоза	Основная группа	Контрольная группа
От 1 до 10 баллов	6	4
От 11 до 20 баллов	26	30
От 21 до 30 баллов	29	35
От 31 до 39 баллов	18	16

замещение фиброзной тканью, выглядевшей при видеозендоскопической ревизии как метастазы, а при морфологическом исследовании фиксировался полный лекарственный патоморфоз с тотальным замещением метастаза фиброзными элементами.

III степень патоморфоза была выявлена в 17 случаях (23,6 %), II степень – в 13 случаях (18,1 %), а I степень – всего у 2 пациентов (2,8 %). Иными словами, полная морфологическая регрессия перитонеального канцероматоза состоялась более чем у половины пациенток (55,5 %), а частичная – у 41,7 %. Совокупно эффективный морфологический ответ составил 97,2 %.

При оценке индекса PCI во время проведения 3-го сеанса ВАХД (69 пациенток) видимые поражения брюшины отсутствовали уже в 58 случаях (84,0 %), в 11 (16,0 %) значение индекса не превышало 6 баллов. Гистологически опухолевый патоморфоз IV степени был установлен в 50 случаях (72,5 %), III степень – в 10 (14,5 %) случаях, II степень – в 5 (7,2 %) случаях и у 4 (5,8 %) пациенток выявлена I степень патоморфоза. То есть, полная клиническая регрессия перитонеального канцероматоза на 3-м сеансе ВАХД составила 84,0 % против 43 % при 2-м сеансе, а полная морфологическая регрессия отмечена у 72,5 % при 3-м сеансе ВАХД против 55,5 % при втором сеансе.

При контрольной диагностической лапароскопии через 6 мес. по окончании лечения признаки поражения брюшины отсутствовали у всех 47 пациенток (100 %). При этом у 36 (76,6 %) из них был выявлен лекарственный патоморфоз опухоли IV степени, у 9 (19,2 %) – III степени, и всего у двоих I и II степеней (по 2,1 %).

Аналогичная динамика была отмечена в отношении объема асцитической жидкости в брюшной полости. В начале исследования в основной группе асцит отсутствовал всего у одной пациентки (1,2 %), объем до 1 л был выявлен в 38 случаях (48,1 %), от 1 до 2 литров – в 14 случаях (17,7 %), 7 пациенток (8,9 %) имели от 2 до 3 литров свободной жидкости в брюшной полости, еще 6 (7,6 %) – от 3 до 4 литров, а массивный асцит объемом более 4 литров был выявлен в 13 случаях (16,5 %). В ходе второго сеанса ВАХД в подавляющем большинстве случаев (59 из 72, то есть 81,9 %) асцит более не определялся, в остальных 13 случаях (18,1 %) его объем не превышал 200 мл. В ходе 3-го сеанса ВАХД всего у 3 пациентов из 69 (4,4 %) было выявлено незначительное количество экс-

судата (объем не более 200 мл). Соответственно, асцит резорбировался полностью у 95,6 % пациенток к 3-му сеансу РИПАС. При контрольной лапароскопии через 6 мес. после завершения терапии всего у 1 (2,1 %) из 47 пациенток было выявлено незначительное количество экссудата объемом не более 100 мл. При этом во всех 47 случаях (100 %) клинических проявлений асцитического синдрома не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках проведенного исследования авторами были изучены непосредственные результаты стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом, дополненного внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением. В ходе второго сеанса ВАХД у 31 пациентки (43 %) выявлена полная клиническая регрессия перитонеального канцероматоза, а по результатам гистологического исследования биопсийного материала у 40 пациенток (55,5 %) был зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени (полная морфологическая регрессия). При проведении 3-го сеанса ВАХД было отмечено дальнейшее развитие терапевтического эффекта: полная регрессия метастазов на брюшине зарегистрирована у 58 пациенток (85,3 %), а морфологически определяемый патоморфоз IV степени у 50 человек (73,5 %). В дальнейшем при диагностической лапароскопии через 6 мес. от момента завершения лечения полная клиническая регрессия была выявлена у всех пациенток (100 % случаев), а у 36 человек (76,6 %) был установлен лекарственный патоморфоз IV степени, что соответствует полной морфологической регрессии канцероматоза брюшины и долгосрочном эффекте проведенного лечения.

Аналогичная положительная динамика была отмечена и в отношении частоты встречаемости и выраженности асцита. Так в начале исследования он был выявлен у всех пациенток основной группы, кроме одной, что составило 98,8 %. При этом на момент проведения второго сеанса ВАХД была отмечена полная резорбция асцита у 59 пациенток (81,9 %). Этот тренд отмечался на протяжении всего трека исследования и сохранялся после завершения терапии (на момент проведения контрольной диагностической лапароскопии синдром асцита не зарегистрирован ни в одном случае). Данный эффект

является клинически значимым, поскольку приводит к существенному улучшению общего состояния и, как следствие, значительно улучшает переносимость проводимого лечения и качество жизни пациенток.

Наши наблюдения позволяют сделать несколько выводов.

1) Проведение внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением совместно со стандартным комбинированным лечением по поводу впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом позволяет достичь к 3-му сеансу ВАХД полной клинической регрессии (PCI = 0) канцероматоза брюшины у 85,3 % пациенток, полной морфологической регрессии канцероматоза (лекарственный патоморфоз IV степени по Лавниковой) – у 73,5 % пациенток, и полной резорбции асцита – у 81,9 % пациенток.

2) При лапароскопическом контроле через 6 мес. по завершении лечения полная клиническая

регрессия отмечена в 100 % случаев, полная морфологическая регрессия – в 76,6 % случаев, синдром асцита отсутствовал у 100 % пациенток. Выявленная тенденция на наш взгляд свидетельствует о пролонгированном и стойком терапевтическом воздействии ВАХД на перитонеальный канцероматоз, сопровождающий впервые выявленный рак яичников.

3) Представляется перспективным провести сравнительную оценку основной и контрольной групп исследования с точки зрения отдаленных результатов лечения путем сопоставления длительности безрецидивного периода и общей выживаемости.

4) Полученные результаты позволяют рассматривать возможность расширения показаний к применению ВАХД в качестве метода паллиативной и симптоматической помощи у пациенток на терминальной стадии заболевания, сопровождающейся интенсивным накоплением асцита.

Список источников

1. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л., Алешикова О. И., Кузнецов И. Н. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников. Практическая онкология. 2014;15(4):186–195. EDN: TROQHL
2. Степанов И. В., Падеров Ю. М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;(5):45–53. EDN: SYCYOH
3. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, et al. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107–114.
4. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Хомяков В. М., Усков А. Д., Андреева М. А. и др. 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):41–47. <http://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>
5. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(3):254–261. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(199804/05\)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u)
6. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55.
7. Schmid BC, Oehler MK. New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas*. 2014 Feb;77(2):128–136.
8. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):991–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.014>
9. Teixeira Farinha H, Grass F, Labгаа I, Pache B, Demartines N, Hübner M. Inflammatory Response and Toxicity After Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy. *J Cancer*. 2018;9(1):13–20. <https://doi.org/10.7150/jca.21460>
10. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Cabelguenne D, Villeneuve L, Pezet D, et al. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov;43(11):2178–2183. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.010>
11. Hübner M, Teixeira Farinha H, Grass F, Wolfer A, Mathevet P, Hahnloser D, et al. Feasibility and Safety of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis: A Retrospective Cohort Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:6852749. <https://doi.org/10.1155/2017/6852749>

12. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol*. 2016 Apr 29;14:128. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0892-7>
13. Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Fristrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918777036. <https://doi.org/10.1177/1758835918777036>
14. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchiolla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020 Apr 30;8(5):102. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050102>
15. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919846402. <https://doi.org/10.1177/1758835919846402>

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой урологии с курсами онкоурологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; первый заместитель генерального директора, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592, Scopus Author ID: 6508241054

Андреева Марина Александровна – заведующая патологоанатомическим отделением, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>, Scopus Author ID: 57361832600

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог онкогинекологического отделения, ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. Балашиха, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Вклад авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста, итоговые выводы;

Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии;

Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность;

Андреева М. А. – морфологическое исследование послеоперационного материала;

Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчёт доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов;

Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчёт доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов.