



Клиническая эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при комбинированном лечении впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом и асцитом

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин^{2,3}, В. Л. Асташов¹, М. А. Андреева¹,

А. В. Туриев¹, Н. Ю. Уразовский¹

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД), дополняющей комбинированное лечение рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Пациенты и методы. В исследование были включены 175 пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом (88 – в основной группе, 87 – в контрольной). Всем пациенткам была проведена экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и химиотерапия по схеме TC (Taxol, Carboplatin). В основной группе дополнительно проводили 3 сеанса ВАХД. Оценивалась длительность безрецидивной выживаемости, индекс перитонеального канцероматоза (PCI), объем асцита и морфология брюшины.

Результаты. При втором сеансе ВАХД отмечена полная регрессия канцероматоза у 44 (52,4 %) пациенток (PCI = 0); полная резорбция асцита – у 74 (88,1 %); полный терапевтический патоморфоз – 48 (57,2 %) случаев. При третьем сеансе ВАХД полная регрессия канцероматоза отмечена в 73 (87,0 %) случаях, полная резорбция асцита – 80 (95,2 %) случаев, полный морфологический патоморфоз – 69 (82,2 %) случаев. Через 6 мес. после лечения полная регрессия канцероматоза (PCI = 0) была выявлена у 81 (96,4 %) пациентки, полная резорбция асцита – у 83 (98,8 %), полная морфологическая регрессия – у 72 (85,7 %). Преимущество основной группы по медиане безрецидивной выживаемости составило 7 мес.

Заключение. Резорбция асцита, снижение индекса PCI и лекарственный патоморфоз перитонеальных метастазов, выявленные при втором сеансе ВАХД, имели нарастающую динамику в процессе лечения и сохранялись длительно. Преимущество по медиане безрецидивной выживаемости в основной группе с нашей точки зрения обусловлено локальным воздействием ВАХД, дополнившей стандартное лечение рака яичника с перитонеальным канцероматозом.

Ключевые слова:

рак яичников, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, перитонеальный канцероматоз, индекс перитонеального канцероматоза, лекарственный патоморфоз

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Андреева М. А., Туриев А. В., Уразовский Н. Ю. Клиническая эффективность внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при комбинированном лечении впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом и асцитом. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(4): 36-45. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-3> EDN: WYABNK

Для корреспонденции: Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. Балашиха, Российская Федерация

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

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования. Исследование одобрено Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (протокол №660 от 09.04.2021.).

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: один из авторов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН А.А. Костин, является заместителем главного редактора журнала «Research'n Practical Medicine Journal». Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования независимыми экспертами. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Статья поступила в редакцию 06.10.2024; одобрена после рецензирования 25.11.2024; принята к публикации 03.12.2024.

Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy clinical efficacy in the combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis and ascites

A. S. Dzasochov^{1✉}, A. A. Kostin^{2,3}, V. L. Astashov¹, M. A. Andreeva¹, A. B. Turiev¹, N. Yu. Urazovskii¹

¹ Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

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

³ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

Abstract

Purpose of the study. To study the clinical efficacy of pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC), which complements the combined treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Patients and methods. The study included 175 patients with newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis (87 in the main group, 88 in the control group). All patients underwent extirpation of the uterus with appendages, removal of the large omentum and chemotherapy according to the TC scheme (Taxol, Carboplatin). In the main group, 3 additional sessions of PIPAC were performed. The duration of relapse-free survival, PCI index, ascites volume and peritoneal morphology were evaluated.

Results. Complete regression of carcinomatosis was noted in the second session of PIPAC, in 44 (52.4 %) patients (PCI = 0); complete resorption of ascites – in 74 (88.1 %); complete therapeutic pathomorphosis – in 48 (57.2 %) cases. Complete regression of carcinomatosis was noted in the third session of PIPAC in 73 cases (87.0 %), complete resorption of ascites in 80 cases (95.2 %), complete morphological pathomorphosis in 69 cases (82.2 %). 6 months after treatment, complete regression of carcinomatosis (PCI = 0) was detected in 81 patients (96.4 %), complete resorption of ascites in 83 (98.8 %), complete morphological regression in 72 (85.7 %). The advantage of the main group in terms of median relapse-free survival was 7 months.

Conclusion. Ascites resorption, a decrease in the PCI index and drug pathomorphosis of peritoneal metastases, detected during the 2nd session of PIPAC, had an increasing dynamics during treatment and persisted for a long time. From our point of view, the advantage in median relapse-free survival in the main group is due to the local effect of PIPAC, which complemented the standard treatment of ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Keywords:

ovarian cancer, pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, peritoneal carcinomatosis index, drug pathomorphosis

For citation: Dzasochov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Andreeva M. A., Turiev A. B., Urazovskii N. Yu. Pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy clinical efficacy in the combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis and ascites. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(4): 36–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-4-3> EDN: WYABNK

For correspondence: Aleksey S. Dzasochov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study. The study was approved by the Independent Ethics Council at the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre (Protocol No. 660 dated 09.04.2021.).

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: Professor Andrey A. Kostin, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, is the Deputy Editor-in-Chief of the Journal «Research'n Practical Medicine Journal» and one of the authors of the article. The article has passed the review procedure accepted in the Journal by independent experts. The authors did not declare any other conflicts of interest.

The article was submitted 06.10.2024; approved after reviewing 25.11.2024; accepted for publication 03.12.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Международное агентство по изучению рака прогнозирует увеличение ежегодной заболеваемости раком яичников от 225 000 до 300 000–400 000 в первые выявленных случаев в ближайшие 15–20 лет (не менее 40 % прироста относительно современного уровня заболеваемости). По актуальным данным GLOBOCAN, ежегодная смертность от рака яичников составляет 200 000 случаев [1].

Улучшить прогноз при раке яичников возможно при условии полного хирургического удаления злокачественного новообразования яичников и всех его метастазов. Однако обширное поражение брюшины метастазами в большинстве случаев делает этот метод недоступным [2].

Стандартная химиотерапия, таргетная терапия, PARP-ингибиторы, ингибиторы VEGF, иммунотерапия и применение моноклональных антител не способны предотвратить рецидив заболевания [3–6]. Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ) или HIPEC (от англ. Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy), применяемая для лечения перитонеального канцероматоза, способна улучшить прогноз при полной хирургической циторедукции опухоли и ее метастазов, но не показывает высокой эффективности при наличии нерезектабельных отсевов опухоли на брюшине [7].

Поиск новых подходов к лечению перитонеального канцероматоза при раке яичников сохраняет высокую востребованность. Существует еще один вариант прямого воздействия на метастатические отсеки на брюшине. Это внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД). Первая публикация о появлении нового метода доставки цитостатиков в брюшную полость сделана в 2000 г. коллективом исследователей под руководством Raymond M. A. [8] В течение нескольких лет формировалась концепция методики, исходное название «терапевтический пневмоперитонеум» было изменено на PIPAC (от англ. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy) и началось применение ВАХД в клинической практике [9]. Нами в 2020 г. был разработан первый протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом». В качестве основы протокола исследования был принят «Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников» (патент на изобретение № 2745478).

Согласно протоколу клинического исследования стандартное комбинированное лечение впервые вы-

явленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом дополняется тремя сеансами ВАХД. В ходе каждой процедуры ВАХД производится визуальная оценка статуса брюшины с подсчетом индекса перитонеального канцероматоза, определяется объем асцитической жидкости и выполняется мультифокальная биопсия брюшины с последующим морфологическим исследованием, что позволяет не только оценить масштабы канцероматоза и верифицировать его в начале терапии, но и оценить динамику изменений метастатического процесса на брюшине в процессе лечения.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность ВАХД, дополняющей стандартное комбинированное лечение впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 175 пациенток. Основную группу составили 88 пациенток, контрольную – 87. У всех пациенток был впервые диагностированный рак яичников с перитонеальным канцероматозом, определяемым визуально и верифицированным морфологически.

В контрольной группе за время исследования зарегистрировано 83 случая рецидива и 20 летальных исходов, в основной – 66 рецидивов и 8 летальных исходов. В статистическую обработку не попали 3 случая из основной группы и 2 из контрольной. За время активной работы по протоколу две пациентки в основной группе скончались: одна пациентка от острого нарушения мозгового кровообращения через 13 мес. после диагностической лапароскопии; вторая пациентка скончалась от осложнений COVID-инфекции после первого этапа протокола. Третья пациентка основной группы была исключена из статистики в связи со сменой места жительства и отказом от дальнейшего участия в протоколе исследования после диагностической лапароскопии. В контрольной группе из протокола исключены 2 пациентки: одна пациентка в связи со смертью от острого инфаркта миокарда через 11 мес. после диагностической лапароскопии, вторая пациентка в связи с отказом от участия в протоколе исследования через 13 мес. после диагностической лапароскопии.

Всем пациенткам после лапаротомии и срочной морфологической верификации канцероматоза была произведена экстирпация матки с придатками и оментэктомия, во всех случаях циторедукция была первичная в субоптимальном объеме.

Группы исследования были сопоставлены методами статистического анализа по диагнозу, возрасту и индексу перитонеального канцероматоза (PCI).

В контрольной группе у 12 пациенток был диагностирован рак яичников St. IIIb (pT3bNOM0) стадии, у 73 женщин – рак яичников St.IIIc (pT3cNOM0) стадии. В основной группе St.IIIb (pT3bNOM0) была выявлена у 17 пациенток, у 68 – St. IIIc (pT3cNOM0). Согласно точному двустороннему критерию Барнарда фактический уровень значимости p -value отличия частот диагнозов IIIb и IIIc в группах равен 0,351, т.е. группы оказались однородными по диагнозу.

Средний возраст в контрольной группе составил 56,8 лет, в основной – 56,4 года. Для проверки однородности групп по возрасту применялся точный двусторонний критерий ранговых сумм Уилкоксона – Манна – Уитни. Фактический уровень значимости p -value этого критерия оказался равен 0,819, из чего следует, что по возрасту группы также однородны.

Этот же критерий использовался для проверки однородности групп по PCI. Среднее значение PCI в контрольной группе – 23,79, в основной группе – 23,28. Фактический двусторонний уровень значимости p -value критерия Уилкоксона – Манна – Уитни равен 0,631. Следовательно, группы однородны и по PCI.

Этапы исследования

Общая продолжительность протокола клинического исследования составила 44 нед., из которых 18 нед. было отведено на лечение, 26 нед. – на фазу активного наблюдения и с 45-й на период квалифицированного врачебного наблюдения (follow up period). Схема протокола клинического исследования представлена на рис. 1.

До рандомизации пациентки были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению рака яичников Министерства здравоохранения Российской Федерации, длительность обследования – 1 нед. [2]. Далее проводилась лапаротомия. При визуальном выявлении перитонеального канцероматоза сразу после лапаротомии и ревизии органов брюшной полости производилось срочное гистологическое исследование 4 биоптатов брюшины, при морфологической верификации канцероматоза выполнялась цифровая рандомизация пациенток на сайте <https://www.random.org/> (значение «0» соответствовало распределению в контрольную группу, а «1» – в основную).

С момента рандомизации наступал 1-й этап протокола исследования, продолжавшийся со 2-й по 8-ю неделю. На 1-м этапе в обеих группах после рандомизации выполнялась операция в объеме экстирпации матки с придатками с оментэктомией, при этом хирургический этап в контрольной группе завершался, а в основной группе проводился первый сеанс ВАХД (цисплатин 10,5 мг/м², доксорубицин 2,1 мг/м² на фоне карбоксиперitoneума 12 мм рт. ст.). Далее в обе-

их группах проводилось 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–7), первый из которых проводился через 7 дней после операции, а второй – через 21 день после первого.

Второй этап в обеих группах длился с 9-й по 14-ю недели и включал в себя проведение 3-го и 4-го курса ПХТ по схеме ТС (паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин AUC 5–7) с интервалом 21 день (3 нед. между ними), а также проведение этапного обследования перед 4-м курсом ПХТ по рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [2]. Отличие основной группы от контрольной на этом этапе заключалось в проведении 2-го сеанса ВАХД (цисплатин 10,5 мг/м², доксорубицин 2,1 мг/м² на фоне карбоксиперitoneума 12 мм рт. ст.) за 1–2 дня до 3-го курса системной ПХТ. Следует подчеркнуть, что процедура ВАХД всегда сопровождалась оценкой PCI и мультифокальной биопсией брюшины.

С 15-й по 18-ю неделю проходил 3-й этап исследования, во время которого в обеих группах были проведены 5-й и 6-й курсы ПХТ по схеме ТС и этапное обследование. В основной группе лечение было дополнено проведением 3-го сеанса ВАХД за 1–2 дня до 5-го курса системной ПХТ.

Четвертый этап проходил с 43-й по 44-ю неделю и включал этапное обследование в обеих группах, дополненное диагностической лапароскопией с мультифокальной биопсией брюшины в основной группе исследования.

Критериями клинической эффективности ВАХД были длительность безрецидивного периода, динамические изменения PCI, объема асцитической жидкости и степени лекарственного патоморфоза метастазов на брюшине в основной группе, косвенная оценка локальной эффективности в контрольной группе была проведена по КТ-сканированию при помощи RECIST критерия и наличию асцита.

Статистический анализ

Имеющиеся данные были объединены в один Excel-файл data 12.02.2024.xls. Для каждого случая временные интервалы от начала наблюдения t_0 до наступления события (рецидива или смерти) t_1 переведены в месяцы по встроенной Excel-формуле:

$$m = \text{ОКРУГЛ}((t_1 - t_0) / 30,5; 0).$$

Для анализа полученных данных использована двухфакторная модель непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Выявления значимого различия между показателями на этапах исследования проведено при помощи рангового критерия Пейджа для упорядоченной альтернативы.

В результате было показано, что выявленная положительная динамика показателей внутри групп за весь период исследования является статистически значимой ($p < 0,0001$). Проведен дополнительный анализ с аналогичным результатом с применением алгоритма, основанного на тесте ранговых сумм Фридмана.

Чтобы сравнить группы по безрецидивной выживаемости на первом этапе математического анализа для оценки функций риска в каждой из групп был применен метод Каплана – Мейера. Для вычисления

оценок риска использована функция `survfit` из пакета `survival` языка программирования R. Для вычисления асимптотических границ доверительной полосы использовалось log-log-преобразование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безрецидивная выживаемость

При сравнении группы по безрецидивной выживаемости было выявлено преимущество основной группы перед контрольной. На рис. 2 представлены

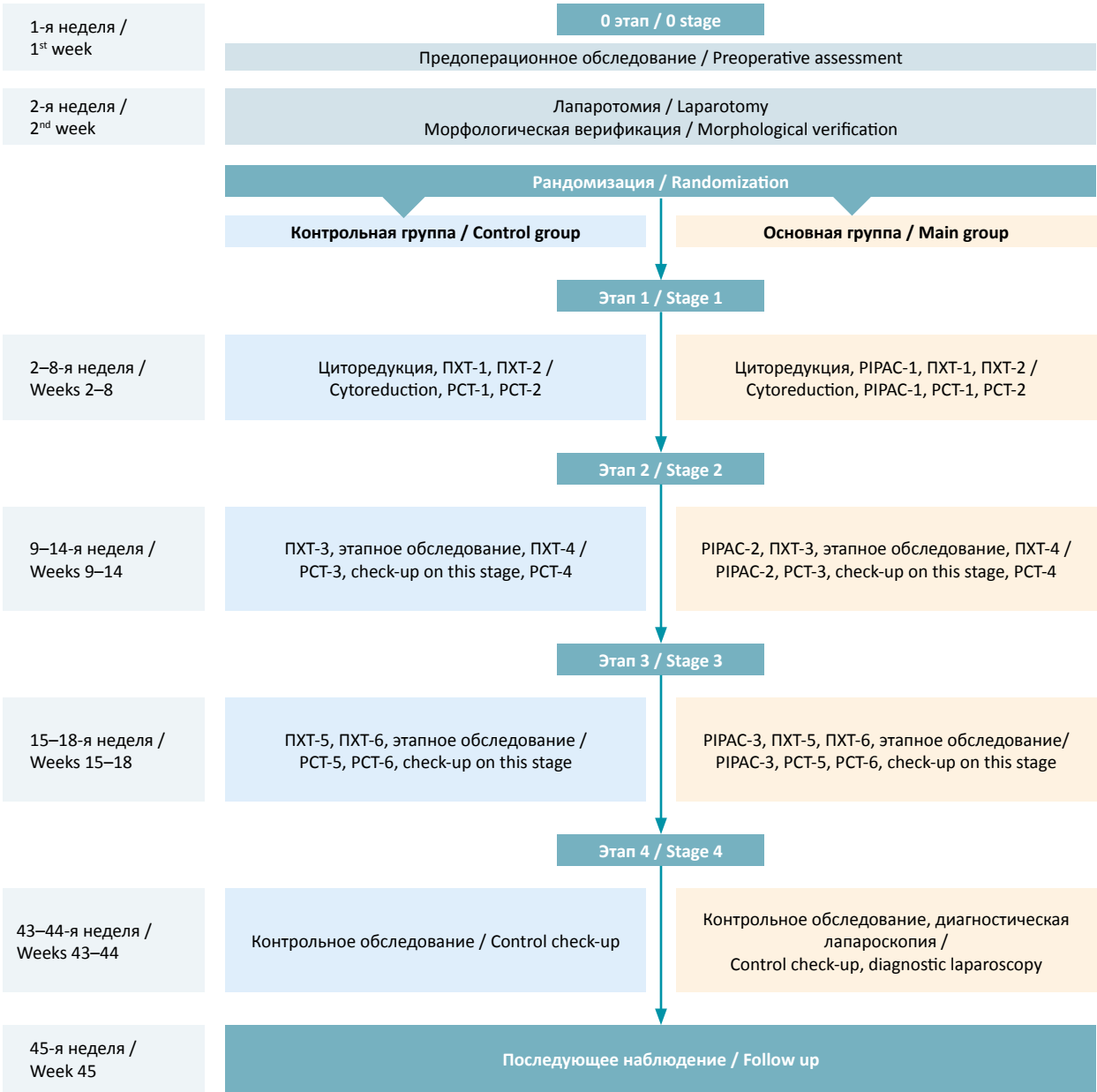


Рис. 1 Схема протокола исследования

Fig. 1. The scheme of the research protocol

кривые Каплан – Майера, характеризующие безрецидивную выживаемость в группах исследования.

Расположение кривой основной группы над контрольной наглядно демонстрирует, что время жизни без рецидива в основной группе выше, чем в контрольной. Из отчета функции survfit: для медианы безрецидивной выживаемости в контрольной группе оценка MED = 12 мес. и 95 %-й доверительный интервал (ДИ) (12–14 мес.). В основной группе оценка MED = 19 мес. и 95 %-й ДИ (16 и 21 мес.). Таким образом, в основной группе медианная безрецидивная выживаемость на 7 мес. больше, чем в контрольной группе.

Индекс PCI

Динамика изменений PCI основной группы представлена на рис. 3.

В первый раз PCI регистрировался при включении пациенток в исследование. Согласно протоколу канцероматоз был критерием включения в исследование, т.е. случаев с PCI = 0 на этом этапе не было. В основной группе канцероматоз брюшины от 1 до 10 баллов был выявлен у 5 (5,9 %) пациенток, 11–20 баллов – у 28 (33,0 %), 21–30 баллов – у 29 (34,1 %), 31–39 баллов – у 23 (27,0 %). В контрольной группе распределение было следующим: 1–10 баллов – у 7 (8,1 %) пациенток, 11–20 баллов – у 27 (31,0 %), 21–30 баллов – у 32 (36,8 %), 31–39 баллов – у 21 (24,1 %). Среднее значение PCI в основной группе – 23,28, в контрольной группе – 23,79.

Видеоэндоскопическая ревизия брюшины при второй процедуре ВАХД продемонстрировала улучшение статуса брюшины на фоне проводимого лече-

ния. В основной группе у 44 (52,4 %) пациенток канцероматоз регрессировал полностью (значение PCI было 0 баллов). от 1 до 10 баллов PCI выявлено в 39 (46,4 %) наблюдениях, от 10 до 20 баллов – у 1 (1,2 %) пациентки, PCI в диапазоне значений 21–30 и 30–39 зарегистрированы не были (0 случаев). Таким образом, полная регрессия перитонеального канцероматоза при проведении ВАХД-2 была выявлена более чем у половины обследованных.

При проведении ВАХД-3 установлено, что регрессия канцероматоза продолжилась. Нами не было зарегистрировано ни одного случая, в котором PCI превышал бы 11 баллов. Наличие метастатического процесса на брюшине от 1 до 10 баллов отмечено у 11 (13,0 %) женщин, полная регрессия метастазов на брюшине состоялась в 73 (87,0 %) случаях.

Диагностическая лапароскопия через 6 мес. после лечения позволила установить, что тенденция к увеличению случаев с полной регрессией носит пролонгированный характер: PCI в диапазоне 1–10 баллов были отмечены у 3 (3,6 %) человек, при этом полная регрессия метастазов на брюшине состоялась уже у 81 (96,4 %) пациентки.

В контрольной группе согласно протоколу исследования оценка статуса брюшины проводилась через 6 мес. после окончания лечения при помощи компьютерной томографии (КТ), Инструментом оценки были RECIST 1.1 критерий и наличие асцитической жидкости [10]. Оценивался общий ответ в категориях: CR (полная регрессия), PR (частичный ответ), SD (стабилизация заболевания), NE (оценка невозможна), PD (прогрессирование заболевания); наличие асцита –

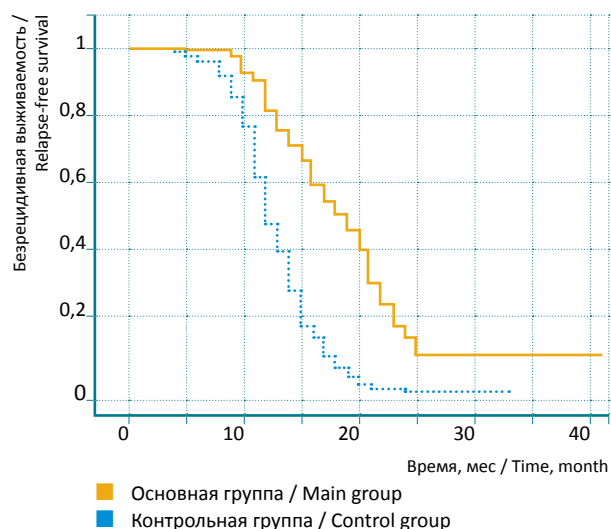


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в контрольной и основной группах

Fig. 2. Relapse-free survival in the control and main groups

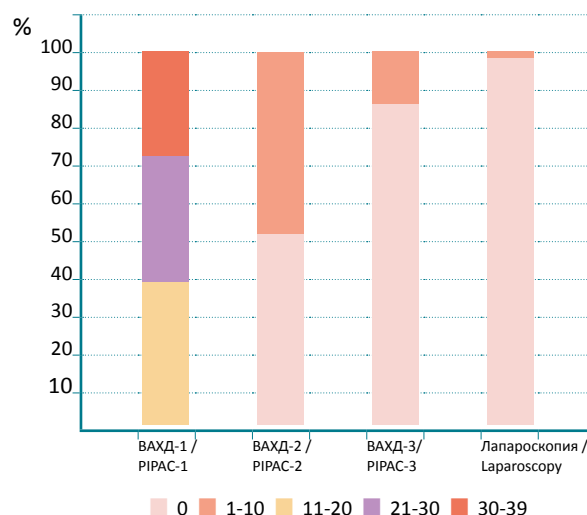


Рис. 3. Динамика индекса PCI

Fig. 3. PCI index dynamics

1, отсутствие – 0. После окончания лечения полная регрессия канцероматоза (CR) была констатирована по данным КТ-сканирования у 35 (40,6 %) пациенток, частичная регрессия (PR) – у 43 (50,0 %) пациенток, стабилизация заболевания – у 4 (4,7 %) пациенток, прогрессирование заболевания – у 4 (4,7 %) пациенток.

Следует отметить, что в основной группе не было выявлено случаев прогрессирования заболевания через 6 мес. после окончания лечения, тогда как в контрольной группе таких случаев было 4. Помимо этого частота встречаемости полной регрессии канцероматоза брюшины через 6 мес. составила в основной группе 96,4 %, а в контрольной 40,6 %.

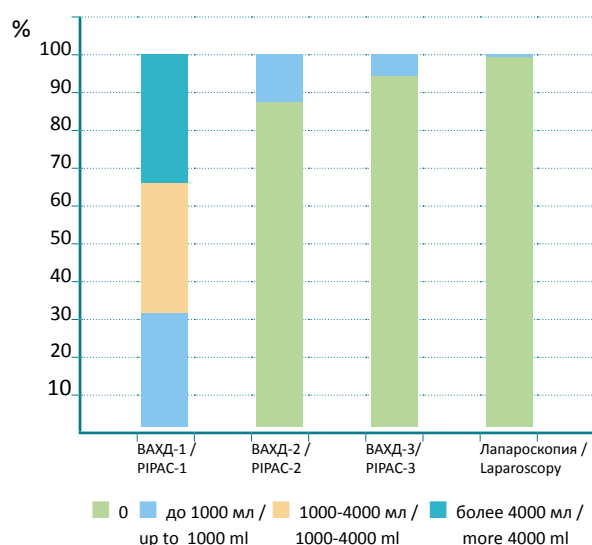


Рис. 4. Динамика объема асцитической жидкости

Fig. 4. Dynamics of ascitic fluid volume

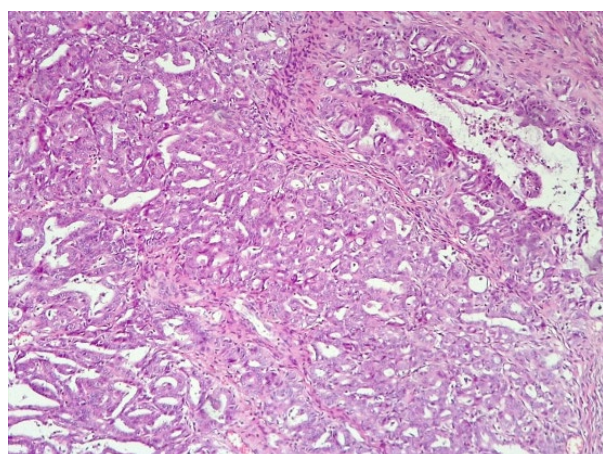


Рис. 5. Метастаз брюшины (исходный статус). Ув. $\times 100$.

Fig. 5. Peritoneal metastasis (initial status). Magnification $\times 100$.

Перитонеальный экссудат

Поражение брюшины метастазами при раке яичников почти всегда сопровождается возникновением асцита и сопутствующим этому явлению значительному снижению качества жизни больных. Динамические изменения объема асцитической жидкости в нашем исследовании приведены на рис. 4.

Обращает на себя внимание тот факт, что на момент начала лечения (ВАХД-1) асцит не был выявлен лишь у 1 (1,2 %) пациентки, до 1000 мл асцитической жидкости было выявлено у 26 (30,9 %) пациенток, от 1000 до 4000 мл – у 28 (33,4 %), более 4000 мл – у 29 (34,5 %). Во всех случаях в перитонеальном экссудате при цитологическом исследовании были выявлены клетки аденокарциномы.

Значимая динамика была отмечена уже при 2-м сеансе ВАХД: у 74 (88,1 %) пациенток асцит к этому моменту полностью резорбировался, у 10 (11,9 %) женщин объем асцитической жидкости не превышал 1000 мл, при цитологическом исследовании экссудата атипических клеточных структур выявлено не было.

На завершающем этапе лечения при 3-м сеансе ВАХД в 80 случаях асцита выявлено не было, то есть частота полной резорбции асцита составила 95,2 %. В 4 (4,8 %) случаях отмечено наличие перитонеального экссудата в объеме не более 200 мл, при цитологическом исследовании которого клеток злокачественной опухоли выявлено не было.

При проведении диагностической лапароскопии в 1 (1,2 %) случае установлено наличие 50 мл перитонеального экссудата, при цитологическом исследовании которого атипических клеточных структур выявлено не было. У остальных 83 (98,8 %) человек асцитической жидкости не было.

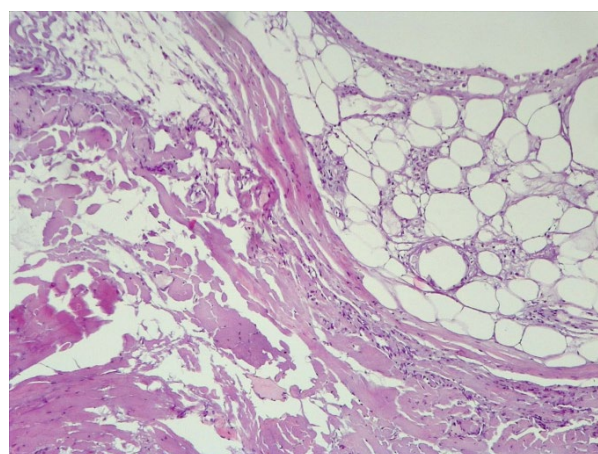


Рис. 6. Брюшина при диагностической лапароскопии (полная регрессия). Ув. $\times 100$.

Fig. 6. Peritoneum during diagnostic laparoscopy (complete regression). Magnification $\times 100$.

В контрольной группе исследования при проведении КТ-сканирования через 6 мес. после лечения наличие асцита зарегистрировано в 10 (11,6 %) случаях.

Лекарственный патоморфоз

Согласно протоколу материалом для исследования лекарственного патоморфоза метастазов рака яичников были фрагменты брюшины, полученные при включении пациенток в исследование (1-й сеанс ВАХД), а также при 2-м, 3-м сеансе ВАХД и при диагностической лапароскопии через 6 мес. после окончания лечения. Морфологическая оценка лекарственного патоморфоза брюшины проводилась по Лавниковой: I степень – более 50 % опухолевой паренхимы сохранено; II степень – 20–50 % опухолевой паренхимы; III степень – до 20 % сохраненной паренхимы опухоли; IV степень – полное отсутствие атипических клеточных структур [2].

Весь послеоперационный материал, полученный при исследовании, был проведен по схеме стандартной спиртовой проводки, залит парафином, порезан на ротационном микротоме THERMO scientific MICROM HM 355S, окрашен гематоксилин-эозином. Изготовленные микропрепараты были просмотрены в микроскопе LEICA DM 2000 с использованием 100-кратного увеличения, для фотосъемки была использована камера LEICA ICC 50E.

На рис. 5 представлена микрофотография исходного статуса брюшины с метастазами одной из пациенток на момент включения в исследование. Фрагмент брюшины представлен разрастанием серозной аденокарциномы High Grade. Злокачественные железистые структуры занимают более 90 % исследованного фрагмента ткани, клетки опухоли пышные, не имеют дистрофических изменений.

Гистологически верифицированный перитонеальный канцероматоз был критерием включения в исследование, поэтому у всех 84 (100 %) человек имелась подобная морфологическая картина.

Гистологическое исследование фрагментов брюшины, полученных при диагностической лапароскопии перед началом 2-го сеанса ВАХД показало, что терапевтический патоморфоз метастазов имеется у всех пациенток: в 4 (4,7 %) случаях I степени, в 13 (15,5 %) – II степени, в 19 (22,6 %) III степени и в 48 (57,2 %) – IV степени (полная морфологическая регрессия).

Морфологический контроль состояния брюшины при 3-м сеансе позволил установить, что полная регрессия произошла у 69 (82,2 %) пациенток (IV степень по Лавниковой), в 10 (11,9 %) случаях отмечен патоморфоз III степени, в 3 (3,6 %) случаях – II степени и в 2 (2,3 %) – I степени.

При лапароскопическом контроле состояния брюшины через 6 мес. после окончания лечения удалось выяснить, что тенденция к морфологической регрессии имеет пролонгированный эффект: патоморфоз I степени зарегистрирован 1 (1,2 %) раз, патоморфоз II степени также встретился однократно (1,2 %), у 10 (11,9 %) человек был патоморфоз III степени и у 72 (85,7 %) пациенток была полная морфологическая регрессия метастазов (IV степень патоморфоза).

Гистологическая картина, выявленная через 6 мес. после проведенного лечения у 85,7 % пациенток при контрольной лапароскопии, существенно отличалась от исходного статуса. На рис. 6 приведен пример полной морфологической регрессии: в ткани брюшины отсутствуют атипические железистые структуры, определяются лишь поля макрофагов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность ВАХД имела нарастающий по мере лечения характер и сохранялась после его завершения. Локальное воздействие ВАХД на канцероматоз при раке яичников проявилось уменьшением количества метастазов на брюшине, резорбцией асцита, выраженным морфологическим ответом на лечение. В нашем исследовании ВАХД позволила повысить клиническую эффективность стандартного лечения рака яичников с перитонеальным канцероматозом за счет прямого воздействия на перитонеальные метастазы и увеличить безрецидивный период пациенток основной группы.

Таким образом, локальный эффект ВАХД позволяет улучшить прогноз при лечении местнораспространенных форм рака яичников, при которых неблагоприятным предиктором является перитонеальный канцероматоз. С точки зрения авторов представляется перспективным исследование клинической эффективности ВАХД в пролонгированном режиме (увеличение количества сеансов) при лечении впервые выявленного рака яичников с канцероматозом брюшины, а также при лечении рецидивов рака яичников.

Список источников

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

2. Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины. Клинические рекомендации. М., 2020. Доступно по: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/547.pdf> Дата обращения: 29.11.2024
3. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Kimio U, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 20;39(33):3671–3681. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00334>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1842–1855. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00306>
5. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1275–1289. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00342-9)
6. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1034–1046. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00216-3)
7. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
8. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
9. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
10. Гомболевский В. А., Лайпан А. Ш., Шапиев А. Н., Владимировский А. В., Морозов С. П. Применение критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (RECIST 1.1). М., 2018, 15с.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 71:209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer. Clinical recommendations. Moscow, 2020. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/547.pdf> Accessed: 29.11.2024
3. Hamanishi J, Takeshima N, Katsumata N, Kimio U, Kimura T, Takeuchi S, et al. Nivolumab Versus Gemcitabine or Pegylated Liposomal Doxorubicin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: Open-Label, Randomized Trial in Japan (NINJA). *J Clin Oncol*. 2021 Nov 20;39(33):3671–3681. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00334>
4. Moore KN, Bookman M, Sehouli J, Miller A, Anderson C, Scambia G, et al. Atezolizumab, bevacizumab, and chemotherapy for newly diagnosed stage III or IV ovarian cancer: placebo-controlled randomized phase III trial (IMagyn050/GOG 3015/ ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1842–1855. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00306>
5. Monk BJ, Colombo N, Oza AM, Fujiwara K, Birrer MJ, Randall L, et al. Chemotherapy with or without avelumab followed by avelumab maintenance versus chemotherapy alone in patients with previously untreated epithelial ovarian cancer (JAVELIN ovarian 100): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1275–1289. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00342-9)
6. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit R, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-resistant or platinum-refractory ovarian cancer (JAVELIN ovarian 200): an open-label, three-arm, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1034–1046. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00216-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00216-3)
7. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and primary or interval cytoreductive surgery in ovarian cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
8. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
9. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
10. Gombolevsky VA, Vaypan AS, Shapiev AN, Vladimirovsky AV, Morozov SP. Application of criteria for the response of solid tumors to chemotherapeutic treatment (RECIST 1.1). Moscow, 2018, 15 p.

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г. о. 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 РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

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

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

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Уразовский Николай Юрьевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2330-1071>

Information about authors:

Aleksey S. Dzasochov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Andrey A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Research, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course in Oncourology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, AuthorID: 610061

Marina A. Andreeva – Head of the Pathology Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-7655>

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

Nikolai Yu. Urazovskii – Deputy Chief Medical Officer, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2330-1071>

Участие 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; Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии; Астахов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность; Андреева М. А. – морфологические исследования, фотографирование микро-препаратов; Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка инжектора для инфузии химиопрепаратов; Уразовский Н. Ю. – организационно-административная деятельность, нормативно-правовые аспекты работы. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.

Contribution of the authors:

Dzasochov A. S. – development of the research concept, implementation of the surgical stage of the study, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions; Kostin A. A. – the idea of research, scientific guidance, research concept, methodology development; Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities; Andreeva M. A. – morphological studies, taking pictures of the micro-specimens; Turiev A. V. – data collection, surgical assistance, calculation of cytostatic doses, adjustment of the injector for insufflation of chemotherapy drugs; Urazovskii N. Yu. – organizational and administrative activities, regulatory and legal aspects of the work. All authors made equivalent contributions to the preparation of the article and approved the final version for publication.