



ПЕРСПЕКТИВЫ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин², В. Л. Асташов¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹

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

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

✉ apprentice@list.ru

Резюме

Актуальность проблемы повышения эффективности стандартного лечения рака яичников определяют следующие характеристики заболевания: высокая одногодичная летальность, высокая частота рецидивов и неудовлетворительные результаты их лечения. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников встречается в 65–70 % случаев. Стандартным современным подходом к лечению рака яичников является комбинация хирургического лечения и системной интравенозной химиотерапии. При этом более 70 % случаев рака яичников впервые диагностируются на III–IV стадиях. Однако несмотря на успехи в сфере хирургии и лекарственного лечения пятилетняя выживаемость составляет не более 24 % при III-й и 4,6 % при IV-й стадии заболевания. Одним из рубежей резистентности рака яичников к терапии является перитонеальный канцероматоз. Его устойчивость к терапии обусловлена низкой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине почти до нуля. С целью увеличения биодоступности применяются различные формы внутрибрюшной химиотерапии. Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) обладает рядом преимуществ перед иными методами внутрибрюшного противоопухолевого лечения. К этим преимуществам относится равномерное распределение цитостатиков по брюшине, отсутствие проникновения цитостатиков за пределы брюшины, что позволяет сочетать ВАХД с системной химиотерапией, малая травматичность и хорошая переносимость процедуры. В клиническую практику ВАХД была имплементирована в 2011 г., и с этого момента получила широкое применение в ряде зарубежных и отечественных клиник. Проведенные исследования подтверждают безопасность методики и ее эффективность в отношении канцероматоза брюшины. Данные многоцентровых исследований и анализ данных доступной литературы, а также успешный собственный опыт применения ВАХД создают предпосылки для исследования эффективности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в отношении перитонеального канцероматоза при раке яичников.

Ключевые слова:

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

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д. Перспективы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 100–110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-9> EDN: AWWSZL

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

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 19.12.2022; одобрена после рецензирования 06.02.2023; принята к публикации 27.03.2023

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

PERSPECTIVES OF PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY IN TERMS OF PRIMARY OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS TREATMENT

A. S. Dzasokhov^{1✉}, A. A. Kostin², V. L. Astashov¹, A. V. Turiev¹, A. D. Uskov¹

1. Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

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

✉ apprentice@list.ru

Abstract

The relevance of the problem of increasing the effectiveness of standard treatment of ovarian cancer is determined by the following characteristics of the disease: high one-year mortality, high recurrence rate and unsatisfactory results of their treatment. Peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer occurs in 65–70 % of cases. The standard modern approach to the treatment of ovarian cancer is a combination of surgical treatment and systemic intravenous chemotherapy. At the same time, more than 70 % of ovarian cancer cases are first diagnosed at stages III–IV. However, despite the successes in the field of surgery and drug treatment, the five-year survival rate is no more than 24 % at the III and 4.6 % at the IV stage of the disease. One of the frontiers of ovarian cancer resistance to therapy is peritoneal carcinomatosis. Its resistance to therapy is due to the low bioavailability of cytostatics in metastases on the peritoneum to almost zero. In order to increase bioavailability, various forms of intra-abdominal chemotherapy are used. The technique of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) has a number of advantages over other methods of intra-abdominal antitumor treatment. These advantages include the uniform distribution of cytostatics over the peritoneum, the absence of penetration of cytostatics beyond the peritoneum, which allows PIPAC to be combined with systemic chemotherapy, low trauma and good tolerability of the procedure. PIPAC was implemented into clinical practice in 2011, and since then has been widely used in a number of foreign and domestic clinics. The conducted studies confirm the safety of the technique and its effectiveness against peritoneal carcinomatosis. The data of multicenter studies and the analysis of available literature data, as well as the successful own experience of PIPAC use create prerequisites for investigating the effectiveness of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure in relation to peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer.

Keywords:

ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, drug pathomorphosis, intraperitoneal chemotherapy, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, Peritoneal Cancer Index (PCI)

For citation: Dzasokhov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Turiev A. V., Uskov A. D. Perspectives of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in terms of primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 100–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-9> EDN: AWWSZL

For correspondence: Aleksei S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
Address: Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region 143900, Russian Federation
E-mail: apprentice@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 19.12.2022; approved after reviewing 06.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников представляет собой одну из актуальнейших проблем онкогинекологии. В Российской Федерации в 2021 г. выявлено 11 584 новых случаев рака яичников [1]. Динамика заболеваемости незначительная: в период с 2013 по 2021 гг. произошло увеличение с 17 до 18 случаев на 100 тысяч населения. Удельный вес рака яичников в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) среди женщин превышает 5,5 % [1]. По данным доступной отечественной и зарубежной литературы у 65–70 % больных заболевание выявляется на III–IV стадии, что обусловлено отсутствием патогномичной симптоматики и латентным течением рака яичников на ранних стадиях [1–4]. По данным отечественных авторов в 2021 г. радикальное хирургическое лечение рака яичников оказалось возможным менее, чем в половине выявленных случаев – 48,8 % [1].

По общемировым данным, рак яичников ежегодно впервые выявляется более чем у 295 000 женщин, что составляет 6,6 % от всех форм ЗНО у женщин; ежегодная смертность от рака яичников в мире превышает 184 000 случаев (3,9 % в структуре онкологической смертности женщин, занимая соответственно 5-е место в структуре) [5]. В структуре заболеваемости ЗНО у женщин в возрасте после 40 лет, начиная с 2019 г., рак яичников занимает 2-е место по частоте встречаемости после рака молочной железы. При этом данная нозология занимает 5-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин [6, 7]. Западные авторы отмечают крайне низкую эффективность проводимых скрининговых мероприятий. Так, частота первичной выявляемости рака яичников поздних стадий может достигать 70 % [7]. В США ежегодно регистрируется 22 тыс. новых случаев рака яичников и 14 тыс. смертей от данной нозологии. Частота встречаемости рака яичников по зарубежным источникам литературы составляет 11,3 на 100 тыс. населения, а наиболее подвержены заболеванию женщины в возрасте от 50 до 70 лет [7].

Классификация и стадирование

В настоящее время общепринятой гистологической классификацией на территории России является Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г.) [8], в рамках которой выделяются следующие морфологические типы злокачественных новообразований яичников:

1. Серозная карцинома:
 - 1.1. Низкой степени злокачественности;
 - 1.2. Высокой степени злокачественности;
2. Эндометриоидная карцинома;
3. Муцинозная карцинома;

4. Светлоклеточная карцинома;
5. Злокачественная опухоль Бреннера;
6. Серозно-муцинозная карцинома;
7. Недифференцированная карцинома;
8. Смешанная эпителиальная карцинома.

В настоящее время стадирование опухолевого процесса производится на основании двух классификаций:

- Классификация FIGO (МФГА) (2014);
- TNM (8-е издание, 2017) [8].

Диагностика

Диагностика рака яичников представляет собой комплекс диагностических мероприятий: лабораторных, клинических и инструментальных. Одним из основных методов лабораторной диагностики первичного и рецидивного рака яичников является определение уровня антигена аденогенного рака СА 125 в крови, точность этого метода достигает 80 % [9]. Маркер обладает низкой специфичностью, что не позволяет использовать его в качестве скринингового теста [7]. Более высокой специфичностью в отношении злокачественных новообразований яичника обладает белок эпидидимиса человека-4 (англ. HE4). Комбинация из двух ранее описанных маркеров обладает предиктивной ценностью 91–96 % [10]. Дальнейшее повышение эффективности биохимических методов диагностики может быть достигнуто путем применения индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Алгоритм расчета риска возникновения злокачественных новообразований яичников), который является расчетным параметром, основанным на уровнях вышеозначенных маркеров, измеренных на фоне постменопаузы (отсутствия менструации на протяжении 6 и более месяцев). Чувствительность индекса ROMA составляет 90 %, специфичность – 91 %, положительная прогностическая ценность – 90 %, отрицательная прогностическая ценность – 93 % [10, 11]. Для муцинозной формы рака яичников диагностической ценностью также обладают маркеры СА 19–9 и раковый эмбриональный антиген (РЭА), положительная прогностическая ценность которых идентична и составляет 40,9 % [13].

При немучинозном инвазивном раке яичников проводится молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации в генах BRCA-1 (breast cancer type-1) и BRCA-2 (breast cancer type-2) для подбора более эффективной схемы лечения. По данным литературы, частота встречаемости мутации в указанной группе пациентов составляет порядка 15 % [14].

Основным инструментальным методом диагностики рака яичников является МРТ органов малого таза. По данным системного обзора чувствительность метода варьируется от 83 до 99 % (в среднем 94 %),

специфичность – от 88 до 100 % (в среднем 98 %). Оптимальным методом диагностики при подозрении на наличие отдаленных метастазов является ПЭТ-КТ [15, 16].

Стандартное лечение рака яичников включает выполнение циторедуктивного хирургического вмешательства в сочетании с системной химиотерапией, в том числе и при наличии канцероматоза брюшины [8]. Доказано наличие корреляции эффективности проводимого комбинированного лечения с объемом циторедукции: максимального противоопухолевого эффекта возможно достичь только при выполнении полной циторедукции на хирургическом этапе лечения [8, 17]. Однако существует большая группа пациентов, которым выполнить оптимальную циторедукцию невозможно из-за масштабного канцероматоза брюшины, вследствие чего прогноз в этой группе крайне неблагоприятный [6].

Подход к лечению рака яичников IIIC–IV стадии является методологически сходным в РФ и в зарубежных клиниках. Общепринятым является комбинированное лечение с максимально возможным объемом циторедуктивного вмешательства на первом этапе и последующей адъювантной полихимиотерапией на базе препаратов платины [15, 18–20].

Низкая эффективность системной цитостатической терапии при перитонеальном канцероматозе обусловлена малой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине. Это стало отправной точкой для создания различных методик локального (внутрибрюшного) введения химиопрепаратов [21].

Наиболее обсуждаемой методикой локального лечения перитонеального канцероматоза долгое время была гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ или HIPAC) [21, 22]. Данная методика была одним из первых случаев использования синергического эффекта комбинации двух противоопухолевых подходов: гипертермии и цитостатической терапии. При таком сочетании каждый из методов помимо своего прямого воздействия на опухолевую ткань, также оказывает опосредованный эффект, повышая эффективность другого агента. Синергический эффект в данном случае обусловлен более интенсивным поступлением цитостатика в опухолевые клетки за счет повышения проницаемости их мембран и интенсификации трансмембранного молекулярного транспорта. Помимо этого, гипертермия может оказывать непосредственное воздействие на метаболизм клеток, а также влиять на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, повышая их цитотоксическую активность [23]. К тому же гипертермия напрямую повышает химическую активность лекарственного препарата и снижает репаративную функцию клеток [24].

Несмотря на ранее полученные многообещающие результаты, последние крупные рандомизированные исследования смогли доказать эффективность ГИВХ лишь для узкой группы пациентов, которым удастся выполнить полноценную интервальную циторедукцию с предшествующей неoadъювантной системной химиотерапией [23]. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений, ГИВХ так и не стала широкодоступной методикой, распространенной в рутинной клинической практике [24]. Изучение доступной литературы демонстрирует неоднозначное отношение исследователей к ГИВХ как одному из этапов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников. Так позитивные данные об эффективности методики сопровождаются негативными свидетельствами в отношении ограниченности показаний к применению, неудовлетворительной переносимости и профиля послеоперационных осложнений, к тому же максимальная глубина проникновения препаратов в ткани опухоли при ГИВХ не превышает 3–5 мм [25, 26]. Существующие противоречия оставляют вопрос о внесении ГИВХ в перечень рекомендаций для рутинной клинической практики открытым [17, 19]. Именно это обуславливает необходимость выполнения массивной циторедукции в рамках хирургического этапа лечения [27].

Помимо фармакокинетических ограничений гипертермический вариант внутрибрюшной химиотерапии имеет ряд недостатков, ограничивающих его широкое применение: высокая стоимость оборудования и расходных материалов, существенное удлинение операции, повышение частоты послеоперационных осложнений, локальная и системная цитостатическая токсичность, а также потенциальный риск для персонала [26, 28].

Все эти ограничения внутрибрюшного применения химиопрепаратов давно и хорошо изучены специалистами, поэтому с конца XX века предпринимались попытки использования других физических факторов для модификации данного метода лечения.

Немецкими онкологами был разработан новый вариант внутрибрюшного введения химиопрепаратов – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД или PIPAC (англ. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy)), представляющий собой введение раствора цитостатиков в закрытую брюшную полость в форме мелкодисперсного аэрозоля в условиях карбоксиперитонеума.

Первое упоминание о данной методике датируется 2000 г., когда Raymond M. A. с соавторами опубликовали результаты лабораторного исследования, в котором впервые прозвучал термин «терапевтический

пневмоперитонеум» в отношении нового способа доставки препаратов в брюшную полость [28].

В рамках эксперимента было показано, что краситель, введенный посредством терапевтического пневмоперитонеума, равномерно распределился по всей поверхности брюшины [29, 30].

Позднее было проведено лабораторное исследование *ex vivo*, направленное на оценку глубины проникновения лекарственного препарата в узлы опухолевой ткани. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что терапевтический пневмоперитонеум является эффективным способом доставки лекарственного препарата, обеспечивающим равномерность распределения и повышенную биодоступность действующего вещества [31, 32].

В 2012–2013 гг. была сформулирована концепция самой методики ВАХД [31, 32].

В 2013 г. в рамках исследования 0 фазы изучался профиль токсикологических осложнений ВАХД.

Авторами в ходе исследования не было зарегистрировано никаких клинических признаков цитолиза или существенных отклонений ни в ферментативной, ни в синтетической функции печени, за исключением значимого повышения уровня гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) с пиком на 4-е сутки послеоперационного периода. Признаков нарушения функции выведения также зарегистрировано не было. Несмотря на повторяющийся характер выполнения сеансов ВАХД признаков кумулятивной токсичности также выявлено не было. Таким образом данный способ введения препаратов характеризуется наименьшей системной токсичностью среди всех прочих [33].

Первое исследование безопасности для персонала во время ВАХД было проведено в 2013 г. В стандартных условиях операционной были выполнены две последовательные процедуры ВАХД, в перерыве между которыми, операционная была обработана в соответствии со стандартами клиники. Забор образцов производился из трех зон: с поверхности целлюлозного фильтра ламинарной вентиляции, из рабочих зон оперирующей бригады и анестезиолога. Образцы исследовались в профильной аккредитованной лаборатории. Ни в одном из образцов цитостатиков не было обнаружено. ВАХД была признана безопасной методикой для проводящего ее медицинского персонала при условии выполнения всех мер предосторожности [34].

Первые данные об эффективности ВАХД были опубликованы в 2014 г. специалистами центра, где была разработана данная методика: методика показала себя как безопасная и легко переносимая, а предварительные данные о ее эффективности были весьма многообещающими и перспективными [35, 36].

В 2015 г. было проведено мультицентровой комплексный методологический и технический анализ безопасности и эффективности ВАХД в группе больных раком яичников, фаллопиевых труб и брюшины, резистентных к системной химиотерапии [37].

Основным оцениваемым параметром был объективный гистологический ответ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) версии 1.1 в конце курса лечения. Гистологическая оценка производилась по собственной шкале клиники с 4 градациями: все опухолевые клетки жизнеспособны, слабовыраженная регрессия, выраженная регрессия, отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток. Оценка профиля нежелательных явлений производилась по шкале СТCAE версии 4.0.

Всего в исследование было включено 64 пациентки, из них 11 были исключены из-за невозможности выполнить лапароскопический доступ в брюшную полость. Девяти и десяти пациентам было проведено по 2 и 1 сеансу ВАХД, соответственно. Курс лечения был прерван из-за прогрессирования основного заболевания. Нарушение протокола исследования было зарегистрировано у 1 пациентки, которая перед включением в исследование получила всего одну линию системной химиотерапии.

В результате объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 33 (62,2 %) из 53 пациенток. У остальных 20 (37,8 %) – стабилизация заболевания. Гистологически верифицированный лечебный патоморфоз при первом скрининге был выявлен у 33 (62,2 %) из 53 пациенток, при втором – у 26 (76,4 %) из 34. Улучшение показателя PCI (перитонеальный канцероматозный индекс) было зарегистрировано у 26 (76,5 %) из 34 пациенток, которым были проведены 3 сеанса ВАХД. В общей группе пациенток, включенных в протокол, кумулятивная выживаемость через 1 год от начала терапии составила 50 %; средняя общая выживаемость составила 331 день (ДИ 95 %; диапазон от 291 до 371 дня), средний показатель безрецидивной выживаемости составил 144 дня (ДИ 95 %; диапазон от 122 до 168 дней). В выборке пациенток, прошедших весь запланированный курс лечения, кумулятивная выживаемость через год составила 63 %, средний показатель общей выживаемости – 407 дней (ДИ 95 %; диапазон от 347 до 468 дней), средний показатель безрецидивной выживаемости – 174 дня (ДИ 95 %; диапазон от 150 до 199 дней).

Летальных исходов, связанных с осложнениями от проводимой терапии, не было. Нежелательных явлений 4 степени, связанных с токсичностью препаратов, зарегистрировано не было.

Полученные результаты подтвердили эффективность ВАХД и целесообразность применения в качестве паллиативного метода лечения у выбранной группы пациентов [37].

Первые результаты применения ВАХД в России были опубликованы в 2016 г. коллективом авторов из Национального медицинского исследовательского центра радиологии [36]. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности ВАХД у пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка. Отдельно следует отметить, что в данном исследовании впервые в мировой практике протокол подразумевал применение ВАХД в сочетании с системной химиотерапией (XELOX) в качестве первой линии терапии при раке желудка с перитонеальной диссеминацией. Позднее такой подход получил название двунаправленной химиотерапии.

Медиана выживаемости составила 11 месяцев, годовая выживаемость – 50,7 %. На основании полученных данных, даже с учетом относительно небольшой выборки, был сделан очевидный вывод об эффективности ВАХД в сочетании с системной химиотерапией для лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка [36].

Развитие ВАХД шло от экспериментальных работ в начале 2000-х, до первого применения у человека в рамках исследования профиля безопасности в 2013 г. Поступательное развитие этой инновационной методики локорегионарного воздействия объединило ее в комбинации с системной химиотерапией, в рамках так называемой двунаправленной химиотерапии, которая позволила применять ВАХД в том числе и у пациентов с экстраперитонеальными метастазами.

Опираясь на данные доступной литературы, авторы приняли решение сделать следующий шаг в развитии ВАХД как метода. Известно, что одним из важнейших прогностических факторов для выживаемости больных распространенным раком яичника является объем хирургической циторедукции. При этом даже выполнение полной циторедукции (зачастую невозможное) не гарантирует отсутствие остаточных опухолевых клеток в брюшной полости на микроскопическом уровне. Фактически рак яичников с перитонеальным канцероматозом без возможности полной или оптимальной циторедукции является актуальной и нерешенной проблемой современной онкогинекологии. В доступной литературе упоминаний о комбинированном применении циторедуктивной хирургии рака яичников и ВАХД до 2020 г. не было.

25 августа 2020 г. нами было проведено комбинированное циторедуктивное хирургическое лечение

рака яичников St.IIIc (pT3cN0M0) с ВАХД и последующей интравенозной системной химиотерапией в рамках одной госпитализации у пациентки 48 лет [38]. Объем операции: экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, мультифокальная биопсия брюшины с одномоментной внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением (ВАХД, PIPAC). Индекс перитонеального карциноматоза (PCI) – 23 балла, объем асцита – 1000 мл. Циторедукция была субоптимальной (CC-2). Морфологически опухоль и ее метастазы были представлены серозной аденокарциномой High Grade. В результате была достигнута длительная полная регрессия опухолевого процесса, полная резорбция асцита и полный лечебный патоморфоз (IV степень по Лавниковой) [38]. Опыт нашего клинического наблюдения позволяет рассматривать внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением как эффективную и безопасную методику лечения канцероматоза брюшины при раке яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени во всем мире накоплен большой клинический опыт применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при канцероматозе брюшины. Идет активная исследовательская работа по изучению всех аспектов ВАХД при злокачественных новообразованиях различной локализации с распространением на брюшину. Установлено, что ВАХД безопасна для пациентов и персонала, нетоксична и при этом способствует повышению эффективности стандартного противоопухолевого лечения в рамках двунаправленной химиотерапии при комбинированном лечении. Положительный опыт отечественных и зарубежных специалистов по ВАХД при злокачественных новообразованиях органов желудочно-кишечного тракта, определенные достижения в паллиативном лечении при раке яичников и наш первый успешный шаг создают обоснованные предпосылки для проведения масштабного исследования, направленного на оценку эффективности комбинированного лечения распространенного рака яичников с перитонеальным канцероматозом, включающего в себя циторедуктивную хирургию в сочетании с двунаправленной химиотерапией, одним из перспективных направлений которой является ВАХД.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf. Дата обращения: 10.02.2023.

2. Степанов И. В., Падеров Ю.М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;5:45–53.
3. Радостев С. И., Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Морилов Д. Д., Расулов Р. И., Медведников А. А., Николаева Н. А. Результаты лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog202090615>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
5. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.026>
6. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jan;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
8. Клинические рекомендации «Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины». М., Ассоциация онкологов России; 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/rak-yaichnikov_matochnoj-truby_.pdf. Дата обращения: 10.02.2023.
9. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019 Mar 27;12(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
10. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Mar 28;11:2545–2551. <https://doi.org/10.2147/cmar.s199400>
11. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Cañavate-Solano C, Arce-Matute F, Sanchez-del Pino MJ, Perez-Ramos S. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(1):26–29.
12. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer*. 2019 Apr;43(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2018.06.001>
13. Lertkhachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermeluk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Nov;46(11):2287–2291. <https://doi.org/10.1111/jog.14427>
14. Grandi G, Focchi F, Cortesi L, Toss A, Boselli F, Sammarini M, et al. The challenging screen detection of ovarian cancer in BRCA mutation carriers adhering to a 6-month follow-up program: results from a 6-years surveillance. *Menopause*. 2021 Nov 1;29(1):63–72. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001883>
15. Roze JF, Hoogendam JP, van de Wetering FT, Spijker R, Verleye L, Vlayen J, Veldhuis WB, Scholten RJ, Zweemer RP. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 8;10(10):CD012567. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012567.pub2>
16. Wubulihasimu M, Maimaitusun M, Xu XL, Liu XD, Luo BM. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2018 Nov;73(11):936–943. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.004>
17. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020 Nov 9;371:m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
18. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
19. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr-May;14(3):254–261.
20. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan;20(1):61–69. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c50cde>
21. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Apr;13(4):255–261. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224>
22. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):689–701.
23. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, Park SY; HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. 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>

24. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia*. 2004 Mar-Apr;6(2):117–127. <https://doi.org/10.1593/neo.03205>
25. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Feb 15;2(2):68–75. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.68>
26. de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:53–73. https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0_5
27. Reymond MA, Schneider C, Hohenberger W, Köckerling F. The pneumoperitoneum and its role in tumor seeding. *Dig Surg*. 1998;15(2):105–109. <https://doi.org/10.1159/000018602>
28. 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>
29. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc*. 2012 Jul;26(7):1849–1855. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2148-0>
30. Solass W, Herbette A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, Reymond MA. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc*. 2012 Mar;26(3):847–852. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1964-y>
31. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2311–2316. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2840-2>
32. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3504–3511. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3039-x>
33. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3213-1>
34. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):710–725. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015>
35. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, Reznicek GA, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.009>
36. Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., и др. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(2):22–30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
37. 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>
38. Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов 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):44–49. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf. Accessed: 10.02.2023.
2. Stepanov IV, Paderov YuM, Afanasyev SG. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;5:45–53.
3. Radostev SI, Shelekhov AV, Dvornichenko VV, Morikov DD, Rasulov RI, Medvednikov AA, Nikolaeva NA. Treatment results in ovarian cancer patients with phenomena of peritoneal carcinomatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog202090615>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
5. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.026>

6. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Jan;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
8. Clinical Recommendations “Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer”. Moscow, Association of Russian Oncologists; 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/rak-yaichnikov_matochnoj-truby_.pdf. Accessed: 10.02.2023.
9. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 2019 Mar 27;12(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
10. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019 Mar 28;11:2545–2551. <https://doi.org/10.2147/cmar.s199400>
11. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Cañavate-Solano C, Arce-Matute F, Sanchez-del Pino MJ, Perez-Ramos S. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):26–29.
12. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer.* 2019 Apr;43(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.cuprocancer.2018.06.001>
13. Lertkhachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermuk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Nov;46(11):2287–2291. <https://doi.org/10.1111/jog.14427>
14. Grandi G, Focchi F, Cortesi L, Toss A, Boselli F, Sammarini M, et al. The challenging screen detection of ovarian cancer in BRCA mutation carriers adhering to a 6-month follow-up program: results from a 6-years surveillance. *Menopause.* 2021 Nov 1;29(1):63–72. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001883>
15. Roze JF, Hoogendam JP, van de Wetering FT, Spijker R, Verleye L, Vlayen J, Veldhuis WB, Scholten RJ, Zweemer RP. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 8;10(10):CD012567. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012567.pub2>
16. Wubulihasimu M, Maimaitusun M, Xu XL, Liu XD, Luo BM. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol.* 2018 Nov;73(11):936–943. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.004>
17. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ.* 2020 Nov 9;371:m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
18. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol.* 2016 Oct;143(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
19. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol.* 1998 Apr-May;14(3):254–261.
20. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Jan;20(1):61–69. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c50cde>
21. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Apr;13(4):255–261. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224>
22. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jul;12(3):689–701.
23. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, Park SY; HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. 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>
24. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia.* 2004 Mar-Apr;6(2):117–127. <https://doi.org/10.1593/neo.03205>
25. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Feb 15;2(2):68–75. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.68>
26. de Bree E, Tsiatsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:53–73. https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0_5
27. Reymond MA, Schneider C, Hohenberger W, Köckerling F. The pneumoperitoneum and its role in tumor seeding. *Dig Surg.* 1998;15(2):105–109. <https://doi.org/10.1159/000018602>
28. 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>

29. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):1849–1855. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2148-0>
30. Solass W, Herbet A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, Reymond MA. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc.* 2012 Mar;26(3):847–852. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1964-y>
31. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2311–2316. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2840-2>
32. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3504–3511. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3039-x>
33. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3213-1>
34. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):710–725. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015>
35. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, Reznicek GA, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.009>
36. Kaprin AD, Khomyakov VM, Ryabov AB, Bolotina LV, Ivanov AV, Utkina AB, et al. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) – an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. *Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(2):22–30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
37. 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>
38. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Khomyakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(2):41–46. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>

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 «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

ORCID: <https://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.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

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

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Information about authors:

Alexei S. Dzasokhov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department at 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 Scientific Work of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Chief of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, 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 of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of the Oncogynecological Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Anton D. Uskov – MD, Oncologist of the Oncogynecological Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
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; Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии; Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность; Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов; Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов.

Contribution of the authors:

Dzasokhov A. S. – development of the research concept, implementation of the surgical stage of work, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions, revision of the text, final conclusions; Kostin A. A. – research idea, scientific guidance, research concept, methodology development; Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities; Turiev A. V. – data collection, assistance in operations, calculation of cytostatic doses, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs; Uskov A.D. – data collection, assistance in operations, calculation of doses of cytostatics, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs.