

## Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников

А.Г. Кедрова<sup>1, 2</sup>, С.А. Леваков<sup>2</sup>, С.Э. Красильников<sup>3</sup>, Т.А. Максименко<sup>4</sup>,  
В.И. Вознесенский<sup>5</sup>, А.В. Герасимов<sup>3</sup>, Д.А. Астахов<sup>1</sup>, В.В. Косый<sup>1</sup>, О.Е. Нечаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Онкологическое отделение ФГБУ «ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»  
ФМБА России; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>3</sup>онкогинекологическое отделение ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;  
Россия, 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2;

<sup>4</sup>отделение онкогинекологии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»;  
Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

<sup>5</sup>3-е онкологическое отделение ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения  
г. Москвы»; Россия, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

**Контакты:** Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

**Введение.** Сегодня прослеживаются 3 тенденции в пользу внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии: сохранение потенциального преимущества в 5- и 10-летней выживаемости у больных раком яичников (РЯ); получение выгоды от в/б введения химиопрепаратов даже после неоптимальных операций; повышение эффективности химиотерапии независимо от числа выполненных курсов в/б лечения. Также происходит расширение перечня лекарственных средств с возможностью в/б введения и включение в схемы терапии новых таргетных препаратов. Однако долгожданные данные последнего рандомизированного исследования GOG 0252 оказались неутешительными и привели к активизации дискуссий о роли в/б терапии.

**Цель работы** — обобщить опыт 4 онкологических отделений по проведению в/б терапии у больных распространенными формами РЯ и сопоставить полученные данные с мировой практикой ведущих медицинских центров.

**Материалы и методы.** В ретроспективный анализ включены 76 больных РЯ IIIC стадии, получавших в/б химиотерапию по 3 схемам. Для стандартизации методик в/б лечения оценивали следующие параметры: возраст пациентки, морфологический тип опухоли, радикальность операции, модель катетера и методику установки порта, схему введения препаратов, число выполненных курсов лечения, эффективность терапии по данным экспертного ультразвукового исследования и уровней маркеров СА-125, HE4, СА-19.9, время до прогрессирования болезни. Также в анализ включены побочные проявления, методы их коррекции и отдельно отмечены причины досрочного прекращения лечения. Полученные данные обработаны с помощью стандартных статистических программ.

**Результаты.** Более 4 курсов в/б терапии смогли завершить 55 из 76 больных. Среди них только у 4 пациенток отмечено прогрессирование болезни при сроках наблюдения более 24 мес.

**Выводы.** Современная в/б терапия является безопасным и удобным методом лекарственного лечения больных РЯ после оптимальных циторедуктивных операций. Овладение и стандартизация методик хирургии и установки современных в/б портов Celsite® Peritoneal, Celsite® Drainaport позволяет минимизировать побочные проявления и выполнять все запланированные курсы терапии в необходимом режиме, продлевая у 50 % оптимально оперированных больных РЯ (IIIC стадия) период без прогрессирования болезни, по нашим наблюдениям он составляет более 2 лет.

**Ключевые слова:** рак яичников, внутрибрюшинные метастазы, внутрибрюшинная химиотерапия, оптимальная циторедуктивная операция, серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности, серозная аденокарцинома яичников низкой степени злокачественности, цисплатин, паклитаксел, порт-системы Celsite®

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-85-93

### Specific features of current intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer

A.G. Kedrova<sup>1, 2</sup>, S.A. Levakov<sup>2</sup>, S.E. Krasil'nikov<sup>3</sup>, T.A. Maksimenko<sup>4</sup>,  
V.I. Voznesenskiy<sup>5</sup>, A.V. Gerasimov<sup>3</sup>, D.A. Astakhov<sup>1</sup>, V.V. Kosyy<sup>1</sup>, O.E. Nechaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies,  
Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;  
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia;

<sup>3</sup>Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia;

<sup>4</sup>Department of Gynecologic Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

<sup>5</sup>Oncology Department No 3, City Clinical Hospital No 57, Moscow Healthcare Department; 32 11<sup>th</sup> Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

**Background.** Today there are 3 trends in favor of intraperitoneal (IP) chemotherapy: maintenance of its potential 5- and 10-year survival benefit in patients with ovarian cancer (OC); advantages of the IP administration of drugs even after nonoptimal surgery; enhancement of the efficiency of chemotherapy irrespective of the number of IP treatment cycles. There is also an expanded list of possible IP medicines and incorporation of novel targeted drugs into treatment regimens. However, the long-expected data of the most recent randomized trial GOG 0252 have proven deplorable and led to the activation of discussions on the role of IP therapy.

**Objective:** to generalize the experience of 4 oncology departments with IP therapy in patients with disseminated OC and to compare the findings with those obtained by the world's leading medical centers.

**Materials and methods.** The retrospective analysis included 76 patients with Stage IIIC OC who had received IP chemotherapy in accordance with 3 regimens. For standardization of IP treatment procedures, the investigators assessed the following indicators: age; tumor morphological type; surgical radicality; catheter model and port placement procedure; drug administration route; number of treatment cycles; efficiency of therapy from expert ultrasonographic findings and CA-124, HE4, CA-19.9 marker levels, time to disease progression. The analysis also involved adverse manifestations, methods of their correction and the reasons for early treatment discontinuation were separately reported. The obtained data were processed using standard statistical programs.

**Results.** 55 of the 76 patients could complete more than 4 IP therapy cycles. Among them, only 4 patients were observed to have disease progression at follow-ups lasting over 24 months.

**Conclusion.** Current IP therapy is a safe and convenient drug treatment in patients with OC after optimal cytoreductive surgery. The mastery and standardization of the procedures for surgery and placement of current IP Celsite® Peritoneal and Celsite® Drainaport devices make it possible to minimize adverse manifestations and to perform all planned therapy cycles in necessary mode, by giving 50 % of the optimally operated patients with OC (Stage IIIC) the chance to have a long-term progression-free survival that is over 2 years, as shown by our observations.

**Key words:** ovarian cancer, intraperitoneal metastases, intraperitoneal chemotherapy, optimal cytoreductive surgery, high-grade serous ovarian adenocarcinoma, low-grade serous ovarian adenocarcinoma, cisplatin, paclitaxel, Celsite® port systems

## Введение

Поиск новых путей улучшения результатов лечения пациенток с распространенным раком яичников (РЯ) является актуальной задачей онкогинекологии в связи с отсутствием скрининга, высокой заболеваемостью и низкими показателями 5- и 10-летней выживаемости [1]. Статистически общие показатели смертности больных РЯ незначительно уменьшились за последние 40 лет, что выдвигает на первый план необходимость применения новаторских стратегий лечения, в том числе оптимизации внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии. Идея такого лечения, предусматривающая максимальное приближение к опухоли высоких доз препаратов и увеличение времени экспозиции лекарственного агента для повышения противоопухолевого эффекта, возникла в конце 1970-х годов и с тех пор остается одним из самых важных предметов споров в онкогинекологии [2, 3]. Последние работы наметили 4 тенденции в пользу в/б терапии у больных РЯ:

1) увеличение 10-летней общей выживаемости (ОВ) [4], т. е. отсутствие нивелирования 5-летнего выигрыша, что не достигается введением в схемы новых препаратов;

2) в/б терапия может быть эффективной у пациентов с макроскопическими (более 1 см) очагами болезни [5];

3) число курсов в/б химиотерапии не всегда влияет на ОВ больных РЯ, они могут чередоваться с внутривенной (в/в) химиотерапией [6];

4) применение современных порт-систем для в/б терапии позволяет длительно и комфортно проводить лечение [7, 8].

## Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 76 больных РЯ IIIC стадии, которые получали в/б химиотерапию. Пациенток лечили и наблюдали с ноября 2013 по март 2016 г. в 4 клинических подразделениях, опыт которых проанализирован совместно: в онкологическом отделении ФНКЦ ФМБА России, отделении онкогинекологии НОКОД, отделении онкогинекологии АКОД, 3-м онкологическом отделении ГКБ № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все больные начали лечение с оптимально выполненной циторедуктивной операции, во время которой были установлены порт-системы для в/б терапии. Всем пациенткам до операции было проведено обследование: осмотр онкогинеколога-хирурга в целях определения операбельности больной, оценки функционального статуса и анатомических конституционных особенностей; экспертное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства; колоно- и гастроскопия, маммография; рентгенография или компьютерная томография грудной клетки; определение уровня маркеров СА-125, HE4, CA-19.9.

Все пациентки прошли начальную лапаротомию, при которой объем вмешательства был различным: от двустороннего удаления придатков матки и оментэктомии до общей абдоминальной гистерэктомии,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РЯ, получавших в/б терапию

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	52,4 ± 4,8
Гистологический тип опухоли, <i>n</i> (%): серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности серозная цистаденокарцинома низкой степени злокачественности муцинозная цистаденокарцинома светлоклеточная цистаденокарцинома G <sub>2</sub>	62 (81,6) 6 (7,9) 5 (6,6) 3 (3,9)
Стадия ППС по классификации FIGO, <i>n</i> (%)	76 (100)
СА-125 после операции, <i>n</i> (%): в пределах нормы ( $\leq 34$ МЕ/мл) 35–500 МЕ/мл > 500 МЕ/мл	23 (30,3) 34 (44,7) 19 (25)
СА-19.9 > 50 МЕ/мл, <i>n</i> (%)	7 (9,2)
HE4 > 150 пмоль/л, <i>n</i> (%)	31 (40,8)
Режим химиотерапии, <i>n</i> (%): 1 (1-й день — в/в паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> 3 ч; 2-й день — гидратация до 2 л и в/б цисплатин 70–100 мг/м <sup>2</sup> ; 8-й день — в/б паклитаксел 40–60 мг/м <sup>2</sup> ) 2 (1-й день — в/в паклитаксел 135 мг/м <sup>2</sup> 3 ч и в/б карбоплатин AUC 5) 3 (1-й день — гидратация до 2 л и в/б цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> (получали больные с врожденными мутациями гена <i>BRCA1</i> ))	47 (61,8) 23 (30,3) 6 (7,9)
Исход после комбинированного лечения (продолжительность наблюдения 4–26 мес), <i>n</i> (%): полная регрессия (с нормализацией маркера) прогрессирование (нет измеряемых очагов, но зафиксирован рост маркера после 4 или 6 курсов)	72 (94,7) 4 (5,3)

**Примечание.** AUC — area under the curve (площадь под фармакокинетической кривой); FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушерства и гинекологии).

оментэктомии и циторедукции всех опухолевых узлов по брюшине размером до 1 см в наибольшем измерении. Во всех протоколах хирург отмечал отсутствие видимой остаточной опухоли в пределах брюшной полости. Во время операции устанавливали порт для в/б терапии системы Celsite® Peritoneal или Celsite® Drainaport. У 4 больных был установлен порт для в/в терапии системы Celsite® Discreet, также имеющий титановую камеру с эпоксидной смолой, но несколько меньшего объема. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациенткам было запланировано не менее 6 курсов в/б химиотерапии. У 23 больных порт устанавливали по известным методикам и рекомендациям производителя (B/Braun). В этих случаях камеру подшивали к апоневрозу с упором к реберной дуге справа, затем проводили туннелирование и установку катетера. Однако данная методика была, по нашему мнению, не совсем удобна для больных и часто вызывала дискомфорт в области установленной камеры. У 53 пациенток мы фиксировали порт в правой подвздошной области с упором на гребень подвздошной кости (рис. 1), также при установке камеры мы делали дополнительное отверстие в ее пластиковой части для 3-й точки фиксации, что позволяло плотно подшивать ее к апоневрозу и не допускать смещений при использовании. Сам катетер в брюш-

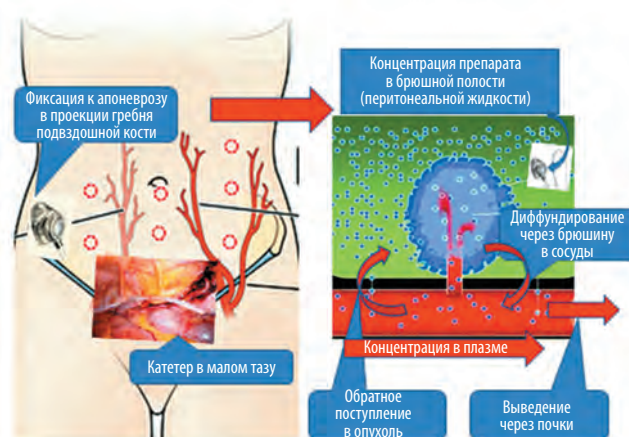


Рис. 1. Установка порта Celsite® Peritoneal для в/б химиотерапии

ной полости устанавливали таким образом, чтобы обеспечить максимальное поступление растворов в малый таз.

Дозу цисплатина разводили на 1000 мл физиологического раствора и вводили в/б около 3 ч, одновременно в/в вводили 1000 мл физиологического раствора с 3 г сульфата магния и 40 г маннитола в течение 2–3 ч. В целях снижения эметогенного эффекта химиопрепаратов чаще применяли ондасетрон 16–32 мг/сут или палонсетрон 250 мг. Также в схему лечения обязательно включали глюкокортикоиды (преднизолон

40 мг/сут или дексаметазон 20 мг/сут). В процессе лечения каждые 4–8 нед оценивали уровни маркеров крови и выполняли контрольное ультразвуковое исследование по стандартной методике на аппаратах Acuson Seguoia 512, Voluson 730 Pro, Toshiba с использованием вагинального датчика для цветного доплеровского изображения и спектрального анализа.

Статистическую обработку результатов проводили по стандартным методикам: сведения из историй болезни заносили в базу данных согласно кодификатору для оценки больных РЯ и с помощью программы Microsoft Excel вычисляли достоверность различий средних величин, при этом достоверными считали различия с вероятностью не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

Необходимо отметить, что пациенток не лечили по единой схеме и ретроспективный анализ был ограничен качеством сведений, представленных в историях болезни, с учетом данных протоколов операций и контрольных обследований. Такой подход ограничивал нас в точной оценке токсичности каждого выполненного курса лечения, так как жалобы больных врачи часто фиксировали постфактум перед очередным курсом, без точной оценки гематотоксичности (нет промежуточных анализов, хотя есть явные жалобы пациенток на слабость).

С учетом вышеизложенного можно резюмировать, что по режиму химиотерапии 1 (см. табл. 1) смогли завершить 6 курсов лечения только 28 (59,6 %) из 47 больных. У 5 (10,6 %) пациенток была зафиксирована

блокировка катетера, из них у 2 — полный фиброз капсулы порта, что потребовало ее удаления после 3-го и 4-го курсов, а у 3 — дефект поступления лекарств, вызванный ограничением спайками брюшины и сокращением до 300–500 мл объема пространства вокруг катетера. При ультразвуковом исследовании такой дефект выглядел как выраженный спаечный процесс. Четырнадцать (29,7 %) пациенток после 3-го или 4-го курсов отказались от введения в/б паклитаксела на 8-й день курса, связывая с ним выраженный болевой эффект. Им проводили намеченные курсы лечения без 8-го дня, и в/б введение цисплатина было смещено на 1-й день. Такую модификацию схемы пациентки лучше воспринимали и легче переносили.

С учетом того, что только у 53 из 76 больных после операции уровни маркеров были повышены и мы не проводили повторные операции для оценки полного морфологического ответа, мы не можем судить о полной или частичной регрессии болезни после первого этапа комбинированного лечения. Всего у 4 пациенток зафиксирован рост маркеров СА-125 и НЕ4 через 2–3 мес после окончания лечения, что требовало подключения бевацизумаба и гемзара с доксорубицином как 2-й линии терапии, оказавшейся эффективной. При этом из 53 больных, начавших лечение с высокими уровнями маркеров, все достигли ответа на лечение, нормализации маркерных показателей, что продолжается уже более 23 мес.

Анализ жалоб пациенток показал, что они повторялись от курса к курсу, поэтому при планировании лечения можно выбрать метод противоболевой терапии. Например, 4 курса лечения у 2 больных мы про-

Таблица 2. Общие итоги 3 схем лечения больных РЯ, n (%)

Прослеженный эффект; жалобы	Режим химиотерапии 1 (n = 47)	Режим химиотерапии 2 (n = 23)	Режим химиотерапии 3 (n = 6)
Закончили запланированное лечение в полном объеме	28 (59,6)	21 (91,3)	6 (100)
Прогрессирование за 24 мес наблюдения	2 (4,2)	2 (8,7)	0 (0)
Вздутие живота или дискомфорт	26 (55,3)	8 (34,8)	1 (16,7)
Давление на мочевой пузырь и прямую кишку	4 (8,5)	1 (4,3)	0 (0)
Запоры или понос	15 (31,9)	3 (13,0)	1 (16,7)
Отвращение к пище, изжога	21 (44,7)	1 (4,3)	0 (0)
Выраженный болевой синдром в день введения и 2–5 дней после	8 (17,0)	2 (8,7)	1 (16,7)
Нарушение дыхания, спазмы, боли при вдохе	4 (8,5)	1 (4,3)	0 (0)
Гематологическая токсичность III степени	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)
Выраженная слабость более 10 дней	11 (23,4)	4 (17,2)	1 (16,7)



водили совместно с анестезиологами с применением продленной перидуральной анестезии. В табл. 2 показано число пациенток, отмечавших побочные проявления лечения. Почечная токсичность не зафиксирована ни в одном случае.

### Обсуждение

Идея эффективности введения химиотерапевтических препаратов в брюшную полость поддерживается особенностями строения брюшины, впервые подробно описанными еще в 1941 г. [9]. Брюшина обладает хорошей диализной функцией за счет трехслойного строения: ряда мезотелиальных клеток, базальной мембраны и подлежащей соединительной прослойки; общая толщина брюшины около 90 мкм (рис. 2).

Полигональные одноядерные плоские эпителиальные клетки мезотелия имеют замечательные фибринолитические свойства, участвуют в профилактике фиброзной адгезии за счет секреции фосфолипидов и фосфатидилхолина. В слое соединительной ткани находятся: интерстициальные клетки, перициты, паренхиматозные компоненты, матричный коллаген, гиалуроновая кислота, протеогликаны и хорошо развитая капиллярная сосудистая сеть. Перинеальная микроциркуляция обусловлена последовательной секрецией вазодилататоров (простагландин E<sub>2</sub>, оксид азота), а также сосудосуживающих веществ, например эндотелина. Стандартными мезотелиальными маркерами являются ICAM-1, цитокератины и E-кадгерин. Хотя фибробласты и не признаны типичными клетками брюшины, однако при нарушениях межклеточных соединений и потере апикально-базолатеральной полярности типичные клетки мезотелия превращаются в мигрирующие фибробластоподобные комплексы с повышенными инвазивными и фиброгенными свойствами, стимулирующие активный неоангиогенез [10]. Этот процесс, как первая линия обороны против перитонеального карциноматоза, осуществляется за счет TGF- $\beta$  и может быть активирован применением глюкозы, инфекцией или опухолью [11]. Высокая частота (65 %) асцита у больных РЯ позволяет предположить,



Рис. 2. Строение и функции брюшины

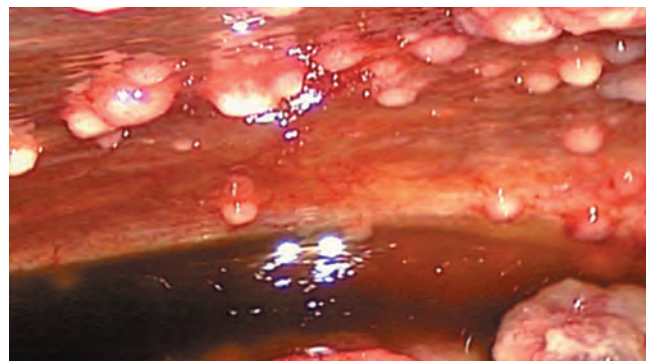


Рис. 3. Опухолевая диссеминация по брюшине

что накопление жидкости является активным патогенным проявлением болезни и требует прямого воздействия на брюшину лекарственными препаратами (рис. 3) [12]. Оптимальными могут считаться размеры метастазов по брюшине до 2,5 мм [13], а фармакокинетическое преимущество для них показали цисплатин, карбоплатин, доцетаксел и паклитаксел.

При этом большая часть исследований по определению фармакокинетических свойств препаратов, введенных в/б, показала, что проницаемость их весьма различна, зависит от многих факторов и часто оценивается эмпирически. Важным моментом является то, что высокая концентрация лекарства в брюшной полости не предусматривает автоматически его большую эффективность из-за ограничений проникновения агента в саму перитонеальную опухоль [14], однако пролонгирование в/б концентрации может обеспечивать высокую интенсивность его действия и изменение профиля побочных явлений. Высокая концентрация препарата в брюшной полости по сравнению с плазмой (соотношение концентраций) показана в виде AUC (рис. 4).

В табл. 3 представлены молекулярные массы, концентрации и AUC препаратов для в/в и в/б введения [15]. Сегодня нет адекватной теоретической модели для расчета в/б проникновения в ткани лекарств, ко-

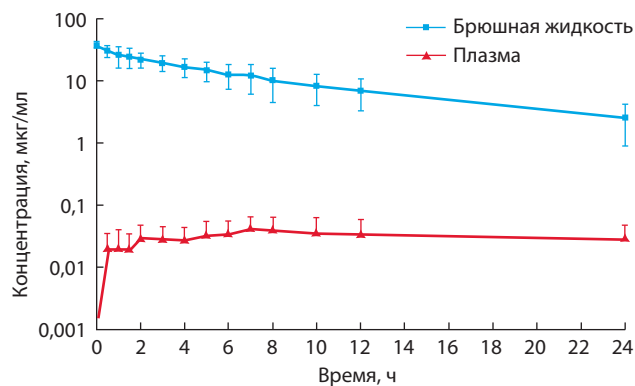


Рис. 4. Фармакокинетические исследования в/б введения паклитаксела (молекулярная масса 853,9 Да) 30 мг/м<sup>2</sup> в 1,5 % растворе декстрозы [15]

Таблица 3. Фармакокинетические свойства основных химиотерапевтических препаратов при в/в и в/б введении у больных РЯ

Препарат	Молекулярная масса, Да	Соотношение концентраций в брюшной жидкости и плазме крови при в/б и в/в введении	
		C <sub>max</sub>	AUC
Цисплатин	300,1	10–36*	12–22*
Карбоплатин	371,25	Нет данных	15–20
Оксалиплатин	397,3	25	16
Паклитаксел	853,9	800–1000	550–2300
Доцетаксел	861,9	45–200	150–3000
Гемцитабин	299,5	Нет данных	791
Иринотекан	677,19	Нет данных	15 (4)
Топотекан	457,9	Нет данных	54
Доксорубицин/адриамицин	579,9	249–474	162–230
Митоксантрон	517,41	Нет данных	100–1400
Мелфалан	305,2	93	65
Метотрексат	135,1	72–92	Нет данных
5-Фторурацил	130,08	300–1000	117–1400
Митомицин С	334,3	100	13–80

\* Высокая зависимость от клиренса креатинина.

торые свободно диффундируют в рядом лежащие ткани с экспоненциальным уменьшением концентраций уже на глубине 2–3 мм [13]. По всей вероятности, есть переменная проникновения для каждого лекарственного средства и типа опухоли, поэтому при выборе препарата для в/б терапии нужно учитывать не только его высокую концентрацию в перитонеальных тканях, но и степень, глубину диффундирования агента в метастазы и степень циторедукции опухоли [13].

Наиболее изученным и эффективным при в/б терапии является цисплатин, имеющий концентрацию

в 12–15 раз выше, чем при в/в введении, что, вероятнее всего, и сказывается на хороших результатах лечения [15]. Данные основных клинических исследований по в/б терапии представлены в табл. 4 и 5 и на рис. 5, а добавление новых таргетных препаратов в схемы демонстрирует протокол GOG 0252 (см. табл. 5).

В данных исследованиях сравнивали в/б и в/в способы введения лекарств у женщин с РЯ после циторедуктивной операции. Средняя продолжительность жизни пациенток, получавших в/б лечение, оказалась на 8 мес дольше, чем у больных, получавших в/в цис-

Таблица 4. Основные рандомизированные исследования, изучающие роль в/б терапии у больных РЯ

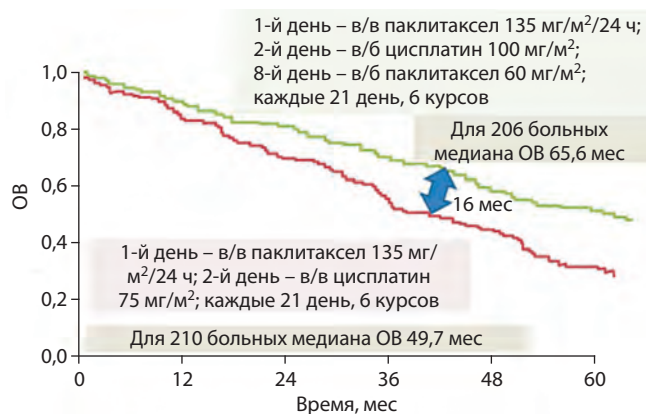
Исследование	Медиана БРВ, мес		Относительный риск	Медиана ОВ, мес		Относительный риск
	в/в	в/б		в/в	в/б	
GOG 0104/SWOG 8501 [16]	—	—	Нет	41	49	0,76 ( $p = 0,02$ )
GOG 0114/SWOG 9227 [17]	22	28	0,78 ( $p = 0,01$ )	52	63	0,81 ( $p = 0,05$ )
GOG 0172 [18]	18,3	23,8	0,8 ( $p = 0,05$ )	50	66	0,75 ( $p = 0,03$ )

**Примечание.** Режим GOG 0104: в/в цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + в/в циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup> в сравнении с в/б цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + в/в циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>.

Режим GOG 0114/SWOG 9227: в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/сут + в/в цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в сравнении с в/в карбоплатин AUC 9 × 2 раза через 28 дней + в/б цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> + в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/24 ч.

Режим GOG 0172: в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/сут + во 2-й день в/в цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> 21 день × 6 курсов в сравнении с в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>/сут в 1-й день + в/б цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день + в/б паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день.

БРВ — безрецидивная выживаемость.



**Рис. 5.** *Выживаемость больных РЯ после оптимальной операции и химиотерапии по протоколу GOG 0172*

платин (49 и 41 мес соответственно), а соотношение риска побочных проявлений составило 0,76 ( $p = 0,02$ ) [16]. Эти результаты, продемонстрировавшие увеличение медианы выживаемости на 20 % и снижение риска смерти на 24 %, прибавили оптимизма и подогрели интерес к новым исследованиям в/б терапии. М. Markman и соавт. [17] рандомизировали пациенток с III стадией РЯ и остаточной опухолью до 1 см на группы в/в и в/б терапии, что показало улучшение как выживаемости без прогрессирования (27,9 мес против 22,2 мес), так и ОВ (63,2 мес против 52,2 мес). Также положительный опыт принесли данные исследования D.K. Armstrong и соавт. [18]: БРВ 23,8 мес против 18,3 мес, ОВ 66,9 мес против 49,5 мес (см. рис. 5). Однако некоторые работы не показали преимущества в/б терапии (рис. 6) и отметили ее высокую токсичность, что, возможно, связано с высокими дозами препаратов платины и увеличением числа курсов [12, 19, 20]. Побочные эффекты в/б терапии похожи на токсичность при в/в лечении и включают тошноту, рвоту, гематологическую токсичность, но при этом повыша-

**Таблица 5. Результаты в/б терапии у больных РЯ с применением таргетных препаратов (рандомизированное исследование GOG 0252 [20])**

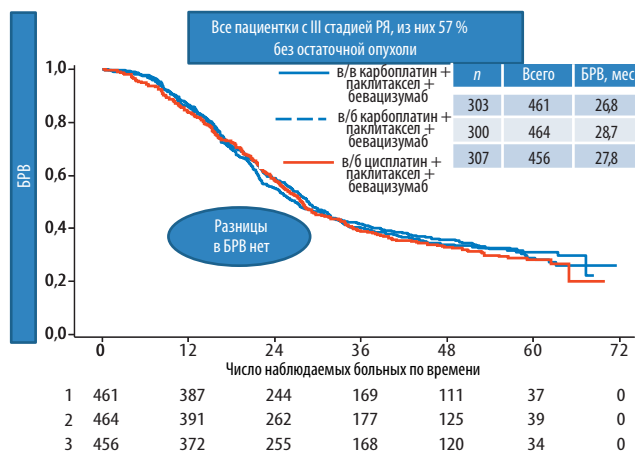
Режим химиотерапии	Число больных	Медиана БРВ, мес
1 (в/в)	461	26,8
2 (в/б карбоплатин)	464	28,7
3 (в/б цисплатин)	456	27,8

**Примечание.** Режим 1: в/в паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> 1 ч в 1-й, 8-й, 15-й дни + в/в карбоплатин AUC 6 в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день — 28 дней цикла; режим 2: в/в паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> 1 ч в 1-й, 8-й, 15-й дни + в/б карбоплатин AUC 6 в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день — 28 дней; режим 3: в/в паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> 3 ч в 1-й день + в/б цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> во 2-й день + в/б паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день каждого курса.

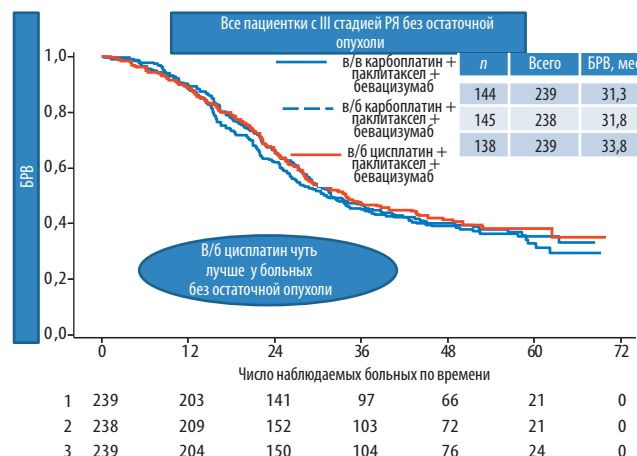
ется риск болевых реакций, ограниченного перитонита и перфораций полых органов, проблем, связанных с портом. В целом исследования показали, что в/б терапия может привести к увеличению ОВ больных РЯ на 12–16 мес, но только 42–70 % больных в состоянии завершить все запланированные курсы лечения.

Рандомизированное исследование GOG 0252 изучает бевацизумаб в сочетании с в/в и в/б терапией у больных со II–III стадией РЯ. Моноклональные антитела, такие как бевацизумаб, могут блокировать способность опухолевых клеток расти и распространяться, препятствуя образованию новых кровеносных сосудов, необходимых для роста опухоли. Бевацизумаб показал активность у пациенток с рецидивирующим РЯ, что дало начало новым исследованиям.

В исследовании GOG 0218 больные РЯ III–IV стадий после операции получали паклитаксел + карбоплатин + плацебо или паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб 15 мг/кг. Анализ лечения 1873 пациенток показал медиану БРВ 10,3 мес для стандартной схемы и 14,1 мес для схем с бевацизумабом; к сожалению,



**Рис. 6. БРВ больных РЯ в исследовании GOG 0262 [20]**



в отдаленной перспективе полученная разница исчезла. В исследовании ICON7 продемонстрировано преимущество применения бевацизумаба 7,5 мг/кг для больных с мелкими остаточными опухолями, асцитом и высоким риском прогрессирования [21, 22]. Отличительные черты протокола GOG 0252 по сравнению с GOG 0172 — это снижение дозы цисплатина со 100 до 75 мг и сокращение времени инфузии паклитаксела с 24 до 3 ч. Предварительные результаты лечения 1560 пациенток с РЯ, из которых 72 % имели морфологический тип серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности, а 57 % были прооперированы в оптимальном объеме, без видимых очагов опухоли, показали отсутствие разницы между в/б и в/в терапией на этапе оценки БРВ. Однако бевацизумаб был более эффективен у пациенток с асцитом, а преимущество в/б введения цисплатина проявлялось только у больных, оперированных радикально. В каждой группе наблюдали гематологическую токсичность и нейропатию, при этом у пациенток, получавших в/б цисплатин и бевацизумаб, чаще отмечали гипертензию, что ограничивает применение комбинации [20]. Общее представление о том, что в/б терапия токсичнее и опаснее, привели к нежеланию многих химиотерапевтов принять ее как лечебный стандарт после оптимальной операции у больных РЯ [23].

Необходимо помнить, что РЯ — крайне гетерогенная болезнь, а метастазы, как правило, находятся на поверхности брюшины, поэтому более эффективные стратегии необходимо развивать с внедрением новых форм препаратов для местной терапии, позволяющих снизить влияние факторов, приводящих к лекарственной резистентности, таких как опухолевая микросреда с особенностями фенотипа раковых клеток [24]. Увеличение эффективности лекарств на этапе оптимизации в/б терапии возможно за счет нескольких факторов: повышение температуры раствора, объема жидкости или давления, выбор правильного растворителя (высокомолекулярные лучше, чем низкомолекулярные), а также применение вазоконстрикторов (адреналин, вазопрессин) одновременно с цисплатином. Разработка экспериментальных моделей, изучающих особенности чрезбрюшинного и в/в проникновения разных классов препаратов, например цисплатина и пертузумаба, позволила лучше понять механизм в/б терапии. При анализе динамики диффузии и выведения лекарств на модели показано,

что в/б путь введения обеспечивает преимущество для лечения микроскопических, аваскулярных опухолей, часто встречающихся при асцитной форме РЯ (см. рис. 3). Такие мелкие имплантаты опухоли имеют низкую васкуляризацию (от 2 до 10 %), но хорошо поглощают малые молекулы и химиопрепараты, что позволяет предполагать преимущество в/б введения лекарств (рис. 7) [25]. Также показали преимущества модели пролонгированного высвобождения лекарственных средств, например инъекционные депо, микросферы.

Следующей стратегией лечения больных РЯ является применение новых таргетных препаратов — ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Отбор пациенток с дефицитными мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2* позволяет получить преимущество в выживаемости при применении олапариба. Этот препарат в монорежиме показал уровень ответа в пределах от 28 до 41 %, что приводит к увеличению беспрогрессивной выживаемости у больных с рецидивом РЯ в 2 раза [26]. Применение в/б препаратов платины у пациенток с мутацией *BRCA1* было связано с 36-месячным увеличением ОВ, что дает возможность надеяться на выигрыш в отдаленной перспективе при присоединении олапариба [27].

### Заключение

Таким образом, наш объединенный опыт в/б химиотерапии тесно перекликается и с последними данными Кокрановского обзора 2016 г., где показано преимущество этого метода для больных РЯ. Анализ результатов лечения 2119 женщин по 6 протоколам с в/б химиотерапией показал продление интервала ОВ. Оптимальными можно считать комбинированные схемы лекарственной терапии, сочетающие в/б и в/в введение, применение специальных катетеров, позволяющих минимизировать риски лечения [28]. По нашему мнению, необходимо шире использовать возможности в/б терапии и дальше искать биомаркеры для прогнозирования результатов этого вида лечения. Например, высокая опухолевая экспрессия *LMAN2*, *FZD4*, *FZD5* или *STT3A* связана с некоторым преимуществом при в/б терапии [13], что позволяет предположить хорошее подавление внутриклеточных сигналов Wnt-пути, которое может играть определенную роль в профилактике химиорезистентности и в успехе в/б терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 6. [Condition

of the oncological help to the population of Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. P. 6. (In Russ.).]

2. Dedrick R.I., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(1):1–11.



3. Rubin S.C., Hoskins W.J., Markman M. et al. Long-term access to the peritoneal cavity in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):46–8.
4. Bookman M.A., Brady M.F. Intraperitoneal chemotherapy: long-term outcomes revive a long-running debate. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1424–6.
5. Chan J.K., Monk B.J. Reply to F.M. Muggia. *J Clin Oncol* 2016;34(8):882–3.
6. Yen M.S., Juang C.M., Lai C.R. et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72(1):55–60.
7. Topuz E., Salihoglu Y., Aydinler A. et al. Celsite port and catheter as an intraperitoneal access device in the treatment of ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2000;74(3):223–6.
8. Tenckhoff H., Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;14:181–7.
9. Baron M.A. Structure of intestinal peritoneum in man. *Am J Anat* 1941;69:439.
10. Helm C.W. Ports and complications for intraperitoneal chemotherapy delivery. *BJOG* 2012;119(2):150–9.
11. Loureiro J., Aguilera A., Selgas R. et al. Blocking TGF- $\beta$ 1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1682–95.
12. Fung-Kee-Fung M., Provencher D., Rosen B. et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: a review of the evidence and standards for the delivery of care. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):747–56.
13. Winner K.R., Steinkamp M.P., Lee R.J. et al. Spatial modeling of drug delivery routes for treatment of disseminated ovarian cancer. *Cancer Res* 2016;76(6):1320–34.
14. Seagle B.L., Eng K.H., Yeh J.Y. et al. Discovery of candidate tumor biomarkers for treatment with intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Sci Rep* 2016;6:21591.
15. Royer B., Delroeu D., Guardiola E. et al. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(3):415–21.
16. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950–5.
17. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001–7.
18. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34–43.
19. Piccart M.J., Speyer J.L., Markman M. et al. Intraperitoneal chemotherapy: technical experience at five institutions. *Semin Oncol* 1985;12(Suppl 4):90–6.
20. Walker J.L., Brady M.F., DiSilvestro P.A. et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma NCI-supplied agent(s): bevacizumab (NSC #704865, IND #7921) NCT01167712 a GOG/NRG trial (GOG 252). Presented at: 2016 SGO Annual Meeting. March 19–22, 2016. San Diego, CA.
21. Kristensen G., Perren T., Qian W. et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr 5006.
22. Pinilla-Dominguez P., Richardson P., Robertsom J. et al. Nice guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2013;14(8):689–90.
23. Fujiwara K., Nagao S., Kigawa J. et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):834–7.
24. Kalloger S.E., Kobel M., Leung S. et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Mod Pathol* 2011;24(4):512–21.
25. Winner K.R., Steinkamp M.P., Lee R.J. et al. Spatial modeling of drug delivery routes for treatment of disseminated ovarian cancer. *Cancer Res* 2016;76(6):1320–34.
26. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–61.
27. Lesnock J.L., Darcy K.M., Tian C. et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231–7.
28. Jaaback K., Johnson N., Lawrie T.A. Intraperitoneal chemotherapy (administered into the peritoneal cavity) for advanced ovarian cancer improves both overall and disease-free survival. *Cochrane Gynaecological, Neuro-Oncology and Orphan Cancer Group*. Available at: [http://www.cochrane.org/CD005340/GYNAECA\\_intraperitoneal-chemotherapy-administered-peritoneal-cavity-advanced-ovarian-cancer-improves-both](http://www.cochrane.org/CD005340/GYNAECA_intraperitoneal-chemotherapy-administered-peritoneal-cavity-advanced-ovarian-cancer-improves-both).