

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73



# Роль гипертермической внутрибрюшной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников

В.В. Саевец<sup>1, 2</sup>, А.В. Привалов<sup>1, 2</sup>, А.В. Важенин<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Шаманова<sup>1, 2</sup>, А.А. Мухин<sup>1</sup>, А.В. Таратонов<sup>1</sup>, Ю.А. Семенов<sup>2, 3</sup>, Т.Н. Шамаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64;

<sup>3</sup>Министерство здравоохранения Челябинской области; Россия, 454000 Челябинск, ул. Кирова, 165

**Контакты:** Валерия Владимировна Саевец [lalili2013@mail.ru](mailto:lalili2013@mail.ru)

**Введение.** Выживаемость пациенток со злокачественными новообразованиями яичников зависит от распространенности опухолевого процесса, объема хирургического лечения, размера остаточной опухоли. На 1-м этапе рекомендована «агрессивная» хирургическая тактика удаления всех макроскопически определяемых очагов опухоли с последующей противоопухолевой лекарственной терапией. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых методов лечения.

**Цель исследования** – провести оценку эффективности применения имплантируемых порт-систем для введения химиотерапии интраперитонеально в лечении пациенток с распространенными стадиями рака яичников.

**Материалы и методы.** Исследовано 37 случаев рака яичников IIIС стадии за период 2018–2019 гг. На 1-м этапе лечения проведена циторедуктивная операция. На 2-м этапе пациентки случайным образом были рандомизированы на 3 группы: 1-я группа ( $n = 9$ ) – установка порт-системы + проведение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии; 2-я группа ( $n = 11$ ) – проведение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии с последующей системной внутривенной химиотерапией; 3-я группа ( $n = 17$ ) – группа контроля, введение противоопухолевых препаратов внутривенно. Время наблюдения – 27 мес. В группах исследования проанализированы показатели возрастного распределения, степени злокачественности новообразования, объема остаточной опухоли, безрецидивной выживаемости.

**Результаты.** Обнаружены тенденции к различиям в выживаемости без прогрессирования во всех группах исследования. В 1-й группе наблюдалось отсутствие рецидивов у всех пациенток. Во 2-й группе рецидивы составили 18,2 %, в 3-й группе – 23,5 %. В 1-й и 2-й группах преобладали случаи рака яичников G<sub>3</sub>: 6 (66,7 %) и 6 (54,5 %) случаев; в 3-й группе – рак яичников G<sub>1</sub> (9 (52,9 %) случаев).

**Обсуждение.** Особенности химического состава и способа введения препарата повышают эффективность местного воздействия на опухолевые клетки. Введение цитостатических агентов в брюшную полость приводит к минимальной системной токсичности, что превосходит результаты стандартной внутривенной терапии.

**Заключение.** Обнаружено преимущество по безрецидивной выживаемости пациентов после проведения гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с имплантируемой порт-системой в сравнении со стандартными методами лечения.

**Ключевые слова:** рак яичников, интраперитонеальная порт-система, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

**Для цитирования:** Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В. и др. Роль гипертермической внутрибрюшной химиотерапии в комбинации с интраперитонеальной порт-системой в лечении пациенток с распространенными формами рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(4):66–73. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73.

## Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer

V.V. Saevets<sup>1, 2</sup>, A.V. Privalov<sup>1, 2</sup>, A.V. Vazhenin<sup>1, 2</sup>, A.Yu. Shamanova<sup>1, 2</sup>, A.A. Mukhin<sup>1</sup>, A.V. Taratonov<sup>1</sup>, Yu.A. Semenov<sup>2, 3</sup>, T.N. Shamaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

<sup>2</sup>South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskoy St., Chelyabinsk 454092, Russia;

<sup>3</sup>Ministry of Health of Chelyabinsk Region; 165 Kirova St., Chelyabinsk 454000, Russia

**Contacts:** Valeriya Vladimirovna Saevets [lalili2013@mail.ru](mailto:lalili2013@mail.ru)

**Background.** The survival rate of patients with ovarian malignancies depends on the prevalence of the tumor process, the volume of surgical treatment, and the size of the residual tumor. At the first stage, an «aggressive» surgical tactic of removing all macroscopically determined tumor foci with subsequent antitumor drug therapy is recommended. However, the results of treatment remain unsatisfactory, which dictates the need to search for new methods of treatment.

**Objective:** to evaluate the effectiveness of implantable port systems for intraperitoneal chemotherapy administration in the treatment of patients with advanced stages of ovarian cancer.

**Materials and methods.** 37 cases of stage IIIC ovarian cancer were studied for the period 2018–2019. At the first stage of treatment, a cytoreductive operation was performed. At the second stage, the patients were randomly randomized into three groups: group 1 ( $n = 9$ ) – installation of a port system + hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion followed by intraperitoneal chemotherapy; group 2 ( $n = 11$ ) – hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion followed by systemic intravenous chemotherapy; group 3 ( $n = 17$ ) – control group, intravenous administration of antitumor drugs. The observation period is 27 months. In the study groups, the indicators of age distribution, the degree of malignancy of the neoplasm, the volume of the residual tumor, and the relapse-free survival were analyzed.

**Results.** Trends towards differences in progression-free survival were found in all study groups. In group 1, there was no relapse in all patients. In group 2, relapses amounted to 18.2 %, in group 3–23.5 %. G<sub>3</sub> ovarian cancer (6 (66.7 %) and 6 (54.5 %) cases, respectively) prevailed in groups 1 and 2; G<sub>4</sub> ovarian cancer (9 (52.9 %) cases) prevailed in group 3.

**Discussion.** Features of the chemical composition and method of administration of the drug increase the effectiveness of local exposure to tumor cells. The introduction of cytostatic agents into the abdominal cavity leads to minimal systemic toxicity, which exceeds the results of standard intravenous therapy.

**Conclusion.** An advantage in the relapse-free survival of patients after hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combination with an implantable port system was found in comparison with standard methods of treatment.

**Key words:** ovarian cancer, intraperitoneal port system, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion

**For citation:** Saevets V.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V. et al. Role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with an intraperitoneal port system in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. Опухоли женской репродуктивной системы = Tumors of female reproductive system 2021;17(4):66–73. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-66-73.

### Введение

На сегодняшний день рак яичников (РЯ) в мире занимает 9-е место в структуре заболеваемости и 6-е место по смертности среди опухолей репродуктивной системы у женщин. Выживаемость больных РЯ зависит от стадии опухолевого процесса, объема выполненного хирургического лечения, этапа операции, раннего начала и оптимального проведения противоопухолевой лекарственной терапии в адъювантном режиме [1].

В Российской Федерации РЯ занимает 8-е место, «грубый» показатель заболеваемости РЯ в России в 2018 г. составил 18,19 случая на 100 000 женского населения, что в абсолютном выражении составило 14 318 новых случаев заболевания. Средний возраст женщин на момент установления диагноза – 59,3 года. Стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости РЯ составил 11,14 случая на 100 000 женско-

го населения. Прирост показателя заболеваемости РЯ за предшествующие 10 лет (с 2008 г.) – 4,66 % [2].

В Челябинской области показатель заболеваемости РЯ в 2019 г. среди опухолей женского населения составил 20,12 случая на 100 000 населения, или 2,3 %. Среди первичных больных преобладали пациентки с III клинической стадией (34,57 %) [3].

Высокая запущенность РЯ обусловлена несколькими причинами. На сегодняшний день отсутствуют скрининговые программы для РЯ. Маркер СА-125 неспецифичен, и его определение не позволяет диагностировать данное заболевание на начальном этапе. РЯ имеет течение «ласкового убийцы», что характеризуется длительным отсутствием клинического проявления болезни, в связи с чем он диагностируется в большинстве случаев на запущенных стадиях (III–IV стадии) опухолевого процесса. РЯ невозможно заподозрить при гинекологическом осмотре на ранних стадиях,

что делает его «скрытым» от диагностики. Однолетняя летальность на протяжении десятка лет остается стабильной и составляет 22 %. В связи с этим необходимо уделять особое внимание современным методам инструментальной диагностики, которая позволит отобрать категорию пациенток на первичное хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции. Данная опция в ведущих клиниках позволила увеличить медиану продолжительности жизни с 30 мес до 5 лет [4–12]. Также важна оценка AGOSCORE для определения полноты ответа у пациенток с первым рецидивом РЯ. Это будет решающим фактором для определения тактики лечения у пациенток с рецидивом РЯ [13].

Основным клиническим признаком РЯ является асцит, который нередко является клиническим индикатором диссеминированного опухолевого процесса, изнуряющий пациентку и требующий эвакуации асцитической жидкости из брюшной полости. Местное введение химиопрепаратов в ряде исследований связано с высокими показателями безрецидивной выживаемости, хотя вопрос о данном методе остается дискуссионным.

Так, в 1996 г. [14] было опубликовано первое исследование, оценивающее эффективность внутрибрюшинной химиотерапии у пациенток с РЯ III стадии с проведенным неоптимальным хирургическим лечением (размеры остаточной опухоли составляли <2 см). В контрольной группе больные получали стандартное лечение, принятое в то время (циклофосфан и цисплатин внутривенно, суммарно 6 курсов). В исследуемой группе пациенткам вводился внутрибрюшинно препарат цисплатин, а циклофосфан – внутривенно 6 курсов. В связи с токсичностью запланированный объем лечения в каждой группе получили 58 % больных [14]. В 2006 г. в исследовании GOG104 [15] операция “second look” была выполнена 297 (54,4 %) пациенткам из 546. Полный патоморфологический ответ был зафиксирован у 47 и 36 % больных в группах внутрибрюшинной и внутривенной химиотерапии соответственно. Статистическое сравнение не было представлено в связи с небольшим числом пациенток, подвергшихся операции “second look”. Переносимость внутрибрюшинной терапии была существенно хуже в связи с местными осложнениями (боли в животе слабой и выраженной степени у 18 % больных). В то же время в группе внутрибрюшинной химиотерапии отмечалась более низкая частота нейтропении (40 % против 50 %) и ототоксичности (7 % против 14 %), что связано с меньшим системным воздействием платины [15].

В исследовании GOG114 приняли участие 462 пациентки с РЯ и резидуальной опухолью размером до 2 см. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 24 ч, затем цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно

1 раз в 21 день, 6 циклов; 2-я группа – 2 цикла препарата карбоплатин АUC6 внутривенно каждые 4 нед, паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 24 ч и цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 21 день, 6 циклов. Во 2-й группе исследования нейтропения, тромбоцитопения, желудочно-кишечная и метаболическая токсичность встречались чаще, чем в 1-й группе. В результате 18 % пациенток получили не более 2 курсов внутрибрюшинной химиотерапии. При этом показатели выживаемости без прогрессирования были выше у пациенток 2-й группы против показателей пациенток 1-й группы (медиана 28 мес против 22 мес; относительный риск 0,78;  $p = 0,01$ ), как и показатели общей выживаемости (медиана 63 мес против 52 мес; относительный риск 0,81;  $p = 0,05$ ) [15].

В 2006 г. были опубликованы результаты исследования GOG172 для пациенток с РЯ и первичной перитонеальной карциномой III стадии с неполной циторедукцией (R1). Всем пациенткам в 1-й день внутривенно вводили паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч с последующей рандомизацией на 2 группы: 1 – введение во 2-й день цисплатина 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно; 2 – цисплатин 100 мг внутривенно + паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup>. Лечение проводилось каждые 3 нед в течение 6 циклов с оценкой качества жизни. Такие побочные эффекты лечения, как боли III и IV степени, выраженная общая слабость, метаболическая, гематологическую, неврологическую токсичность, чаще отмечались в группе с интраперитонеальным введением химиопрепаратов, нежели в группе с внутривенным. Только 42 % пациенток группы с интраперитонеальным введением химиопрепаратов получили 6 циклов лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18,3 и 23,8 мес ( $p = 0,05$ ), а медиана общей выживаемости – 49,7 и 65,6 мес ( $p = 0,03$ ) в группе внутривенного и интраперитонеального введения соответственно. Качество жизни было снижено в группе интраперитонеального введения, особенно после 4-го цикла и оставалось низким в течение 3–6 нед (но менее года) после окончания лечения [16].

Результаты исследования GOG172 показали снижение риска рецидивов опухоли на 28 %, а также преимущество в 16 мес по общей выживаемости для больных после оптимальной циторедуктивной операции (медиана общей выживаемости для интраперитонеального введения химиопрепаратов составила 66,9 мес, для внутривенного – 49,5 мес) [17].

В настоящее время продолжают 3 крупномасштабных рандомизированных исследования по изучению эффективности внутрибрюшинной химиотерапии на основе препарата карбоплатин АUC6. Ожидаются результаты изучения потенциала внутрибрюшинной химиотерапии при проведенном неоптимальном хирургическом лечении, а не только в случаях с оптимальной циторедукцией [17].

В исследовании GOG252 — крупнейшем рандомизированном исследовании эффективности внутрибрюшинной химиотерапии с участием 1560 пациенток с диагнозом РЯ, рака тела матки и первичной перитонеальной карциномы I–III стадии, с проведенной оптимальной и полной циторедукцией — достоверных различий в эффективности терапии между группами внутрибрюшинной и внутривенной химиотерапии выявлено не было. Предположением J. Walker и соавт. является влияние препарата бевацизумаб на результаты внутрибрюшинной химиотерапии, а также низкие дозы цисплатина ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) [18].

Из-за частых проведенных продолжительного токсичного лечения для улучшения качества жизни пациенток лапароскопические вмешательства заменяют установкой интраперитонеальной порт-системы. Так, внутрибрюшинная химиотерапия позволяет улучшить результаты лечения после первичного полного циторедуктивного вмешательства при более высокой, но приемлемой токсичности. Таким образом, актуальным и дискуссионным на сегодняшний день остается вопрос об эффективности применения внутрибрюшинной химиотерапии [19].

**Цель исследования** — провести оценку эффективности применения имплантируемых порт-систем в сочетании с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией (ГИИХ) в лечении пациенток с распространенными стадиями РЯ.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое, с распределением по группам случайным образом, нерандомизированное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». В исследование были включены 37 пациенток после диагностической лапароскопии или пункции опухоли под ультразвуковой навигацией с морфологически подтвержденным диагнозом «РЯ III стадия процесса, серозная карцинома  $G_1$  или  $G_3$ » за период с декабря 2018 г. по сентябрь 2019 г. Всем больным на 1-м этапе выполнено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции: экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, перитонэктомия малого таза и брюшной полости, включая резекцию диафрагмы при ее вовлечении.

Распространенность опухолевого процесса оценивали согласно классификации FIGO и TNM (2009). Перед началом лечения всем пациенткам проводили обследование, включающее позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией, определение уровня маркера СА-125, обследование органов желудочно-кишечного тракта, гистологическую верификацию диагноза. Все пациентки прошли лабораторно-инструментальное обследование

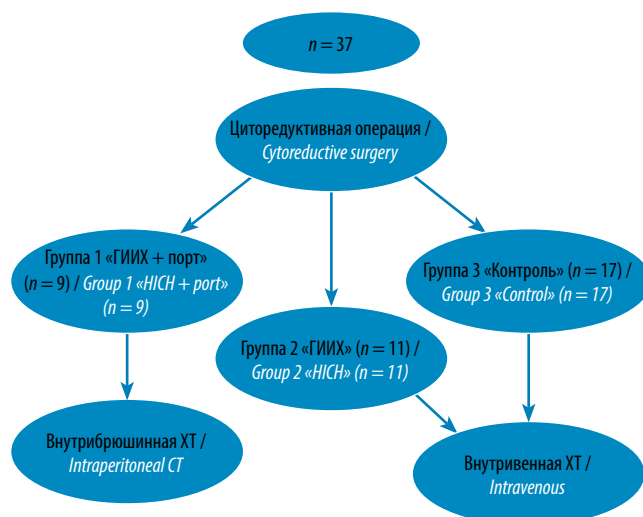
в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи. Соматический статус на момент лечения — ECOG 0–1.

Полноту циторедукции оценивали интраоперационно в зависимости от индекса перитонеального канцероматоза. В целях унификации и удобства применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ в настоящей работе были использованы индексы CC (Completeness of Cytoreduction — полнота циторедукции).

Критерии включения в исследование: РЯ IIIС, серозный рак низкой и высокой степени злокачественности ( $G_1$  и  $G_3$ ), операция в объеме максимальной циторедукции на 1-м этапе, возраст  $>18$  лет, письменное согласие на участие в исследовании, статус ECOG 0–1.

Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции. Дизайн исследования представлен на рисунке. В 1-й ( $n = 9$ ) и 2-й группе ( $n = 11$ ) пациенткам выполняли ГИИХ. В 3-й группе ( $n = 17$ ) пациенткам было проведено хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции с последующей стандартной химиотерапией по схеме: паклитаксел  $175 \text{ мг/м}^2$  и карбоплатин AUC6 путем внутривенного введения.

Внутрибрюшинную перфузию проводили по закрытой методике на аппарате Performer HT (RanD) с объемной скоростью  $1000 \text{ мл/мин}$  в течение 60 мин по сформированному временному контуру раствором, состоящим из разведенного в  $7000 \text{ мл}$  изотонического ( $0,9 \%$ ) раствора хлорида натрия химиопрепарата, в условиях гипертермии при температуре  $42^\circ\text{C}$ . После выполнения циторедуктивной операции в левом подреберье была установлена перитонеальная порт-система



Общий дизайн исследования. ХТ — химиотерапия, ГИИХ — гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

The overall design of the study. CT — chemotherapy, HICH — hyperthermic intraperitoneal chemotherapy



с целью проведения внутрибрюшинной химиотерапии в послеоперационном периоде.

Методика интраоперационной имплантации внутрибрюшинной порт-системы не относится к технически сложным процедурам, процесс установки длится около 20 мин. Лапаропорт устанавливали интраоперационно, что позволяло адекватно расположить катетер в малом тазу, и фиксировали в VIII межреберье по срединно-ключичной линии, поскольку при креплении его к реберной надкостнице исключается перемещение резервуара в подкожной клетчатке при движении. Показания к проведению в дальнейшем внутрибрюшинной химиотерапии и, соответственно, постановке лапаропорта определяли интраоперационно после адекватного хирургического стадирования, включая забор асцитической жидкости и смывов с брюшины, а при необходимости — морфологического подтверждения диагноза (с помощью срочного гистологического исследования) и выполнения оптимальной циторедуктивной операции. На данную методику получен патент № 2740628 [20].

В последующем пациентки получали разработанные оригинальные режимы химиотерапии:

- паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> 3-часовая инфузия внутривенно капельно в 1-й день;
- цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> или карбоплатин AUC6 в течение 1 ч внутрибрюшинно, разведенный в 2 л физиологического раствора, доведенного до температуры 37 °С, капельно на 2-й день;
- паклитаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1 ч внутрибрюшинно, разведенный в 2 л физиологического раствора, доведенного до температуры 37 °С, капельно на 2-й день.

На 3-м этапе через 21 день после расширенного хирургического лечения всем больным проведено 6 циклов полихимиотерапии: в 1-й группе с предварительной имплантацией порт-системы проведена полихимиотерапия, во 2-й и 3-й группе — стандартная химиотерапия по классической методике: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин AUC6 путем внутривенного введения. Всем пациенткам проведено 6 циклов лечения с интервалом 21 день.

Статистическую обработку материала выполняли при помощи лицензионного пакета программ Statistcs 17.0 (США). Качественные признаки были проанализированы с помощью критерия Фишера. Для сравнения по количественным признакам использовали критерий Краскела—Уоллиса. Конечной точкой исследования являлась выживаемость без прогрессирования — время от начала заболевания до установления прогрессирования заболевания.

### Результаты

При анализе групп исследования возраст пациентов варьировал от 37 до 67 лет, медиана возраста составила 46 лет (средний возраст — 46,67 года) (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по возрасту

Table 1. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by age

Возраст, лет Age, years old	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)
30–39	5 (14,0)
40–49	20 (54,0)
50–59	9 (24,0)
60–69	3 (8,0)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	37 (100)

По результатам наблюдения в 1-й группе пациентов средний возраст составил 43,3 года, во 2-й группе — 44,3, в 3-й группе — 47 лет. Время наблюдения за пациентами от начала хирургического лечения составило 27 мес.

По степени злокачественности: низкоккачественные опухоли (G<sub>1</sub>) преобладали в 3-й группе, высококачественные опухоли (G<sub>3</sub>) — в 1-й и 2-й группах исследования (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по степени злокачественности опухоли

Table 2. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by the degree of malignancy of the tumor

Степень дифференцировки опухоли Degree of tumor differentiation	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)		
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
G <sub>1</sub>	3 (33,3)	5 (45,5)	9 (52,9)
G <sub>3</sub>	6 (66,7)	6 (54,5)	8 (47,1)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	9 (100)	11 (100)	17 (100)

По объему остаточной опухоли: в 1-й группе остаточная опухоль размером до 1 см была у 2 пациенток, во 2-й группе — у 4, в 3-й группе — у 6. Таким образом, группы были сопоставимы (табл. 3).

Для сравнения исследуемых групп по качественным признакам использовали критерий Фишера ( $p = 0,435$ ), для сравнения по количественным признакам — критерий Краскела—Уоллиса ( $p = 0,758$ ). Критический уровень значимости был принят за 0,05. Отсутствие статистически значимых результатов связано с началом данного исследования, которое является пилотным, малой выборкой в исследуемых группах, жесткими

**Таблица 3.** Распределение пациенток со злокачественными новообразованиями яичников по объему остаточной опухоли

Table 3. Distribution of patients with ovarian malignant neoplasms by the volume of the residual tumor

Объем остаточной опухоли (R) Residual tumor volume (R)	Число пациенток, n (%) Number of patients, n (%)		
	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
R0	7 (78,0)	7 (64,0)	11 (65,0)
R1	2 (22,0)	4 (36,0)	6 (35,0)
Всего Total	9 (100)	11 (100)	17 (100)

**Примечание.** R0 — визуально опухоль не определяется;  
R1 — объем остаточной опухоли до 1 см.

**Note.** R0 — the tumor is not visually detected; R1 — the volume of the residual tumor is up to 1 cm.

критериями включения и исключения в группы исследования, а также коротким периодом наблюдения от момента хирургического лечения. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, нами обнаружены тенденции к различиям в выживаемости без прогрессирования за период наблюдения 27 мес во всех группах при условии полной сопоставимости групп по основным критериям (возраст, стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки, объем хирургического лечения на 1-м этапе). В 1-й группе с применением всех 3 компонентов лечения (циторедуктивная операция, ГИИХ с цисплатином с последующим введением противоопухолевой лекарственной терапии внутривнутрибрюшинно через предварительно имплантируемую порт-систему) отсутствие рецидивов наблюдали у всех пациенток. Во 2-й группе исследования доля рецидивов составила 18,2 %, в 3-й группе (стандартное лечение) — 23,5 %.

## Обсуждение

Процессы диссеминации и метастазирования злокачественных опухолей яичников чаще происходят по брюшине, а введение цитостатических агентов в брюшную полость позволяет усилить местное действие активного вещества противоопухолевого лекарственного препарата. При данной методике уровень системной токсичности препарата не увеличивается. Препарат цисплатин быстро пенетрирует в кровеносное русло, достигая максимальной системной концентрации. В связи с этим при методике ГИИХ используют преимущественно цисплатин [18].

Применение ГИИХ после циторедуктивной операции на 1-м этапе в комбинации с имплантацией перитонеальной порт-системы с последующей внутривнутрибрюшинной химиотерапией позволяет увеличить время до прогрессирования.

Таким образом, результаты введения препаратов в брюшную полость превосходят результаты стандартной внутривенной терапии, что согласуется с данными ряда других публикаций [15, 17].

## Заключение

Первые результаты пилотного исследования по оценке эффективности лечения распространенных форм РЯ по методике, включающей поэтапное выполнение максимальной циторедукции без остаточной визуально определяемой опухоли, проведение ГИИХ с препаратом цисплатин по закрытой методике с последующей внутривнутрибрюшинной химиотерапией, с предварительной имплантацией порт-системы, продемонстрировали увеличение безрецидивной выживаемости в сравнении со стандартными методами лечения. Данная методика запатентована и активно внедрена в клиническую практику онкологического отделения гинекологического ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. IARC — International Agency for Research on Cancer — Ovary — Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Доступно по: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Available at: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2019.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2019.pdf). (In Russ.)].
3. Важеннин А.В., Доможирова А.С., Аксенова И.А. и др. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2019 г.: статистический сборник. Челябинск: Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2020, 90 с. [Vazhenin A.V., Domozhirova A.S., Aksenova I.A. et al. Epidemiological features of the oncological situation and indicators of the state of oncological care to the population in the Chelyabinsk region in 2019: a statistical collection. Chelyabinsk: Press Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, 2020. 90 p. (In Russ.)].
4. Захаренко А.А., Беляев М.А., Трушин А.А. и др. Первые результаты применения лапароскопической аэрозольной внутривнутрибрюшинной химиотерапии (PIPEC) при лечении карциноматоза брюшины у больных раком желудка. Вопросы онкологии 2018;64(2):222–7. [Zakharenko A.A., Belyaev M.A., Trushin A.A. et al. The first results of the use of laparoscopic aerosol intraperitoneal chemotherapy (PIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in patients

- with stomach cancer. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2018;2(64):222–7. (In Russ.).
5. Захаренко А.А., Зайцев Д.А., Беляев М.А. и др. Современная стратегия лечения больных с карциноматозом брюшины. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2017;4(24):7–12. [Zakharenko A.A., Zaitsev D.A., Belyaev M.A. et al. Modern strategy of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific notes of the St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov* 2017;4(24):7–12. (In Russ.).]
  6. Захаренко А.А., Зайцев Д.А., Натха А.С. и др. Внутривнутрибрюшная химиотерапия – современное видение проблемы. Вопросы онкологии 2017;5(63):708–13. [Zakharenko A.A., Zaitsev D.A., Natkha A.S. et al. Intra-abdominal chemotherapy is a modern vision of the problem. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2017;5(63):708–13. (In Russ.).]
  7. Захаренко А.А., Натха А.С., Трушин А.А. и др. Аэрозольная внутривнутрибрюшная химиотерапия – новый эффективный способ лечения карциноматоза брюшины. Российский биомедицинский журнал 2015;3(16):834–49. [Zakharenko A.A., Natkha A.S., Trushin A.A. et al. Aerosol intraperitoneal chemotherapy is a new effective method of treating peritoneal carcinomatosis. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal = Russian Biomedical Journal* 2015;3(16):834–49. (In Russ.).]
  8. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю. и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы). Современная онкология 2018;1(20):5–10. [Tandelov R.K., Selchuk V.Yu., Morkhov K.Yu. et al. The role of cytoreductive operations in the treatment of advanced ovarian cancer (literature review). *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2018;1(20):5–10. (In Russ.).]
  9. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Красильников С.Э. и др. Особенности современной внутривнутрибрюшной терапии у больных раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;1(12):85–93. [Kedrova A.G., Levakov S.A., Krasilnikov S.E. et al. Features of modern intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer. *Opuholi zhen'skoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;1(12):85–93. (In Russ.).]
  10. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал 2014;(5):45–53. [Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G. Peritoneal carcinomatosis. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2014;(5):45–53. (In Russ.).]
  11. Тюляндина А.С., Буйденко В.Ю., Жордания К.И. и др. Первый опыт использования внутривнутрибрюшной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(3):99–104. [Tyulyandina A.S., Buidenok V.Yu., Zhordania K.I. et al. The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients with disseminated ovarian cancer. *Opuholi zhen'skoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2011;(3):99–104. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2011-03-99-104.
  12. Muallem M.Z., Gasimli K., Richter R. et al. AGO Score as a predictor of surgical outcome at secondary cytoreduction in patients with ovarian cancer. *Anticancer Res* 2015;35(6):3423–9.
  13. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303.
  14. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950–5. DOI: 10.1056/NEJM199612263352603.
  15. 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.
  16. Trimble E.L., Christian M.C. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):3, 4.
  17. Tewari D., Java J.J., Salani R. et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1460–6.
  18. Walker J.L., Brady M.F., Wenzel L. et al. Randomized trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy plus bevacizumab in advanced ovarian carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2019;37(16):1380–90.
  19. Provencher D.M., Gallagher C.J., Parulekar W.R. et al. OV21/PETROC: a randomized gynecologic cancer intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2018;29(2):431–8.
  20. Патент № 2740628 РФ «Приемопередающее устройство. Способ одномоментной установки внутривнутрибрюшной порт-системы в сочетании с интраоперационной гипертермической химиоперфузией (HIPEC), включающий интраоперационную установку внутривнутрибрюшной порт-системы с возможностью дальнейшего проведения нормотермической химиоперфузии через порт-систему». Доступно по: <https://findpatent.ru/patent/274/2740628.html>. [Patent of the Russian Federation No. 2740628 “A transceiver. Technique for simultaneous installation of an intraperitoneal port system in combination with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) that includes intraoperative installation of an intraperitoneal port system with the possibility of further normothermic chemoperfusion through the port system”. Available at: <https://findpatent.ru/patent/274/2740628.html>. (In Russ.).]

**Вклад авторов**

В.В. Саевец: написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, сбор данных;  
 А.В. Привалов, А.В. Важенин, Ю.А. Семенов: научное редактирование рукописи, анализ полученных данных;  
 А.Ю. Шамаева: написание текста рукописи, научное редактирование рукописи;  
 А.А. Мухин: написание текста рукописи, сбор данных;  
 А.В. Таратонов: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных;  
 Т.Н. Шамаева: анализ полученных данных, статистический анализ данных.

**Authors' contributions**

V.V. Saevets: writing the article, developing the study design, performing data collection;  
 A.V. Privalov, A.V. Vazhenin, Yu.A. Semenov: editing the article, performing data analysis;

A.Yu. Shamanova: writing and diting the article;  
A.A. Mukhin: writing the article, performing data collection;  
A.V. Taratonov: reviewing relevant publications, performing data collection;  
T.N. Shamaeva: performing data analysis.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Chelyabinsk Center of Oncology and Nuclear Medicine. All patients signed written informed consent to participate in the study.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

В.В. Саевец / V.V. Saevets: <https://orcid.org/0000-0003-2572-2408>

А.В. Привалов / A.V. Privalov: <https://orcid.org/0000-0002-9827-5584>

А.В. Вазенин / A.V. Vazhenin: <https://orcid.org/0000-0002-7807-8479>