



ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

А.С. ДЗАСОХОВ*, А.А. КОСТИН**, В.Л. АСТАШОВ*, А.В. ТУРИЕВ*, А.Д. УСКОВ*

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной онкологический диспансер» Российская Федерация,
ул. Карбышева, д.6, г.о. Балашиха, Московская область, 143900, Россия
**ФГАОУ ВО РУДН, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

Аннотация. Введение. Регистрация любых нежелательных явлений медицинского характера является неотъемлемой частью клинических исследований в части оценки безопасности исследуемой методики лечения. При регистрации любого нежелательного явления оценивается наличие или отсутствие причинно-следственной связи с исследуемым воздействием. Высокая частота встречаемости перитонеального канцероматоза при раке яичников, клиническая значимость и устойчивость к терапии этого явления побуждают исследователей во всём мире вести поиск эффективной и безопасной методики его лечения. Одним из наиболее перспективных с точки зрения сочетания эффективности и безопасности способов лечения перитонеального канцероматоза является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением. При становлении этой методики в первые 10-15 лет с 2000 г. исследователи показали безопасность методики в группах пациенток паллиативного профиля при лечении злокачественных новообразований яичников. В нашем исследовании на большой выборке больных впервые в мире было проведено сопоставление частоты встречаемости нежелательных явлений при лечении рака яичников в группе больных, получавших внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением в составе комбинированного лечения рака яичников, и группе больных, получавших стандартное комбинированное лечение без нее. **Цель исследования** – изучение профиля нежелательных явлений и последующая сравнительная характеристика в группах пациенток, получавших комбинированное лечение впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом в стандартном варианте и с дополнением стандартного лечения 3-мя сеансами внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением. **Материалы и методы исследования.** Общий пул пациенток исследования составил 164 человека, канцероматоз был верифицирован гистологически во всех случаях в ходе циторедуктивного этапа операции, рандомизация проводилась в этот же момент. Распределение пациенток в группах было гомогенным и случайным. В основной группе исследования 1-й сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводился сразу по завершении циторедуктивного этапа симульатно с ним. 2-й и 3-й сеансы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением проводились с интервалом 42 дня, начиная от первого. Интравенозная системная полихимиотерапия проводилась в рамках одной госпитализации и двунаправленной химиотерапии: 1-й, 3-й и 5-й курсы полихимиотерапии с 1-м, 2-м и 3-м сеансом внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением. Через 6 месяцев по окончании комбинированного лечения в обеих группах проводилось этапное обследование, дополненное в основной группе диагностической лапароскопией и мультифокальной биопсией брюшины. В обеих группах проводилась регистрация всех нежелательных явлений для сравнительной характеристики групп исследования по критерию нежелательных явлений. **Результаты и их обсуждение.** В сопоставляемых группах статистически значимых различий в отношении встречаемости нежелательных явлений выявлено не было. **Заключение.** В первом относительно крупном контролируемом рандомизированном исследовании удалось подтвердить благоприятный профиль безопасности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением как компонента двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Ключевые слова: рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, *Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy*, нежелательные явления, осложнения.

CHARACTERISTICS OF ADVERSE EVENTS DURING THE INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY UNDER PRESSURE DURING THE COMBINED TREATMENT OF OVARIAN CANCER

A.S. DZASOKHOV*, A.A. KOSTIN**, V.L. ASTASHOV*, A.V. TURIEV*, A.D. USKOV*

*State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Oncological Dispensary"
Russian Federation, Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

**FSAOU VO RUDN, Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract. Introduction. Registration of any adverse events of a medical nature is an integral part of clinical trials in terms of assessing the safety of the studied treatment method. When registering any undesirable phenomenon, the presence or absence of a causal relationship with the studied effect is assessed. The high incidence of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer, the clinical significance and resistance to therapy of this phenomenon encourage researchers around the world to search for an effective and safe method of its treatment. One of the most promising methods of treatment of peritoneal carcinomatosis from the point of view of the combination of efficacy and safety is intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. During the formation of this technique in the first 10-15 years since 2000, researchers have shown the safety of the technique in groups of palliative patients in the treatment of ovarian malignancies. In our study on a large sample of patients, for the first time in the world, the frequency of adverse events in the treatment of ovarian cancer was compared in a group of patients receiving intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure as part of the combined treatment of ovarian cancer, and a group of patients receiving standard combined treatment without it. **The aim of the study** was to study the profile of adverse events and subsequent comparative characteristics in groups of patients receiving combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis in the standard version and with the addition of standard treatment with 3 sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. **Materials and methods of research.** The total pool of study patients was 164 people, carcinomatosis was verified histologically in all cases during the cytoreductive stage of the operation, randomization was carried out at the same time. The distribution of patients in the groups was homogeneous and random. In the main group of the study, the 1st session of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure was carried out immediately after the completion of the cytoreductive stage in parallel with it. The 2nd and 3rd sessions of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure were carried out at intervals of 42 days, starting from the first. Intravenous systemic polychemotherapy was performed as part of one hospitalization and bidirectional chemotherapy: 1st, 3rd and 5th courses of polychemotherapy with 1st, 2nd and 3rd sessions of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure. 6 months after the end of the combined treatment, a step-by-step examination was performed in both groups, supplemented in the main group by diagnostic laparoscopy and multifocal peritoneal biopsy. In both groups, all adverse events were recorded for comparative characteristics of the study groups according to the criterion of adverse events. Results and their discussion. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events in the compared groups. **Conclusion.** In the first relatively large controlled randomized trial, it was possible to confirm a favorable safety profile of intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure as a component of bidirectional chemotherapy as part of the standard combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

Key words: ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure, intraperitoneal Aerosol chemotherapy under pressure, Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy, adverse events, complications.

Введение. Нежелательное явление (НЯ) в рамках клинических исследований (согласно ICH GCP) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее у пациента, после введения препарата (или после проведения медицинского вмешательства). Стандартный термин «нежелательное явление» для Российской Федерации утвержден ГОСТР «Надлежащая клиническая практика» [3]. Регистрация нежелательных явлений является важнейшей составляющей изучения безопасности в рамках клинических исследований. В частности, в контролируемых исследованиях сравнивают частоту возникновения конкретных нежелательных явлений между группой воздействия (основной группой исследования) и группой контроля (активного контроля либо плацебо). Достоверное различие частоты нежелательных явлений в группах позволяет судить о причинно-следственной взаимосвязи конкретного нежелательного явления с исследуемым воздействием.

Известно, что перитонеальный канцероматоз является прогностически неблагоприятным фактором при раке яичников, резистентен к химиотерапии, в подавляющем большинстве случаев не позволяет выполнить оптимальную хирургическую циторедукцию, напрямую связан со снижением качества жизни

и встречается в подавляющем большинстве случаев при раке яичников, как на этапах первичного выявления заболевания, так и при рецидивах [4, 5, 10, 15].

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением – ВАХД (*PIPAC* – англ.) – представляет собой нормотермический вариант локорегионарного лечения перитонеального канцероматоза.

Первоначальный период внедрения методики *PIPAC* с 2000 г. по 2013–2015г.г. охарактеризовался множеством исследований профиля безопасности *внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением* (ВАХД) у пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, включая рак яичников с перитонеальным канцероматозом. Исследователям удалось продемонстрировать применимость и безопасность методики в сочетании с очевидным непосредственным клиническим противоопухолевым эффектом [6, 13, 14, 16, 17].

В нашем исследовании впервые в мире была применена ВАХД для лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников [1]. Для клинического исследования впервые в мире был разработан протокол проспективного открытого рандомизированного контролируемого исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом» [12]. При оценке профиля безопасности в основной и контрольной группах исследования нами не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости нежелательных явлений.

Классификация хирургических осложнений Clavien-Dindo. В 1992 году Клавьен П.А. и Диндо Д. предложили классификацию послеоперационных осложнений, дополненную и усовершенствованную к настоящему времени [8, 9, 11]. Классификация Клавьена-Диндо определяет хирургическое осложнение как любое отклонение от идеального послеоперационного течения, которое не присуще процедуре [11].

Нежелательные явления хирургического профиля согласно использованного нами протокола исследования могут быть связаны с выполнением циторедуктивного вмешательства, сеанса ВАХД или диагностической лапароскопии [2, 12].

По степени тяжести классификация *Clavien-Dindo* разделяет нежелательные явления на 5 классов, в зависимости от выраженности возникших последствий и мер, потребовавшихся для их купирования.

I класс. Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного лечения или хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств.

II класс. Требующие лечения медикаментозными препаратами, помимо допускаемых для I класса осложнений, также включены переливание крови и общее парентеральное питание.

III класс. Требующие хирургических, эндоскопических, радиологических вмешательств:

– IIIA класс. Вмешательства без общего обезболивания

– IIIB класс. Вмешательства под общим обезболиванием

IV класс. Опасные для жизни осложнения, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии:

– IVA класс. Дисфункция одного органа (включая гемодиализ)

– IVB класс. Полиорганная недостаточность

V класс. Смерть пациента

Если осложнения на момент выписки привели к инвалидности, то к соответствующему классу осложнения добавляется суффикс «d».

Оценка токсичности по критериям NCI CTCAE v5.0. Оценка нежелательных явлений токсического профиля выполняется отдельно для каждого из проявлений в соответствии со специализированной шкалой оценки токсичности цитостатической терапии. Впервые этот набор критериев был разработан и представлен до 1988 года Национальным Институтом Рака США (*National Cancer Institute USA*), аббревиатура первых букв которого составляет первую часть названия – *NCI*. Название представленного документа: общие терминологические критерии нежелательных явлений (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). И в виде аббревиатуры – *CTCAE*. В нашем исследовании используется 5-я версия предложенных критериев [7].

Материалы и методы исследования. Общее количество пациенток, включенных в исследование, составило 164 человека. Все пациентки были подвергнуты лапаротомии. Во всех случаях был интраоперационно визуально определяемый и морфологически верифицированный канцероматоз брюшины без экстраабдоминальных и экстраперитонеальных метастазов, что соответствовало IIIb-IIIc стадиям рака яичников.

Этапы исследования и проводимые мероприятия. Нулевым этапом исследования (этап 0) было предоперационное обследование.

Пациенткам обеих групп после обследования производили экстирпацию матки с придатками, оментэктомию и мультифокальную биопсию из 4х участков брюшины, пораженных визуально определяемыми метастазами. Объем циторедукции во всех случаях был неоптимальный в связи с масштабным поражением брюшины метастазами.

Рандомизация происходила интраоперационно после срочной морфологической верификации канцероматоза путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>, где 0 означает попадание пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную.

Пациенткам контрольной группы после рандомизации и органоуносящего этапа операции выполняли стандартное ушивание передней брюшной стенки. В основной группе исследования непосредственно после завершения циторедуктивного этапа проводили сеанс ВАХД раствором *цисплатина* и *доксорубицина* в 180 мл физиологического раствора соли согласно утвержденного протокола из расчёта: *цисплатин* 10,5 мг/м² и *доксорубицин* из расчёта 2,1 мг/м² [2].

Первый курс интравенозной *полихимиотерапии* (ПХТ) по схеме *наклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АUC 5-7* (ТС) проводился всем пациенткам через 7 дней после хирургического этапа. Следующий (второй) курс ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования, и далее проводилось ещё 4 курса (суммарно 6 курсов системной ПХТ) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились с интервалом 42 дня, считая от первого сеанса, проведенного в рамках первичного хирургического лечения. С учетом ранее выполненной первичной органоуносящей операции с симультантным ВАХД вторая (и третья) процедуры внутрибрюшной химиотерапии (*PIRAC*) фактически были диагностической лапароскопией с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсией брюшины в сочетании с ВАХД [12].

После выполнения 2-го и 3-го сеансов ВАХД системная интравенозная ПХТ по схеме ТС проводилась через сутки после ВАХД после ранней активизации пациенток и стандартной премедикации.

Через 6 месяцев по окончании лечения представительницам основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников.

Клинический и демографический состав групп. Выборка пациенток исследования составила 164 человека, из которых 79 пациенток были в основной группе, 85 человек – в контрольной. Средний возраст пациенток основной группы – 56.8 года, в контрольной – 56.2 года. Распределение в группах было случайным, что подтверждает расчёт точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни, уровень значимости которого составил 0,799.

Во всех 164 случаях был морфологически верифицирован серозный рак яичников III стадии. В основной группе IIIb стадия была установлена у 17 пациенток, а IIIc – у 62. В контрольной у 13 и 72 соответственно. Расчёт критерия Барнарда показал уровень значимости $p=0.364$, что свидетельствовало о гомогенном распределении по группам.

Во всех 164 случаях был выявлен и интраоперационно морфологически верифицирован канцероматоз брюшины. *Индекс перитонеального канцероматоза (PCI)* находился в диапазоне значений от 7 до 39 баллов в контрольной и от 5 до 39 баллов в основной группах соответственно.

Средний показатель индекса *PCI* в основной группе составил 23.1, а в контрольной 23.7 балла. Уровень значимости при сравнении групп посредством точного критерия сумм Уилкоксона-Манна-Уитни составил 0.642. Следовательно, распределение пациенток между группами по индексу канцероматоза было случайным.

Для пациенток из контрольной группы 6 курсов ПХТ по схеме ТС после операции были единственным вариантом цитостатической лекарственной терапии. В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением 2-х сеансов ВАХД с интервалом 42 дня. Каждой из пациенток был проведен как минимум 1 сеанс ВАХД, два сеанса были проведены у 72 пациенток, по три сеанса – у 69 пациенток. Всего было проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2.8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 минут, в среднем 74 минуты. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня. Также в основной группе было проведено 404 курса системной ПХТ, то есть в среднем 5.6 курса на одного пациента. В контрольной группе всего проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составляет 5.7 курса на человека.

Оценка профиля безопасности нами проводилась путем регистрации и классификации нежелательных явлений в сфере осложнений хирургического компонента лечения и в сфере токсических явлений цитостатического генеза.

Результаты и их обсуждение. В обеих группах исследования не было зарегистрировано послеоперационных осложнений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства. Также за все время проведения исследования не было зафиксировано ни одного летального исхода, связанного с развитием хирургических или токсикологических осложнений.

В основной группе исследования не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелых нежелательных явлений хирургического профиля. У трех пациенток основной группы заживление послеопера-

ционной раны в месте установки троакара происходило вторичным натяжением. Без инфицирования раны и развития флегмоны. Данные события развивались после выписки, протекали благоприятно и не требовали дополнительной коррекции. При выполнении следующего сеанса ВАХД, края раны иссекались, в послеоперационном периоде после иссечения заживление происходило первичным натяжением. Эти нежелательные явления были классифицированы как I класс по *Clavien-Dindo*.

В контрольной группе осложнений хирургического профиля зарегистрировано не было.

В контрольной группе за все время исследования было зарегистрировано 367 эпизода развития нежелательных явлений токсикологического профиля на 384 курса системной ПХТ. Тяжелых осложнений 4 степени зарегистрировано не было. Нежелательные явления 3 степени были зарегистрированы в 40 случаях, 2 степени в 91 случае, еще в 236 случаях нежелательные явления представляли собой незначительные отклонения от нормы (1 степень). Детальная информация о профиле нежелательных явлений в контрольной группе представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нежелательные явления (контрольная группа)

Наименования и степень тяжести нежелательного явления	Количество зарегистрированных эпизодов
Анемия 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	70
Анемия 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	34
Анемия 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	21
Лейкопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	94
Лейкопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	39
Лейкопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	18
Тромбоцитопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	28
Тромбоцитопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	2
Тромбоцитопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	1
Повышение уровня креатинина 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	44
Повышение уровня креатинина 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	16
Повышение уровня креатинина 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	0

Нежелательных явлений токсикологического профиля за все время исследования в основной группе было зарегистрировано 332 случая на 404 курса интравенозной ПХТ. Из них 209 случаев представляли собой незначительные отклонения от нормальных показателей (1-я степень). Нежелательные явления 2 и 3 степеней были зарегистрированы в 88 и 35 случаях, соответственно. Тяжелых осложнений 4 степени выявлено не было.

Более подробно перечень нежелательных явлений цитостатического генеза в основной группе представлен в табл. 2.

Таблица 2

Нежелательные явления (основная группа)

Наименования и степень тяжести нежелательного явления	Количество зарегистрированных эпизодов
Анемия 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	62
Анемия 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	39
Анемия 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	18
Лейкопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	89
Лейкопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	33
Лейкопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	15
Тромбоцитопения 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	20
Тромбоцитопения 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	2
Тромбоцитопения 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	2
Повышение уровня креатинина 1 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	38
Повышение уровня креатинина 2 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	14
Повышение уровня креатинина 3 ст. по <i>CTCAE v5.0</i>	0

Оценка профилей безопасности основной и контрольной групп была выполнена посредством парного сравнения каждого из развившихся нежелательных явлений с учетом частоты их возникновения и тяжести течения.

Данные, полученные при сравнении групп по частоте встречаемости анемии, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Частота встречаемости и степень тяжести анемии в обеих группах

	I степень	II степень	III степень
Контрольная группа	70 (56%)	34 (27%)	21 (17%)
Основная группа	62 (52%)	39 (33%)	18 (15%)

При сравнении посредством критерия хи-квадрат статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p=0.634$).

Этот способ был применен также для сравнения частоты встречаемости лейкопении. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0.892$) (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости и степень тяжести лейкопении в обеих группах

	I степень	II степень	III степень
Контрольная группа	94 (62%)	39 (26%)	18 (12%)
Основная группа	89 (65%)	33 (24%)	15 (11%)

Относительно невысокая встречаемость тяжелой тромбоцитопении обусловила целесообразность объединения подгруппы II и III степени тяжести по этому нежелательному явлению (см. табл. 5), а для сравнения был использован точный двухсторонний критерий Барнарда. В результате статистически значимых отличий между группами выявлено не было ($p=0.508$).

Таблица 5

Частота встречаемости и степень тяжести тромбоцитопении в обеих группах

	I степень	II или III степень
Контрольная группа	28 (90%)	3 (10%)
Основная группа	20 (83%)	4 (17%)

Аналогичный критерий был использован в ходе анализа частоты встречаемости эпизодов повышения уровня креатинина сыворотки (см. табл. 6), фактический уровень значимости составил $p=0.926$, что говорит об отсутствии статистически значимых различий между группами.

Таблица 6

Частота встречаемости и степень тяжести гиперкреатининемии в обеих группах

	I степень	II степень	III степень
Контрольная группа	44 (73%)	16 (27%)	0 (0%)
Основная группа	38 (73%)	14 (27%)	0 (0%)

Заключение. Прежде всего следует отметить, что послеоперационных осложнений, связанных с выполнением циторедуктивного вмешательства, в проведенном исследовании зарегистрировано не было ни в основной, ни в контрольной группе. В сопоставляемых группах статистически значимых различий в отношении встречаемости проявлений цитостатической токсичности выявлено не было. В частности, в обеих группах частота встречаемости цитостатической токсичности 3 степени тяжести по *CTCAE* составила 10,8% в контрольной и 10,5 % в основной группе.

Таким образом:

– ВАХД в сочетании со стандартным комбинированным лечением рака яичников с перитонеальным канцероматозом не приводит к увеличению частоты встречаемости нежелательных явлений ни хирургического, ни химиотерапевтического профиля.

– Практически идентичная частота встречаемости нежелательных явлений цитостатического генеза в обеих группах исследования позволяет сделать вывод о том, что токсическая доза цитостатиков (цисплатин и доксорубин) при ВАХД достигнута не была. Это делает перспективным изучение новых режимов ВАХД с эскалацией дозы цитостатиков.

– Впервые в мире удалось продемонстрировать благоприятный профиль безопасности ВАХД, применяемой в качестве компонента двунаправленной химиотерапии в рамках стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников с перитонеальным канцероматозом.

Литература

1. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л. Способ лечения перитонеального канцероматоза при раке яичников. Патент на изобретение № 2745478, Государственный реестр изобретений РФ, 25.03.2021 г.
2. Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов 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. Т. 10, №2. С. 41–47.
3. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP)», ГОСТ Р 52379-2005, группа Р26; ОКС 11.120 19.020, ОКП 93 1000 - 93 7000. Дата введения 2006-04-01.
4. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз // Сибирский онкологический журнал. 2014. №5. С. 45–53.
5. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза или нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского Государственного Университета. 2010. Т. 59. С. 116–120.
6. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) // Ann Surg Oncol. 2013. Vol. 20, №7. P. 2311–2316.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: Department of health and human services. November 27, 2017, U.S.
8. Clavien P.-A., Sanabria J.R., Strasberg S.M. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy // Surgery. 1992. Vol. 111. P. 518–526.
9. Clavien P.-A., Barkun J., de Oliveira M.L., Vauthey J.N., Dindo D., Schulick R.D., de Santibañes E., Pekolj J., Slankamenac K., Bassi C., Graf R., Vonlanthen R., Padbury R., Cameron J.L., Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience // Ann Surg. 2009. Vol. 250. P. 187–196.
10. Cortez A.J. Advances in ovarian cancer therapy // Cancer Chemother Pharmacol. 2018. Vol. 81, №1. P. 17–38.
11. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // Ann Surg. 2004. Vol. 240. P. 205–213.
12. Dzasokhov A., Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study // ISSPP 2021, 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8, 2021. P. eA65.
13. Reymond M.A. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator // Surg Endosc. 2000. Vol. 14, №1. P. 51–55.
14. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects // Ann Surg Oncol. 2013. Vol. 20, №11. P. 3504–3511.
15. Stewart C., Ralyea C., Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review // Semin Oncol Nurs, 2019. Vol. 35, №2. P. 151–156.
16. Tempfer C.B. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience // Gynecol Oncol. 2014. Vol. 132, №2. P. 307–311.
17. Tempfer C.B., Solass W., Reymond M.A. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review // Wien Med Wochenschr. 2014. Vol. 164, №23-24. P. 519–528.

References

1. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL. Sposob lechenija peritoneal'nogo kanceromatoza pri rake jaichnikov [Method of treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer]. Russian Federation Patent na izobretenie № 2745478, Gosudarstvennyj reestr izobretenij RF, 25.03.2021 g. Russian.
2. Dzasohov AS, Kostin AA, Astashov VL, Homjakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Opisanie pervogo klinicheskogo sluchaja kombinacii hirurgicheskoy citoredukcii i vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem pri lechenii raka jaichnikov [Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure in the treatment of ovarian cancer]. *Onkologija. Zhurnal im. PA. Gercena.* 2021;10(2):41-7. Russian.
3. Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii «Nadlezhashhaja klinicheskaja praktika [The National Standard of the Russian Federation Good Clinical practice]. Good Clinical Practice (GCP)», GOST R 52379-2005, gruppa R26; OKS 11.120 19.020, OKP 93 1000 - 93 7000. Data vvedenija 2006-04-01. Russian.
4. Stepanov IV, Paderov JuM, Afanas'ev SG. Peritoneal'nyj kanceromatoz [Peritoneal carcinomatosis]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2014;5:45-53. Russian.
5. Shpenkova AA. Rak jaichnikov: Jefferektivnost' lechenija v zavisimosti ot gradacij karcinomatoza ili nereshennye voprosy stadirovaniya [Ovarian cancer: The effectiveness of treatment depending on the gradations of carcinomatosis or unresolved issues of staging]. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta.* 2010;59:116-20. Russian.
6. Blanco A. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2013. Vol. 20, №7. P. 2311–2316.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: Department of health and human services. November 27, 2017, U.S.
8. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* 1992;111:518-26.
9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
10. Cortez AJ. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(1):17-38.
11. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
12. Dzasokhov A, Khomyakov V. Primary cytoreductive surgery (CRS) combined with simultaneous pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) followed by systemic chemotherapy and PIPAC sessions for stage III epithelial ovarian cancer: preliminary results from phase-2 study. ISSPP 2021, 2-nd Congress, Rome, Italy, October 7-8, 2021.
13. Reymond MA. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc.* 2000;14(1):51-5.
14. Solass W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(11):3504-11.
15. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(2):151-6.
16. Tempfer CB. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):307-11.
17. Tempfer CB, Solass W, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal chemotherapy (PIPAC) in women with gynecologic malignancies: a review. *Wien Med Wochenschr.* 2014;164(23-24):519-28.

Библиографическая ссылка:

Дзасохов А.С., Костин А.А., Асташов В.Л., Туриев А.В., Усков А.Д. Характеристика нежелательных явлений при проведении внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в процессе комбинированного лечения рака яичников // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 1-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3.pdf> (дата обращения: 24.11.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX*

Bibliographic reference:

Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Turiev AV, Uskov AD. Harakteristika nezhelatel'nyh javlenij pri provedenii vnutribrjushnoj ajerozol'noj himioterapii pod davleniem v processe kombinirovannogo lechenija raka jaichnikov [Characteristics of adverse events during the intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure during the combined treatment of ovarian cancer]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2022 [cited 2022 Nov 24];6 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/1-3.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-1-3. EDN SFGFIX

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY