

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ВЫШИНСКАЯ
ЕКАТЕРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**Повышение эффективности химиотерапии канцероматоза брюшной полости
на модели перевиваемого рака яичников с помощью интраперитонеальной
химиотерапии**

Специальность: 14.01.12 – онкология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент Беспалов Владимир Григорьевич

Санкт-Петербург

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология рака яичников	13
1.2. Современные принципы лечения диссеминированного рака яичников	14
1.3. Лекарственная терапия диссеминированного рака яичников	16
1.4. Интраперитонеальная химиотерапия диссеминированного рака яичников	21
1.5. Клинические исследования интраперитонеальной химиотерапии рака яичников	24
1.5.1. Рандомизированные исследования группы онкологической гинекологии (США)	24
1.5.2. Другие рандомизированные исследования	28
1.6. Безопасность интраперитонеальной химиотерапии рака яичников	32
1.7. Экспериментальные модели рака яичников	35
1.8. Диоксадэт как перспективный противоопухолевый препарат для интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного рака яичников	37
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Животные, их содержание и использование	42
2.2. Опухолевый штамм, препараты и реактивы	43
2.3. Перевивка опухоли яичников	44
2.4. Рандомизация животных, формирование экспериментальных групп	45
2.5. Первая серия экспериментов. Сравнительное изучение эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах	46

2.6. Вторая серия экспериментов. Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэты, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела	47
2.7. Третья серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксидэт, цисплатин и циклофосфамид	48
2.8. Четвертая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксидэт, паклитаксел и гемцитабин	49
2.9. Пятая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксидэт, митомицин и мелфалан	50
2.10. Шестая серия экспериментов. Изучение эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэты, паклитаксела и митомицина	51
2.11. Аутопсия, цитологическая и гистологическая обработка клеток и тканей	54
2.12. Оценка противоопухолевой активности препаратов	54
2.13. Статистическая обработка результатов	55
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1. Характеристика канцероматоза брюшной полости после перевивки опухоли яичников	56
3.2. Результаты первой серии экспериментов по сравнительному изучению эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах	61
3.3. Результаты второй серии экспериментов по сравнительной оценке эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэты, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела	64

3.4. Результаты третьей серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид	74
3.5. Результаты четвертой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин	78
3.6. Результаты пятой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан	82
3.7. Результаты шестой серии экспериментов по изучению эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения паклитаксела и митомицина	86
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	91
4.1. Модель опухоли яичников	91
4.2. Сравнение эффективности препаратов при их внутрибрюшинном введении	91
4.3. Сравнение эффективности внутрибрюшинного и внутривенного введения препаратов	92
4.4. Эффективность схем полихимиотерапии	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	109
Практические рекомендации	112
Список сокращений и условных обозначений	113
Список литературы	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире рак яичников (РЯ) занимает 3-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов после рака шейки и тела матки; в 2018 году оценочные статистические показатели составили: 295414 новых случаев РЯ, 6,6 случаев на 100 тыс. населения; 184799 смертей от РЯ, 3,9 случаев на 100 тыс. населения [108]. В России в 2017 г. зарегистрировано 14567 новых случаев РЯ, данная локализация занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин и третье место среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки; от РЯ умерло 7685 женщин – 7-е место в структуре женской онкологической смертности, опередив рак шейки и тела матки [13]. Лишь в небольшом числе случаев РЯ удается диагностировать на ранних стадиях, при этом последующее хирургическое лечение обеспечивает пятилетнюю выживаемость более 90%, тогда как для пациенток с III–IV стадиями РЯ после комплексного лечения этот показатель не превышает 30% [25].

В настоящее время стандартом лечения распространенного РЯ является циторедуктивная операция с последующей внутривенной (в/в) химиотерапией на основе препаратов платины и таксанов [11, 30, 43, 67]. Проблема РЯ остается одной из самых сложных в онкогинекологии. Недостаточно удовлетворительные результаты стандартного лечения требуют поиска новых подходов к лекарственной терапии больных с распространенным опухолевым процессом.

При стандартных схемах химиотерапии лекарственные препараты вводятся системно: в/в, реже – перорально. В качестве альтернативы в/в химиотерапии при РЯ сегодня рассматривается возможность внутрибрюшинного (в/б) введения препаратов. Характерной особенностью РЯ в большинстве случаев является имплантационный путь метастазирования путем эксфолиации опухолевых клеток с пораженной яичниковой ткани с последующим распространением на

париетальную и висцеральную брюшину, купол диафрагмы, большой и малый сальник [11, 30], поэтому в/б химиотерапия при этой локализации рака может быть более эффективной лечебной тактикой, так как при таком пути введения можно добиться повышения концентрации лекарственного вещества в брюшной полости, большего проникновения его в опухолевую ткань и снижения системного токсического действия. При в/б введении концентрация препаратов в брюшной полости может во много раз превышать таковую при системном введении [2, 3].

Степень разработанности темы исследования

Рассматриваются два варианта в/б химиотерапии при РЯ: интраперитонеальная химиотерапия через внутрибрюшинный катетер (ИХТК) с введением противоопухолевого препарата через внутрибрюшинный катетер [10] и химиоперфузионное лечение путем подведения и пропускания раствора цитостатика через брюшную полость с помощью специальных насосов [2, 3, 73]. GOG (группа гинекологической онкологии (США)) [33, 35, 37, 74] и другими авторами [52, 70, 87, 105] проведены рандомизированные клинические исследования у больных РЯ с канцероматозом брюшины, в некоторых из которых выявлены более высокая эффективность и менее выраженная токсичность ИХТК по сравнению с в/в введением препаратов. Однако результаты являются противоречивыми, ни в одном из исследований не использовали только ИХТК, применяли комбинации в/б и в/в введения препаратов, прямого сравнения противоопухолевых эффектов химиопрепаратов при разных путях введения проведено не было [93]. ИХТК не входит в стандарты лечения больных диссеминированным РЯ и рассматривается клиницистами как экспериментальный вариант химиотерапии. Применение ИХТК в клинической практике затрудняют осложнения: катетер-ассоциированные (бактериальные и грибковые инфекции, бактериемия, гематома, эмболия легких), спаечный процесс, абдоминальные боли,

а также отношение к ИХТК как более сложной и требующей больше времени процедуре, чем в/в введение препаратов [3].

Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, результаты которых позволят ИХТК занять свое место в лечении диссеминированного РЯ. Преимущества ИХТК могут быть доказаны в эксперименте прямым сравнением противоопухолевой активности цитостатиков при их в/б и в/в введении в режимах монокимиотерапии и полихимиотерапии (ПХТ).

Цели и задачи

Цель исследования: разработка новых более эффективных подходов к химиотерапии канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемой опухоли яичников с помощью интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер.

Задачи исследования:

1. Сравнить противоопухолевую активность лекарственных препаратов, применяемых в лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном введении и выбрать наиболее эффективные из них.
2. Сравнить противоопухолевую активность лекарственных препаратов, применяемых в лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном и внутривенном введении и выбрать наиболее эффективные из них для интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер.
3. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксидэтан, цисплатин и циклофосфамид.
4. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксидэтан, паклитаксел и гемцитабин.
5. Разработать и изучить эффективность схем внутрибрюшинной полихимиотерапии препаратами диоксидэтан, митомицин и мелфалан.

6. Разработать и изучить эффективность схем полихимиотерапии с внутрибрюшинным введением препарата диоксадэт и внутривенным введением препаратов паклитаксел и митомицин.

Научная новизна

На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников впервые проведено сравнение противоопухолевых эффектов лекарственных препаратов, используемых в системном лечении рака яичников, при их внутрибрюшинном введении; впервые проведено сравнение противоопухолевых эффектов лекарственных препаратов при их внутрибрюшинном и внутривенном введении; впервые разработаны и изучены новые схемы внутрибрюшинной полихимиотерапии и комбинированной внутрибрюшинной и внутривенной полихимиотерапии для лечения канцероматоза брюшной полости.

Теоретическая и практическая значимость

На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой в/б опухолью яичников (ОЯ) диоксадэт, цисплатин и мелфалан при в/б введении обладают более высокой эффективностью по сравнению с митомицином, паклитакселом и гемцитабином. Диоксадэт, цисплатин и мелфалан при в/б введении оказывают статистически значимо более выраженный эффект по сравнению с их в/в введением. Рекомендуется проведение клинических испытаний ИХТК данными препаратами в сравнении с их в/в введением у больных с диссеминированным РЯ и в случае успешных клинических испытаний переход в клинической практике к ИХТК диоксадэтом, цисплатином и мелфаланом, а не их системное применение. Разработанные новые эффективные схемы ПХТ диоксадэт в/б + паклитаксел в/в, диоксадэт в/б + мелфалан в/б, диоксадэт в/б + паклитаксел в/б, диоксадэт в/б + цисплатин в/б, диоксадэт в/б +

циклофосфамид в/б предлагаются для клинических испытаний у больных с диссеминированным РЯ. Применение в клинической практике наиболее эффективных схем в/б ПХТ позволит увеличить выживаемость и улучшить качество жизни больных с далеко зашедшими стадиями РЯ. Внедрение в клиническую практику отечественного противоопухолевого препарата диоксадэт в качестве средства для ИХТК внесет вклад в решение задачи импортозамещения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Методология и методы исследования

Проведены эксперименты на крысах-самках Вистар на модели канцероматоза брюшной полости. Использован штамм ОЯ, перевиваемый крысам в/б. При этом у крыс развивается канцероматоз брюшной полости с поражением висцеральной и париетальной брюшины, большого и малого сальника, диафрагмы, накапливается асцит, что моделирует распространенный РЯ у женщин. В качестве лекарственных препаратов для ИХТК у крыс применены гемцитабин, диоксадэт, мелфалан, митомицин, цисплатин, паклитаксел, циклофосфамид. Данные цитостатические препараты применяются или ранее применялись для лечения РЯ в виде монотерапии или схемах ПХТ путем в/в введения. Проведено сравнительное изучение эффективности препаратов при однократном в/б введении в максимально переносимых дозах (МПД), сравнительная оценка эффективности в/б и в/в введения препаратов при однократном введении в МПД. На основании полученных результатов разработаны и изучены схемы ПХТ при в/б введении цитостатиков, а также при сочетании в/б и в/в введения.

Противоопухолевые эффекты препаратов и схем ПХТ оценивали по увеличению выживаемости (УВ) – временной интервал от дня перевивки опухоли до дня гибели животного. Оценивали медиану общей выживаемости (МОВ) – временной интервал от перевивки опухоли до гибели 50% животных. Результаты исследования подвергнуты стандартной статистической обработке. Проведенное

экспериментальное исследование на модели перевиваемой ОЯ выявило препараты, которые обладают более сильным противоопухолевым действием при в/б введении по сравнению с в/в введением, а также эффективные новые схемы ПХТ.

Положения, выносимые на защиту

1. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников, вводимые внутрибрюшинно в максимально переносимых дозах лекарственные препараты диоксадэт, цисплатин, и мелфалан оказывают более выраженное противоопухолевое действие, чем циклофосфамид, митомицин, паклитаксел и гемцитабин.

2. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников лекарственные препараты диоксадэт, цисплатин, мелфалан при их внутрибрюшинном введении в максимально переносимых дозах оказывают значительно более выраженное противоопухолевое действие в сравнении с их внутривенным введением в максимально переносимых дозах; противоопухолевое действие паклитаксела и митомицина при их внутрибрюшинном и внутривенном введении в максимально переносимых дозах значимо не различается.

3. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно проявляют потенцирующее противоопухолевое действие; схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосфамид внутрибрюшинно – аддитивное противоопухолевое действие.

4. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников внутрибрюшинная

монохимиотерапия гемцитабином не оказывает противоопухолевого действия, а схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + гемцитабин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + митомицин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + митомицин внутривенно не дают преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

Степень достоверности и апробация результатов

Эксперименты проведены на 459 крысах-самках. Большое количество животных в исследовании, использованная модель канцероматоза брюшной полости путем в/б перевивки штамма ОЯ, адекватная статистическая обработка обеспечивают высокую степень достоверности полученных результатов.

Основные результаты работы были представлены на отечественных и международных научных форумах: XXI Российском национальном конгрессе (Москва, 2014), 10-й конференции по фундаментальной онкологии «Петровские чтения» (Санкт-Петербург, 2014), Всероссийских конференциях молодых ученых, посвященных памяти академика РАМН Н.В. Васильева (Томск, 2014, 2015), 1-ом Российском онкогинекологическом форуме с международным участием (Санкт-Петербург, 2014), Proceedings of the 12-th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology (Fukuoka, Japan, 2014), 1-м Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием "Белые Ночи – 2015" (Санкт-Петербург, 2015), II-м Петербургском онкологическом форуме "Белые Ночи – 2016" (Санкт-Петербург, 2016), III Петербургском международном онкологическом форуме "Белые ночи 2017" (Санкт-Петербург, 2017), IV Петербургском международном онкологическом форуме "Белые ночи 2018" (Санкт-Петербург, 2018).

Основные результаты и положения диссертационного исследования полностью отражены в публикациях. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 8 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автор лично провел поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы; внес основной вклад в разработку дизайна исследования, выполнения всех этапов эксперимента (перевивка опухоли яичников, рандомизация животных и формирование экспериментальных групп, введение противоопухолевых препаратов животным, протоколирование выживаемости, аутопсия и забор биологического материала для цитологического и гистологического исследования), анализ и обработку результатов, написание публикаций по теме исследования; текста диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения и выводы диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.12 – онкология, пункт 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 108 источников, из них 31 отечественных и 77 зарубежных, содержит 17 рисунков и 14 таблиц.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака яичников

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире РЯ занимает 3-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов после рака шейки и тела матки; в 2018 году оценочные статистические показатели составили: 295414 новых случаев РЯ, 1,72% от всех злокачественных опухолей, 6,6 случаев на 100 тыс. населения; 184799 смертей от РЯ, 2,08% от всех случаев смерти от рака, 3,9 случаев на 100 тыс. населения [108]. По показателям смертности от злокачественных новообразований женских половых органов в мире РЯ стоит на 2-м месте после рака шейки матки: в 2016 году стандартизованные показатели смертности на 100 тыс. женского населения составили для рака шейки матки, РЯ и рака тела матки соответственно 6,7 (5,6–7,2), 4,5 (4,3–4,7) и 2,4 (2,3–2,6) [54].

В России в 2017 г. зарегистрировано 14567 новых случаев РЯ, данная локализация заняла 9-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин (4,3%) и третье место среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки; прирост стандартизованного показателя заболеваемости РЯ на 100 тыс. женского населения за 10 лет составил 4,81%; от РЯ умерло 7685 женщин – 7-е место в структуре женской онкологической смертности (5,7%), опередив рак шейки и тела матки; при этом прироста стандартизованного показателя за 10 лет не было (минус 11,45%); показатели заболеваемости РЯ достигают наибольшего значения в возрасте от 45 до 69 лет, составляя 64,3% от общего числа заболевших; средний возраст – 59,3 лет [13]. В России в 2017 г. доля I–II стадий РЯ составила только 39,4%, III стадии – 39,0%, IV стадии – 19,5% от впервые выявленных больных; при диагностике РЯ на ранних стадиях последующее хирургическое лечение обеспечивает пятилетнюю выживаемость

более 90%, тогда как для пациенток с III–IV стадиями РЯ после комплексного лечения этот показатель не превышает 30–35%; летальность в течение первого года после установления диагноза составила 20,9% [25].

Несмотря на поиск новых методов лечения РЯ, существенного улучшения отдаленных результатов не произошло. Высокая смертность от РЯ, помимо возрастающей заболеваемости, обусловлена, в основном, несовершенством ранней диагностики и превалированием к моменту установления диагноза III–IV стадии опухолевого процесса, что, в свою очередь, во многом определяет низкую эффективность существующих методов лечения.

1.2. Современные принципы лечения диссеминированного рака яичников

Лечение РЯ основано на интеграции хирургии и химиотерапии; химиотерапия играет важную роль как в качестве неоадъювантной и адъювантной терапии, так и поддерживающей терапии [10, 11, 30, 43]. У больных РЯ хирургическое вмешательство является практически обязательным и преимущественно первым этапом комбинированного или комплексного лечения в течение многих лет [6, 58]. И сегодня этот вид лечения является приоритетным. Хирургическое вмешательство необходимо также для диагностики и стадирования РЯ. Последовательность применения хирургического и терапевтического методов зависит от степени распространенности опухолевого процесса, тяжести состояния больной, сопутствующих заболеваний, опыта хирурга-онкогинеколога, уровня анестезиологической и реанимационной помощи в клинике, возможности привлечения хирургов другого профиля [20, 46].

Несмотря на то, что РЯ может распространяться гематогенным и лимфогенным путем, наиболее часто опухолевые метастазы можно обнаружить на перитонеальных поверхностях. В большинстве случаев злокачественного течения РЯ диссеминация происходит путем эксфолиации раковых клеток с поверхности опухолевой яичниковой ткани с током в/б жидкости по всей брюшной полости, поражая париетальную и висцеральную брюшину,

преимущественно правую половину диафрагмы и капсулу печени. Имплантационные метастатические узлы макроскопически имеют различные виды: милиарный, немиллиарный и неопределимый. Немиллиарные метастазы характеризуются небольшим количеством и размерами больше 2 см в диаметре; милиарные – большим количеством (больше 20), размерами меньше 2 см в диаметре и экзофитным характером роста; неопределимые встречаются при далеко зашедшей стадии заболевания и носят сливной характер распространения [36]. Кроме того, сальник является частым местом метастазирования РЯ. Лимфогенные метастазы встречаются чаще при уже распространенном РЯ в брюшной полости. Однако у 10–20% больных с локализованными формами РЯ могут быть метастазы в забрюшинных лимфатических узлах. У 2–3% больных наблюдается гематогенное метастазирование опухоли с поражением печени, костей, головного мозга. Не исключается прямое прорастание опухоли в структуры малого таза [30]. Жизнеспособность опухолевых клеток и рост опухоли зависит от адекватного ангиогенеза. Такое распространение РЯ в пределах относительно доступной брюшной полости привело к попыткам хирургической циторедукции до начала химиотерапии. Стандартным объемом хирургического лечения при РЯ считается экстирпация матки с придатками и резекция большого сальника из срединного лапаротомного доступа. Однако в реальной клинической практике хирургу, как правило, приходится сталкиваться с распространенным опухолевым процессом и, следовательно, значительно расширять объем хирургического вмешательства (аппендэктомия, резекция пораженных отделов брюшины и кишечника, забрюшинная лимфаденэктомия и т.д.) [6, 19, 20, 58]. Как правило, при этом операция имеет характер циторедуктивного вмешательства, при котором максимально удаляют первичную опухоль и ее метастазы в брюшной полости. Качество выполненного циторедуктивного вмешательства в значительной мере определяет последующий прогноз. Начиная со стадии РЯ I C, хирургическую операцию всегда следует считать условно радикальной. Согласно определению GOG, циторедукция считается оптимальной, если ни одна из остаточных опухолей не превышает 1 см [60]. При отсутствии макроскопически

определяемой опухоли после хирургического вмешательства говорят о полной циторедукции, которая является наилучшим вариантом оптимальной циторедукции. Если хотя бы одна остаточная опухоль превышает 1 см, циторедуктивная операция считается неоптимальной. Такое разделение обусловлено влиянием размера остаточной опухоли на прогноз заболевания. Исследования последних 30 лет показали обратную корреляцию между объемом оставшейся опухоли и общей выживаемостью, что привело к цели оптимальной циторедукции (1 см и меньше объема остаточных опухолевых масс). Выполнение оптимальной циторедукции увеличивает продолжительность жизни больных в два раза: с 17 месяцев после субоптимальной циторедукции до 39 месяцев после оптимальной [39]. Согласно данным исследования GOG 52, не только размер, но и количество остаточных опухолей влияет на прогноз заболевания [60]. При количестве остаточных опухолей, равном 20, риск смерти увеличивается в 1,3 раза, более 20 – в 1,5 раза. Стандартом при III стадии РЯ является первичная циторедуктивная операция, а в некоторых клинических ситуациях такая операция может быть выполнена и при IV стадии заболевания. При невыполнении оптимальной первичной циторедукции альтернативой может быть отсроченная операция после проведения 3 циклов неoadъювантной химиотерапии. Эффективность такой последовательности в лечении отмечена в одном из рандомизированных международных европейских исследований EORTC [96].

1.3. Лекарственная терапия диссеминированного рака яичников

Прогноз при РЯ зависит от стадии процесса и степени морфологической дифференцировки опухоли. При распространенном процессе МОВ зависит от размера оставшейся после циторедуктивной операции опухолевой ткани. В связи с заведомо нерадикальным характером циторедуктивных операций, всем больным распространенным РЯ показана системная химиотерапия. Сегодня известно около двух десятков противоопухолевых препаратов, обладающих активностью при РЯ [10, 11, 30, 43].

Одним из наиболее эффективных цитостатиков является цисплатин, который занимает ведущее место в лекарственной терапии больных РЯ [11, 43]. В настоящее время комбинированная химиотерапия препаратами на основе платины и таксанов признана стандартом в терапии первой линии больных РЯ [14, 64]. Такая комбинация имеет преимущество перед монотерапией препаратами платины [44]. Рандомизированные исследования показали, что сочетание паклитаксела с цисплатином (или карбоплатином) достоверно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения в сравнении с комбинацией цисплатин + циклофосфамид [10]. Число циклов платино-таксановой терапии определено шестью, поскольку более длительное лечение не увеличивает МОВ, но при этом значительно возрастает токсичность [30]. Поиски оптимальной химиотерапии первой линии при диссеминированном РЯ продолжаются и сегодня, поскольку, несмотря на эффективность платино-таксановой химиотерапии, 5-летняя выживаемость больных РЯ III и IV стадии составляет всего 18% [30]. Однако результаты исследований по добавлению третьего препарата в схему лечения не выявили преимуществ, поэтому в настоящее время дуплет препаратами платины и таксанами остается стандартом химиотерапии первой линии диссеминированного РЯ [100].

Несмотря на то, что частота ответа на химиотерапию первой линии составляет до 80%, большинство пациентов умирает от рецидива заболевания, поэтому, все они являются кандидатами на проведение химиотерапии второй линии [69]. Учитывая возникающую резистентность к традиционной платиновой терапии, применяются другие препараты платины: оксалиплатин, надаплатин. Препарат платины третьего поколения оксалиплатин широко применяется при РЯ в химиотерапии второй линии (общий ответ составляет 17–20%). Оксалиплатин обладает синергизмом с другими цитостатиками, а также характеризуется полным отсутствием перекрестной резистентности с цисплатином и карбоплатином. Побочные эффекты у оксалиплатина отмечаются значительно реже, чем при использовании цисплатина, за исключением периферической сенсорной нейропатии [29, 30].

В зависимости от эффективности препаратов платины в первой линии терапии рецидивы РЯ разделяются на платиночувствительные (первый рецидив более чем через 12 месяцев), потенциально платиночувствительные (6–12 месяцев) и платинорезистентные (менее 6 месяцев) [30]. У платинорезистентных пациенток используется последующая химиотерапия одним неплатиновым лекарственным препаратом, поскольку комбинированная терапия не увеличивает выживаемость больных; при лечении платинорезистентных пациенток эффективность показывают паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, пегилированный липосомальный доксорубин и топотекан [30, 43].

В свою очередь, в случае платиночувствительного рецидива стандартной практикой является лечение препаратами платины, причем использование комбинации препарата платины (карбоплатина или оксалиплатина) с паклитакселом показало преимущество перед платиновой монотерапией [61]. Для исключения нейротоксичности, характерной для комбинации паклитаксела с препаратом платины, был проведен поиск других схем химиотерапии, в результате которого была предложена комбинация карбоплатина с липосомальным доксорубицином [61]. По эффективности данная схема не уступала схеме паклитаксел + карбоплатин, зато отличалась меньшей токсичностью. Комбинация карбоплатина с липосомальным доксорубицином может быть альтернативой комбинации карбоплатина с паклитакселом как стандарт лечения пациенток с платиночувствительными рецидивами.

Конкретные рекомендации лечения РЯ зависят от стадии заболевания и степени хирургической циторедукции. Прогноз заболевания коррелирует со степенью первичной циторедуктивной операции. Это наиболее отчетливо показано у пациенток с III и даже IV стадией опухолевого процесса. Было признано, что не все пациентки могут подвергнуться оптимальной циторедукции при первичном хирургическом вмешательстве. Это привело к альтернативным подходам достижения оптимального хирургического статуса. Одним из них является неoadьювантная химиотерапия [80]. Стандартом лечения женщин с III В и более ранними стадиями РЯ остается первичное хирургическое лечение. Только

пациенты с III C и IV стадиями заболевания могут быть рассмотрены для проведения неoadъювантной химиотерапии [96].

Недостаточно удовлетворительные результаты стандартного лечения требуют поиска новых подходов к лекарственному лечению больных с далеко зашедшими стадиями РЯ и являются актуальным направлением современных исследований. Наряду со стандартными схемами лечения РЯ может быть использована таргетная терапия. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по клиническому использованию различных биологических агентов у больных РЯ: интерферон α и γ ; интерлейкин-2 + аллогенные лимфокин-активированные киллеры; моноклональные антитела к СА-125 (оварекс и др.); моноклональные антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста VEGF (бевацизумаб) и к HER-2/neu (трастузумаб), PARP-ингибиторы [49]. Бевацизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом против VEGF. В 2011 году на основании данных GOG 218 и ICON 7 бевацизумаб был одобрен к использованию в первой линии химиотерапии вместе со стандартной схемой (карбоплатин + паклитаксел) у пациенток с РЯ. Отбор пациенток с мутациями генов BRCA1 или BRCA2 позволяет получить преимущество в выживаемости при применении олапариба (PARP-ингибитор). Этот препарат в монорежиме показал уровень ответа в пределах от 28 до 41%, что приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования у больных с рецидивом РЯ в 2 раза [72]. В настоящее время на различных стадиях исследования находятся ингибиторы контрольных точек (checkpoint inhibitors) и иммуномодуляторы в лечении РЯ: пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб, авелимаб, дурвалумаб. До сих пор предварительные клинические данные демонстрировали ограниченную эффективность этих препаратов при РЯ [62]. Перспективной в стратегии лечения РЯ рассматривается комбинация оптимальной химиотерапии с таргетной терапией [94]. В лечении РЯ также используется гормонотерапия (летрозол, тамоксифен, провера, медроксипрогестерон) как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией; представляет интерес применение гормонотерапии в поддерживающем режиме

после проведенного комплексного лечения [53]. Но на сегодня не разработаны критерии применения и показания к назначению гормонотерапии при РЯ.

Продолжают изучаться новые пути применения в лечении РЯ давно известных противоопухолевых препаратов, в том числе применявшиеся в прошлые годы в химиотерапии РЯ, такие как циклофосфамид, мелфалан, митомицин, гемцитабин. Циклофосфамид с начала 1980-х годов широко применялся в лечении РЯ, комбинация циклофосфамид + цисплатин была признана стандартом лечения [10, 30, 40]. С внедрением препаратов таксанового ряда в 1990-х годах препарат утратил свое значение. С целью выявления преимущества комбинации паклитаксела с цисплатином по сравнению с принятым ранее стандартным режимом циклофосфамид + цисплатин осуществлен ряд рандомизированных исследований. В исследовании GOG 111 было показано преимущество схемы паклитаксел + цисплатин как по непосредственным, так и по отдаленным результатам. Эффективность схем паклитаксел + цисплатин и циклофосфамид + цисплатин составила соответственно 73 и 60%, процент полных ремиссий – 51 и 31%, медиана безрецидивной выживаемости – 18 и 13 месяцев и медиана общей выживаемости – 38 и 24 месяца [75]. Исследование OV-10 подтвердило эти результаты [91]. Однако циклофосфамид продолжает изучаться в новых подходах к химиотерапии РЯ: после лечения препаратами платины и таксанами больных распространенным РЯ – циклофосфамид как поддерживающая терапия или терапия «спасения» [102]; при платино-резистентных рецидивах РЯ – циклофосфамид в метрономном режиме [50]; циклофосфамид в метрономном режиме в комбинации с таргетными препаратами пазопанибом [47] или бевацизумабом [86].

Мелфалан в 1970-е годы был препаратом выбора в лечении РЯ. При этом объективный ответ наблюдался в 20% случаев, а МОВ составляла 10–14 месяцев [97]. Мелфалан обладает высоким контактным противоопухолевым действием и в настоящее время применяется в различных вариантах локорегионарной химиотерапии [2, 89], в частности используется при проведении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии больным с

канцероматозом брюшной полости, в том числе при РЯ [90]. Рассматривается возможность системного применения мелфалана в лечении больных РЯ с мутациями в генах BRCA [82], у больных с рецидивами РЯ, резистентными к препаратам платины и таксанам [77].

Митомицин – один из самых первых противоопухолевых антибиотиков, выделенный из культуры фильтрата *Streptomyces caespitosus* [85]. Митомицин широко не применяется в лечении ОЯ. Однако он показал свою высокую активность при лечении РЯ у славянских женщин, являющихся носительницами BRCA-мутаций [63].

Гемцитабин применяется в различных вариантах локорегионарной химиотерапии [2, 76]. Гемцитабин не занимает ведущую роль в лечении первичного РЯ, но используется во второй линии химиотерапии при платино-резистентных рецидивах РЯ, его эффективность составляет 15–28% [30, 43].

Недостаточно удовлетворительные результаты стандартного лечения требуют поиска новых подходов к лекарственному лечению больных с далеко зашедшими стадиями РЯ и являются актуальным направлением современной химиотерапии.

1.4. Интраперитонеальная химиотерапия диссеминированного рака яичников

ИХТК имеет как клиническое, так и фармакологическое обоснование. В 1950 году ИХТК была впервые использована для лечения злокачественных асцитов. В конце 1960 годов в/б способы введения химиотерапевтических препаратов начали активно изучаться. В конце 1970 годов исследования показали, что при введении химиотерапевтических препаратов в брюшную полость происходит их более медленное выведение. Это преимущество может быть использовано для повышения эффективности лечения РЯ. В более чем 85% случаев РЯ распространение заболевания ограничивается брюшной полостью. В этих случаях локорегионарная доставка цитостатических препаратов может быть

привлекательным подходом для лечения РЯ, так как при таком пути введения можно добиться повышения концентрации лекарственного препарата в брюшной полости, большего проникновения его в опухолевую ткань и снижения системного токсического действия [2, 3, 93].

Как сказано выше, при стандартных схемах химиотерапии диссеминированного РЯ лекарственные препараты вводятся системно: в/в, реже – перорально. Продолжает оставаться дискуссионным вопрос о в/б химиотерапии. Аргументом для назначения локальной, менее токсичной, чем системная, химиотерапии является характерная особенность РЯ метастазировать по поверхности брюшины в пределах брюшной полости [30]. При этом в брюшной полости можно создать значительно более высокие концентрации цитостатиков, активных при РЯ (например, в 10–20 раз более высокую концентрацию цисплатина и карбоплатина, в 1000 раз более высокую – паклитаксела), чем те, которые создаются при системном введении [2, 3]. Показано, что эффект локальной химиотерапии реализуется только в поверхностном слое опухоли (1–3 мм), поэтому применение ИХТК оправдано для больных с остаточными опухолями менее 1 см после циторедуктивных операций [10].

Сегодня в клинике изучаются два основных подхода к в/б химиотерапии: химиоперфузионное введение противоопухолевых препаратов и ИХТК – в/б введение через катетер [2, 3, 73]. Химиоперфузия основана на продолжительном подведении и пропускании раствора цитостатика с лечебной целью через брюшную полость. Различают нормотермическую интраперитонеальную химиоперфузию и гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию, при которой происходит пропускание нагретого раствора цитостатика до температуры 41–43°C через брюшную полость. Комбинация циторедуктивная операция + гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия основывается на том, что агрессивный хирургический метод, связанный с удалением пораженного органа и перитонэктомией, используют при макроскопических изменениях, тогда как гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию применяют при остаточных микроскопических изменениях. Гибель опухолевых клеток связана

преимущественно с денатурацией белка, которая наблюдается при температуре выше 40°C. Гипертермия опухоли приводит к значительному изменению структуры клеточных мембран, а также нарушает порядок репликации ДНК. Синергизм между химиотерапией и гипертермией основывается на следующих механизмах: увеличение токсичности в условиях нагревания, замедление механизмов развития лекарственной резистентности при нагревании, увеличение разрушения ДНК, увеличение всасывания цитостатиков клетками вследствие улучшения местного кровообращения. При гипертермическом воздействии в опухолевой ткани происходят сложные патофизиологические процессы: изменение кровотока, оксигенации, метаболического и энергетического статуса [2, 3, 73]. Тем не менее, химиоперфузионный вариант в/б химиотерапии является оперативным вмешательством, требует наркоза и специального оборудования, достаточно сложен. Вариант ИХТК путем в/б введения противоопухолевых препаратов через катетер менее инвазивный, более безопасный и простой, может выполняться на любых этапах лечения, проводиться курсами, что невозможно для химиоперфузионной химиотерапии.

В настоящее время сформулированы основные принципы химиоперфузионной химиотерапии и ИХТК канцероматоза брюшной полости у больных диссеминированным РЯ. Для эффективного лечения необходимо соблюдение нижеизложенных положений [34, 92, 93]:

1. Хирургическая операция должна приводить к полной циторедукции. При неполной циторедукции размер интраперитонеальных опухолей должен быть небольшой: предпочтительно менее 0,5 см в диаметре.
2. Комплексное лечение пациентов с максимально низким индексом перитонеального канцероматоза дает наилучшие результаты.
3. Химиотерапия должна обязательно использоваться для уничтожения маленьких очагов остаточной болезни, которые всегда есть, даже когда не видны после полной циторедукции.

4. Противоопухолевый препарат должен медленно выводиться из брюшной полости, но при этом иметь высокий системный клиренс, а также он должен проявлять активность в отношении конкретной опухоли.

5. Противоопухолевый препарат должен быстро и полностью подвергаться метаболизму с образованием нетоксичных метаболитов при первом прохождении через печень.

6. Для контакта препарата со всей брюшной полостью необходим большой объем раствора.

7. Проведение ИХТК должно проводиться через катетер, который находится в свободном положении в брюшной полости.

8. Множественные курсы в/б ИХТК должны проводиться длительное время для закрепления эффективности хирургической циторедукции.

1.5. Клинические исследования интраперитонеальной химиотерапии рака яичников

Число исследований по изучению ИХТК невелико. С 1970 года GOG является одним из лидеров в области клинических исследований в онкогинекологии, основные исследования по ИХТК были проведены данной группой.

1.5.1. Рандомизированные исследования группы онкологической гинекологии (США)

В исследование GOG-104 [33] вошли 546 пациенток с III стадией РЯ, перенесших циторедуктивную операцию, при которой объем остаточной опухоли был 0–2 см. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: в первой группе больные получали циклофосфамид 600 мг/м² в/в с цисплатином 100 мг/м² в/б, во второй – циклофосфамид и цисплатин в тех же дозах, но оба в/в. Химиотерапия

проводилась по 6 циклов каждые три недели. МОВ оказалась выше в группе пациенток, получавших ИХТК – 49 месяцев против 41 месяца в группе с системной химиотерапией ($p=0,02$). В группе ИХТК пациентки чаще жаловались на боли в животе (от умеренных до выраженных), тогда как в группе только с в/в введением чаще отмечались такие побочные эффекты, как гранулоцитопения III–IV степени, звон в ушах, клиническая потеря слуха и нейромышечная токсичность 2–4 степени. Коэффициент риска наступления смерти составил 0,76 ($p=0,02$) в пользу ИХТК. Таким образом, в данном исследовании было показано, что ИХТК позволяет достичь умеренного увеличения выживаемости больных и связана с меньшим риском серьезных осложнений и смерти. Однако одновременно с данным исследованием GOG проводила другое исследование (GOG-111), в котором сравнивалась стандартная химиотерапия циклофосфамидом в/в и цисплатином в/в со схемой, где вместо циклофосфамида использовался паклитаксел в/в [10]. В группе пациенток, получавших цисплатин с паклитакселом, выживаемость была значительно выше по сравнению со стандартной химиотерапией. Это привело к тому, что в/в химиотерапия стала золотым стандартом в лечении диссеминированного РЯ и потребовало дальнейших исследований ИХТК.

В исследование GOG-114 [74] вошли 523 пациентки (426 оцениваемых) с III стадией РЯ после проведенной циторедуктивной операции с размером остаточной опухоли 1 см и менее в диаметре, что было меньше по сравнению с прошлым исследованием (менее 2 см). Пациентки в первой группе получали новый стандарт химиотерапии РЯ согласно исследованию GOG-111: паклитаксел 135 мг/м² в/в и цисплатин 75 мг/м² в/в по 6 циклов каждые 3 недели. Во второй (экспериментальной группе) у пациенток проводилась «химическая циторедукция» карбоплатином (AUC 9) в/в каждые 28 дней по 2 цикла, после чего проводились в/в инфузия паклитаксела 135 мг/м² в течение 24 часов и в/б введение цисплатина 100 мг/м² каждые 3 недели по 6 циклов. В группе ИХТК было отмечено умеренное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования (28 месяцев против 22 месяцев в контрольной группе, $p<0,01$) и

МОВ (63 месяца против 52 месяцев в контрольной группе, $p=0,05$). Однако в данном исследовании ИХТК отличалась более высокой токсичностью: в группе ИХТК значительно чаще отмечались гематологические (угнетение костного мозга, тромбоцитопения) и негематологические осложнения 3 степени и выше. В результате высокой токсичности лечения в экспериментальной группе число пациентов, получивших 2 и менее цикла химиотерапии, составило 19%. Кроме того, достигнутое увеличение МОВ в экспериментальной группе эксперты связывали не с эффектами ИХТК, а с эффектом добавления 2 циклов карбоплатина пациенткам данной группы. Предполагалось, что по этой же причине в группе ИХТК была такая высокая токсичность.

В исследование GOG-172 [35] были включены 417 пациенток с первичным РЯ III стадии с размером остаточных опухолей 1 см и менее. В контрольной группе пациентки получали паклитаксел 135 мг/м^2 (в/в инфузия в течение 24 часов) и цисплатин 75 мг/м^2 в/в каждые три недели по 6 циклов. В экспериментальной группе после в/в инфузии паклитакселом (135 мг/м^2 в течение 24 часов) пациенткам вводили цисплатин 100 мг/м^2 в/б и паклитаксел 60 мг/м^2 в/б на 8-й день. По итогам лечения при в/б введении препаратов было получено достоверное увеличение времени до прогрессирования (24 месяца в сравнении с 18 месяцами в группе с в/в введением препаратов, $p=0,027$), МОВ (66 месяцев в сравнении с 50 месяцами в группе с в/в введением препаратов, $p=0,03$). При отсутствии макроскопической опухоли МОВ в группе в/в введения цитостатиков составила 78 месяцев в сравнении со 109 месяцами при в/б введении. Однако, также как и в исследовании GOG-114, предполагается, что увеличение выживаемости обеспечивает дополнительное введение паклитаксела на 8-й день лечения, а не в/б введением цисплатина и паклитаксела. Из токсичности III–IV степени в группе ИХТК чаще наблюдались такие виды как нейротоксичность – в 19% случаев, боли в животе – 23%, гастроинтестинальная токсичность – 46%, метаболические нарушения – 27%, инфекции – 7%, по сравнению с 9, 2,4, 7, 1 и 2%, соответственно, в группе с в/в введением цитостатиков. В связи с большим количеством осложнений ИХТК 42% больных по разным причинам не смогли

получить все запланированные 6 циклов химиотерапии. Из 119 пациенток, получивших неполное лечение, 16 (13%) не получили ни одного цикла, 68 (57%) получили 1 или 2 цикла и 35 (29%) получили от 3 до 5 циклов ИХТК. В группе ИХТК из 119 пациенток 40 (34%) не смогли продолжить химиотерапию из-за катетер-ассоциированных осложнений, 45 (38%) – из-за плохой переносимости проводимого лечения и 34 (29%) – из-за осложнений от химиотерапии или прогрессирования заболевания [98].

В более позднем исследовании с модификацией GOG-172 [37] модифицировали режим ИХТК, использовавшийся в исследовании GOG-172. 103 пациентки с III стадией РЯ после циторедуктивной операции (у 43% больных размер остаточных опухолей составлял 1 см и менее) получали следующую химиотерапию: паклитаксел 135 мг/м^2 в/в в течение 3-х часов в первый день, цисплатин 75 мг/м^2 в/б во второй день и паклитаксел 60 мг/м^2 в/б на восьмой день. Химиотерапия проводилась каждые 21 день по 6 циклов. Из 102 пациенток 82 (80%) завершили 4 или больше циклов в/в + в/б химиотерапии, и 56 (55%) прошли все 6 циклов по сравнению с 52% и 42%, соответственно, в исследовании GOG-172. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 29 месяцев, а МОВ – 67 месяцев, тогда как в исследовании GOG-172 эти показатели составили 24 и 66 месяцев, соответственно. Кроме того, предложенный модифицированный режим ИХТК отличается меньшей токсичностью: из токсичности III–IV степени у пациенток отмечалась нейтропения (12% против 76% в GOG-172), гастроинтестинальная токсичность (8% против 46% в GOG-172), нейротоксичность (6% против 19% в GOG-172), метаболические нарушения (5% против 27% в GOG-172) и инфекция (2% против 16% в GOG-172). В итоге, модифицированный режим ИХТК, использованный в исследовании GOG-172, позволяет снизить токсичность и улучшить переносимость лечения при сохранении сопоставимых значений выживаемости пациенток. Авторы этого исследования предлагают данный режим для дальнейшего изучения в масштабных рандомизированных исследованиях [37].

1.5.2. Другие рандомизированные исследования

В исследование Yen M.S. с соавторами [105] были включены пациентки с III стадией РЯ после оптимальных циторедуктивных операций. В контрольной группе больные получали цисплатин 50 мг/м² в/в + циклофосфамид 500 мг/м² в/в, в группе сравнения цисплатин 100 мг/м² в/б и циклофосфамид 500 мг/м² в/в. МОВ в группе с в/б введением составила 43 месяцев, в группе с в/в – 48 месяцев.

В исследование Gadducci A. с соавторами [52] были включены пациентки с II-III стадией РЯ после оптимальных циторедуктивных операций. В контрольной группе женщины получали цисплатин 50 мг/м² в/в + эпидоксорубицин 60 мг/м² в/в + циклофосфамид 600 мг/м² в/в, в группе сравнения цисплатин 50 мг/м² в/б и эпидоксорубицин 60 мг/м² в/б + циклофосфамид 600 мг/м² в/в. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 25 месяцев для группы с в/в путем введения и 42 месяца для группы с в/б. МОВ составила 51 и 67 месяцев для в/в и в/б введения, соответственно.

В исследовании Polyzos A. с соавторами [87] пациентки были рандомизированы на две группы: в контрольной группе получали карбоплатин 350 мг/м² в/в и циклофосфамид 600 мг/м² в/в, в группе сравнения – карбоплатин 350 мг/м² в/б и циклофосфамид 600 мг/м² в/в. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 месяцев для группы с в/в путем введения и 18 месяцев для группы с в/б путем введения. МОВ составила 25 и 26 месяцев для в/в и в/б введения, соответственно.

В исследовании Kirmani S. с соавторами [70] в контрольной группе пациентки получали цисплатин 100 мг/м² в/в + циклофосфамид 600 мг/м² в/в, в группе сравнения цисплатин 200 мг/м² в/б + этопозид 350 мг/м² в/б. Медиана наблюдения составила 46 месяцев (диапазон 21–70 месяцев). МОВ составила 36 и 32 месяца для в/в и в/б введения, соответственно.

В России, в основном, имеется опыт клинического изучения и применения в/б химиотерапии РЯ в виде химиоперфузионного лечения [2, 3, 9, 12, 24]. Имеются единичные сообщения российских авторов о лечении больных РЯ с

помощью ИХТК. В частности, в исследовании, проведенном в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, показано, что оптимальная циторедуктивная операция в сочетании с ИХТК по схеме пакситаксел + цисплатин позволила у всех больных (n=8) достичь объективного ответа. При медиане времени наблюдения 18,5 (10,3–32,9) месяцев медиана выживаемости до прогрессирования составила 26,5 месяцев при удовлетворительной переносимости лечения, отсутствии побочных эффектов 3 и 4 степени [28, 29].

Результаты рандомизированных исследований ИХТК суммированы в таблице 1.1.

Таблица 1.1. – Рандомизированные исследования по изучению интраперитонеальной химиотерапии

Источник	Препарат	Доза мг/м ²	Путь введения	День	Цикл	МОВ, месяцы
Рандомизированные исследования GOG						
[33]	Цисплатин	100	в/в	1	q21d × 6 ¹	41
	Циклофосфамид	600	в/в	1		
	Цисплатин	100	в/б	1	q21d × 6 ¹	49
	Циклофосфамид	600	в/в	1		
[74]	Паклитаксел	135	в/в	1	q21d × 6 ¹	52
	Цисплатин	75	в/в	2		
	Карбоплатин	AUC9	в/в	1	q28d × 2 ²	63
	Паклитаксел	135	в/в	1	q21d × 6 ¹	
	Цисплатин	100	в/б	2		

Продолжение таблицы 1.1.

Источник	Препарат	Доза мг/м ²	Путь введения	День	Цикл	МОВ, месяцы	
[35]	Паклитаксел (24-х часовая инфузия)	135	в/в	1	q21d × 6 ¹	50	
	Цисплатин	75	в/в	2			
	Паклитаксел (24-х часовая инфузия)	135	в/в	1	q21d × 6 ¹	66	
		Цисплатин	100	в/б			2
		Паклитаксел	60	в/б			8
	[37]	Паклитаксел (3-х часовая инфузия)	135	в/в	1	q21d × 6 ¹	67
Цисплатин		75	в/б	2			
Паклитаксел		60	в/б	8			
Другие рандомизированные исследования							
[105]	Цисплатин	50	в/в	1	q21d × 6 ¹	48	
	Циклофосфамид	500	в/в	1			
	Цисплатин	100	в/б	1	q21d × 6 ¹	43	
		Циклофосфамид	500	в/в			1
[52]	Цисплатин	50	в/в	1	q28d × 6 ³	51	
	Эпидоксорибицин	60	в/в	1			
	Циклофосфамид	600	в/в	1			
	Цисплатин	50	в/б	1	q28d × 6 ³	67	
		Эпидоксорибицин	60	в/в			1
		Циклофосфамид	600	в/в			1

Продолжение таблицы 1.1.

Источник	Препарат	Доза мг/м ²	Путь введения	День	Цикл	МОВ, месяцы
[87]	Карбоплатин	350	в/в	1	q21d × 6 ¹	25
	Циклофосфамид	600	в/в	1		
	Карбоплатин	350	в/б	1	q21d × 6 ¹	26
	Циклофосфамид	600	в/в	1		
[70]	Цисплатин	100	в/в	1	q21d × 6 ¹	36
	Циклофосфамид	600	в/в	1		
	Цисплатин	200	в/б	1	q28d × 6 ³	32
	Этопозид	350	в/б	1		

Примечание – ¹ q21d × 6 – 6 циклов химиотерапии с интервалом 21 день;

² q28d × 2 – 2 цикла химиотерапии с интервалом 28 дней; ³ q28d × 6 – 6 циклов химиотерапии с интервалом 28 дней.

Как видно из таблицы 1.1, в некоторых исследованиях продемонстрировано увеличение МОВ в группах с в/б введением одного из препаратов. Особенно яркие результаты показаны в исследованиях GOG 172 [35], GOG 172 модифицированный [37] и Gadducci A. с соавторами [52]. Однако в других исследованиях не получены доказательства большей эффективности ИХТК, что в целом оставляет противоречия в данном вопросе.

На основании мета-анализа проведенных рандомизированных исследований, National Cancer Institute и GOG рекомендовали проведение ИХТК больным с канцероматозом брюшной полости при РЯ с остаточной опухолью менее 10 мм после циторедуктивной операции [95].

Список препаратов, изученных в вышеупомянутых исследованиях для ИХТК при РЯ ограничен: цитотоксические препараты алкилирующего действия – производные платины: цисплатин и карбоплатин; цитотоксический препарат,

относящийся к таксанам – паклитаксел; и цитотоксический препарат, ингибитор топоизомеразы II – этопозид. В целом результаты проведенных клинических рандомизированных исследований не позволяют сделать окончательный вывод о более высокой эффективности ИХТК по сравнению с в/в введением препаратов, так как в некоторых исследованиях не получено увеличение выживаемости при включении в/б введения препаратов в схему химиотерапии; кроме того, ни в одном из исследований не использовали только ИХТК, применяли комбинации в/б и в/в введения препаратов, прямого сравнения противоопухолевых эффектов химиопрепаратов при разных путях введения проведено не было [93].

1.6. Безопасность интраперитонеальной химиотерапии рака яичников

Мнения о токсичности ИХТК противоречивое. Высказывается точка зрения, что как химиоперфузионная в/б химиотерапия, так и ИХТК, более безопасны по сравнению с системной в/в химиотерапией [2, 3, 12, 92]. Но также предполагают, что ИХТК может быть связана с повышенной токсичностью. Наиболее распространенные причины для прекращения лечения были катетер-ассоциированные инфекции, боли в животе, утомляемость, желудочно-кишечная и метаболическая токсичность [45, 103]. Что касается катетер-ассоциированных осложнений – закупорки порта и вторичных инфекций, фактическая частота сильно варьирует от исследования к исследованию [71, 83].

В таблице 1.2. представлены данные о наиболее частых осложнениях 3 и 4 степени, зарегистрированных в клинических исследованиях по изучению ИХТК.

Таблица 1.2. – Побочные эффекты интраперитонеальной и внутривенной химиотерапии

Источник	Путь введения	3 и 4 степень побочных эффектов, %						
		Лейкопения	Анемия	Тромбоцитопения	Желудочно-кишечная токсичность	Нефротоксичность	Нейротоксичность	Катетер-ассоциированные осложнения
[33]	в/в	50	25	9			25	
	в/б	40	26	8			15	
[74]	в/в	62		3	17	5	9	
	в/б	77		49	37	2	12	
[35]	в/в	64		4	24	2	9	
	в/б	76		12	46	7	19	34
[105]	в/в	33	19	16				
	в/б	18	13	13				
[52]	в/в	19	6	2		0	0	
	в/б	24	9	0		0	0	16
	в/б	19	3	0	19	6	9	10
[87]	в/в	39		22				
	в/б	11		7				11
[70]	в/в	21	7	5	31	0	3	

Примечание – при отсутствии цифры в клетке таблицы – нет данных.

Как видно из таблицы 1.2., характер и частота побочных эффектов в проведенных исследованиях сильно различаются. Это может быть связано не только с путем доставки, но и с выбором лекарственного препарата, его дозировки, общего состояния пациентки, наличия сопутствующих заболеваний, индивидуальной переносимости препаратов, уровня квалификации и опыта персонала проведения химиотерапии. Катетер-ассоциированные осложнения могут быть связаны с неправильным выбором катетера и неадекватным использованием порт-системы в течение ИХТК. Соблюдение стерильных условий при проведении ИХТК является наиболее важным для предупреждения вторичной инфекции и последующего перитонита [71].

Миелотоксичность при в/б + в/в химиотерапии не следует недооценивать, так как лейкопения 3–4 степени была самым частым побочным эффектом (таблица 1.2.). Еще одним из важных вопросов является нейротоксичность. В исследовании GOG 172 представлены данные, подчеркивающие тяжесть нейротоксичности и длительный ее характер, превышающий один год. Тем не менее, нейротоксичность, как и другие побочные эффекты, такие как тошнота, рвота и метаболическая токсичность, зарегистрированные для в/в + в/б химиотерапии, отражают прежде всего профиль токсичности высокой дозы (≥ 100 мг/м²) цисплатина, а не путь введения препарата [57]. Крупное исследование SWOG/GOG-104 показало более значительную нейротоксичность при в/в введении, чем при в/б + в/в при одинаковой дозе (≥ 100 мг/м²) цисплатина [107].

Десятилетнее наблюдение за больными из рандомизированных исследований ИХТК демонстрирует высокую выживаемость: МОВ составила 110 месяцев у пациентов III стадии РЯ после полной циторедуктивной операции. Таким образом, объединение максимального объема оперативного вмешательства с последующей ИХТК даст возможность добиться принципиальных изменений в результатах лечения пациенток с канцероматозом брюшной полости при РЯ. Несмотря на положительные результаты проведенных рандомизированных исследований, остается ряд нерешенных вопросов в отношении использования ИХТК. Требуются дальнейшие исследования и обсуждения для выбора

оптимального цитотоксического агента, режима проведения ИХТК, снижения токсичности и осложнений в/б химиотерапии [55].

1.7. Экспериментальные модели рака яичников

В настоящее время в экспериментальной онкологии применяются, в основном, три модели РЯ: ксенотрансплантанты РЯ человека, перевиваемые штаммы РЯ сингенным животным и РЯ у трансгенных животных. Чаще всего исследования проводят на моделях человеческих ксенотрансплантантов РЯ. В качестве экспериментальных животных берутся бестимусные (голые) мыши. Для моделирования используют различные опухолевые штаммы клеток РЯ, такие, например, как изогенные линии опухолевых клеток человека A431FR и A431МК; линии опухолевых клеток человека IGROV-1 или OVCAR3, которые адаптированы к росту в/б и получены в ходе серийных пассажей асцита [99, 106]; клетки карциномы яичника SK-OV-3 [78]. Опухолевые штаммы имплантируются подкожно, в/б или ортотопически (непосредственно в органную принадлежность опухоли – в яичники). Несмотря на то, что ксенографтные модели человеческих опухолей широко используются для оценки потенциальной эффективности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях, их прогностическое значение невелико; кроме того, большинство ксенографтных моделей отличаются плохой воспроизводимостью и малым потенциалом для перевивки *in vivo*; работа с бестимусными животными также требует специальных стерильных условий их содержания и проведения манипуляций [68].

В моделях перевиваемых штаммов РЯ сингенным животным обычно используют мышей, которым имплантируют опухолевые клетки из генетически и иммунологически совместимых доноров [79]. Генно-инженерные модели РЯ у трансгенных животных преодолели некоторые из слабых сторон моделей перевивки бестимусным животным ксенотрансплантантов РЯ человека и перевивки штаммов РЯ сингенным животным; у трансгенных животных опухоли развиваются непосредственно в яичниках и лучше отражают онкогенез у человека

[88]; однако данные модели являются дорогостоящими. В целом модели как перевиваемых штаммов РЯ сингенным животным, так и генно-инженерные, не всегда адекватно воспроизводят закономерности развития РЯ в клинике, в частности опухоли плохо метастазируют [79, 88].

Нами для экспериментального моделирования диссеминированного РЯ взят штамм асцитной ОЯ, созданный перевивкой ОЯ от крысы, подвергшейся трансплацентарному воздействию канцерогена. Использованная асцитная ОЯ была получена Е.Е. Погосянц с соавторами [21]. Опухоль возникла у дочери крысы, получавшей во время беременности и лактации канцероген 7,12-диметилбенз(а)антрацен. По описанию авторов, исходный гистологический тип опухоли – метастазирующая папиллярная аденокарцинома, в настоящее время – асцитная опухоль. ОЯ перевивается на крысах самках Вистар или беспородных в/б по 0,5 мл асцитической жидкости. Перевиваемость составляет около 100%. Продолжительность жизни животных после перевивки не превышает 25–35 дней. Опухолевые клетки в асците представляются крупными, округлыми с крупными оптически плотным ядром и резко базофильной цитоплазмой. В цитоплазме расположены вакуоли, количество которых от клетки к клетке широко варьирует. На поверхности цитоплазмы крупных клеток имеются базофильные выступы. Число хромосом в штамме ОЯ варьирует достаточно широко. Но при этом наблюдаются два четко выраженных модальных класса: суперплоидный и супертетраплоидный. В суперплоидном классе подавляющее большинство клеток (75%) содержат от 44 до 51 хромосом; клетки с 48–49 хромосомами встречаются в 35% случаев. Второй модальный класс лежит в супертетраплоидной области: клетки с числами хромосом в пределах от 88 до 97 составляют более 11% от общего числа изученных. Клетки с числами хромосом ниже 44, от 50 до 80 и свыше 100 представлены единичными случаями. Кратко штамм ОЯ может быть, следовательно, охарактеризован как супердиплоидный с 11–12% клеток, содержащим хромосомный набор, близкий к тетраплоидному [21]. ОЯ после в/б перевивки растет очень быстро. Среднее время протекания клеточного цикла ОЯ составляет около 20 часов, из которых митоз занимает примерно 50 минут [1].

Данный штамм ОЯ интересен в отношении локализации и морфологии исходной опухоли. По своей морфологии и течению (характер метастазирования, накопление асцита) ОЯ близка соответствующей опухоли человека [1, 21].

1.8. Диоксадэт как перспективный противоопухолевый препарат для интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного рака яичников

Перспективным противоопухолевым препаратом для интраперитонеальной химиотерапии диссеминированного РЯ представляется отечественный противоопухолевый лекарственный препарат диоксадэт, синтезированный и подвергшийся доклиническому и клиническому изучению в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России. Фармацевтическая субстанция лекарственного препарата диоксадэт (2,4-бис (1-азиридирил)-6-(2,2-диметил-5-оксиметил-1,3-диоксан-5-ил) амино-1,3,5-триазин) представляет собой производное симметричного триазина и относится к группе алкилирующих соединений – этилениминов (рисунок 1.1.).

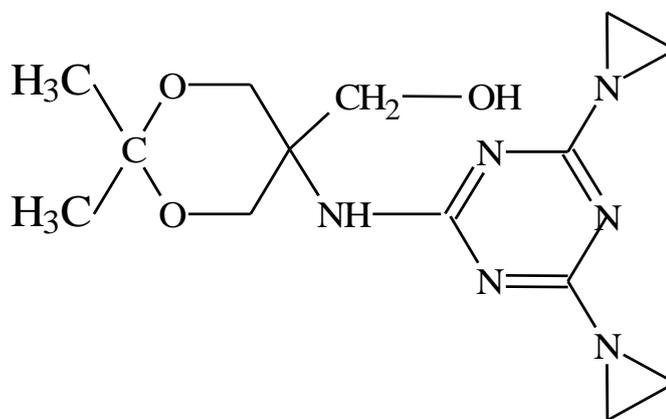


Рисунок 1.1. – Структурная формула фармацевтической субстанции лекарственного препарата диоксадэт.

В экспериментах была установлена выраженная противоопухолевая активность диоксадэта на широком спектре перевиваемых опухолей у лабораторных животных. При однократном или повторном введениях в

переносимых дозах диоксадэт обеспечивал значительное увеличение выживаемости или даже полное излечение мышей с лейкемией L1210 и P-388. До 90–100% тормозился рост асцитной и солидной опухоли Эрлиха, саркомы 180, меланомы В-16, эпидермоидного рака легких Льюиса у мышей, карциносаркомы Уокера у крыс. Диоксадэт проявлял противоопухолевую активность и при интракраниальной перевивке опухолей. Данные экспериментального изучения диоксадэта свидетельствуют о его более высокой противоопухолевой активности, чем у близких к нему по структуре бензотэта и тиофосфамида [4, 15, 27, 51].

Клинические испытания диоксадэта по II фазе были проведены в 15 онкологических учреждениях у 255 больных распространенными формами злокачественных новообразований различных локализаций: РЯ, рак молочной железы, рак легкого немелкоклеточный, рак легкого мелкоклеточный, рак легкого недифференцированный, рак желудка, меланома кожи, рак почки, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак печени, остеогенная саркома, саркомы мягких тканей, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы и прочие [7]. Из 255 больных, включенных в исследование, лечебный эффект диоксадэта мог быть оценен в 229 наблюдениях. Основной контингент больных, подвергшийся лечению диоксадэтом, составили больные РЯ – 94, из них 76 в IV стадии. Диоксадэт применялся, как правило, системно в виде струйных в/в инъекций по 15 мг 2 раза в неделю в суммарной дозе 120 мг у ранее нелеченных больных и 90 мг – до этого подвергавшихся специфическому лечению (химиотерапии и/или лучевой терапии). У больных опухолевым асцитом при РЯ диоксадэт в тех же разовых дозах и режимах, что и в случае применения его в/в, вводили в брюшную полость из расчета на контактное действие, после частичной или полной эвакуации выпота. Несмотря на то, что все больные были с далеко зашедшими формами злокачественных новообразований, объективный лечебный эффект был достигнут у 15,3% больных. В целом, из 229 больных полная регрессия была у 3 (1,3%), частичная регрессия > 50% – у 32 (14%), умеренная регрессия от 50 до 25% – у 48 (21%), стабилизация 25% и менее – у 98 (42,8%), прогрессирование – у 48 (21%) больных. При РЯ полная регрессия опухолевых очагов наблюдалась у 2

больных из 94 (2,1%), частичная у 21 (22,3%), умеренная – 33 (35,1%), стабилизация – 28 (29,8%), прогрессирование – 10 (10,6%). Результаты кооперированного клинического изучения диоксадэта по II фазе дают основание заключить, что препарат является весьма эффективным для лечения распространенных форм эпителиального РЯ III–IV стадии, в том числе сопровождающихся асцитом и ранее леченных другими алкилирующими агентами [7].

Диоксадэт обладает высоким так называемым контактным противоопухолевым действием и уникальными физико-химическими свойствами: одновременная липофильность и гидрофильность, что позволяет вводить препарат в жировых (в том числе рентгеноконтрастных средах при химиоэмболизации сосудов печени и почек из расчета на присущий ему не только системный, но и контактный противоопухолевый эффект при злокачественных новообразованиях указанных органов) и в водных растворах – при специфических выпотах в серозные полости [26].

Были проведены клинические испытания диоксадэта в качестве противоопухолевого средства для химиоэмболизации при операбельных и распространенных формах рака почки. Всего в исследовании участвовали 323 больных раком почки, химиоэмболизацию диоксадэтом проводили 97 больным. Установлено, что химиоэмболизация почечной артерии с использованием диоксадэта улучшает результаты лечения больных распространенным раком почки в сравнении с обычной эмболизацией. Химиоэмболизация с диоксадэтом повышает 2- и 3-летнюю выживаемость больных неоперабельным раком почки; в ряде случаев непосредственный эффект химиоэмболизации заключается в возможности регрессии метастазов в кости в результате изменений, обусловленных девитализацией первичного опухолевого очага [8].

Были проведены клинические испытания диоксадэта в качестве противоопухолевого средства для химиоэмболизации печеночной артерии у 42 больных с первичным раком печени и метастазами в печень колоректального рака. Была доказана эффективность химиоэмболизации с диоксадэтом в виде

получения объективного противоопухолевого ответа и увеличения выживаемости больных. Сделан вывод, что химиоэмболизация с диоксадэтом печеночной артерии представляет собой более эффективный и более безопасный способ лечения неоперабельных больных с распространенным первичным и метастатическим раком печени, чем использовавшиеся ранее препараты [5].

Диоксадэт в вышеупомянутых клинических испытаниях по II фазе вызывал те или иные побочные эффекты у 61,5% больных, из которых наибольшее значение имела миелодепрессия [7]. В целом, по частоте и характеру вызываемой миелодепрессии и другим более редким осложнениям диоксадэт отличается в лучшую сторону от многих широко применяемых в клинической химиотерапии цитостатиков из группы алкилирующих агентов [26].

Диоксадэт прошел полное доклиническое и клиническое изучение и был разрешен для медицинского применения, в частности для лечения рака яичников, молочной железы, легкого, почки, печени (первичного и метастатического); в качестве средства профилактики регионарных метастазов у больных раком полости рта. Показания к применению диоксадэта: системная и внутривенная химиотерапия препаратом (внутриплевральное и в/в введение) при асцитных формах РЯ, местно-распространенных и диссеминированных формах рака молочной железы и легкого, как у нелеченных больных, так и ранее подвергшихся химио- и лучевой терапии, в том числе при развивающейся резистентности опухолей к другим препаратам. Препарат использовали также для эндолимфатической и эндоваскулярной химиотерапии: при опухолевых поражениях забрюшинных лимфатических узлов у больных раком шейки, тела матки, РЯ, злокачественных лимфомах – путем прямого эндолимфатического введения; с целью профилактики регионарных метастазов после хирургического или комбинированного лечения у больных раком полости рта – путем непрямого эндолимфатического введения; при операбельном и неоперабельном раке почки, первичном раке печени, метастазах рака желудка и колоректального рака в печень – методом химиоэмболизации [26].

В настоящее время закончился срок действия регистрационных документов на диоксадэт. Все вышеизложенное позволяет предположить, что применение уникального отечественного лекарственного препарата следует возобновить, так как он перспективен для применения по новому показанию: ИХТК канцероматоза брюшной полости у больных РЯ. Ранее на модели канцероматоза брюшной полости у крыс с первитой ОЯ было выявлено, что гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия с диоксадэтом оказывает выраженный противоопухолевый эффект, статистически значимо превышающий эффект препарата сравнения цисплатина; при этом цисплатин вызывал спайки в брюшной полости, тогда как у диоксадэта не зарегистрировано такого нежелательного явления [3].

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Животные, их содержание и использование

Эксперименты проведены на 459 крысах-самках Вистар разводки ФГУП "Питомник лабораторных животных "Рапполово" (Россия, Ленинградская область). Крысы завозились в виварий НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова Минздрава России в возрасте 1,5–2,5 месяца с начальной массой тела 150–180 г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария в соответствии с действующими нормативами. Крысы находились в отдельной комнате в условиях автоматически регулируемого искусственного освещения (12 часов свет, 12 часов темнота), при температуре воздуха в комнате 20–23°C, относительной влажности воздуха – 54–58%. Крысы содержались в полипропиленовых клетках с металлической решетчатой крышкой, не более 6 животных в клетке. Смена подстилочных опилок и питьевой воды в поилках, мытье и дезинфекция клеток и поилок проводилась 3 раза в неделю. Обычная уборка помещения проводилась ежедневно, полная уборка помещения с мытьем полов и стеллажей проводилась 2 раза в неделю. В помещении ежедневно включали ультрафиолетовую кварцевую лампу. При этом животные в клетках были экранированы от ультрафиолетового облучения. До начала манипуляций крысы содержались в течение 10 дней в специальной комнате на карантине. Затем крысы переносились в рабочую комнату, где они находились до окончания экспериментов.

Крысы ежедневно получали стандартный полнорационный брикетированный комбикорм в виде экструдированных гранул (рецепт ПК-120), предназначенный для содержания лабораторных грызунов (крыс), производства компании "Лабораторкорм" (Москва, Россия). Состав корма: злаковые (пшеница, ячмень) и продукты их переработки (отруби пшеничные), мясо и субпродукты животного происхождения (мука мясокостная), шрот подсолнечный, витамины и

минералы (премикс). В качестве питьевой воды животные получали водопроводную воду. Корм и питьевую водопроводную воду крысы получали без ограничений.

Все манипуляции с животным проводились в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принята в Страсбурге 18.03.1986 и подтверждена 15.06.2006) и по правилам ГОСТ 33216-2014 "Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами".

2.2. Опухолевый штамм, препараты и реактивы

Использован штамм ОЯ, полученный из ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России. Перевозка и хранение штамма ОЯ осуществлялись в жидком азоте. При проведении экспериментов штамм ОЯ постоянно перевивали в/б нескольким крысам, от которых брали асцит для перевивки животным экспериментальных групп.

Диоксадэт. Использован в виде порошка для приготовления раствора для инфузий производства компании «Кемконсалт» (Санкт-Петербург, Россия). Диоксадэт был синтезирован компанией "Кемконсалт" в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата (ChemConsult. Lot # CC-0854D). Подлинность препарата подтверждена ¹H ЯМР-спектроскопией, инфракрасной спектроскопией, высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6 × 150mm, 5um (Agilent); содержание диоксадэта составляло не менее 95%.

Цисплатин. Использован цисплатин-Тева производства компании «Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль», произведено на заводе

«Фармахеми Б.В.», Нидерланды; раствор для инъекций 100 мл с концентрацией цисплатина 0,5 мг/мл.

Митомицин. Использован веро-митомицин производства ООО «ЛЭНС-Фарм», дочерняя компания ОАО «Верофарм», Россия; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; 0,02 г в 1 флаконе.

Мелфалан. Использован алкеран производства фирмы «Глаксо Смит Кляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия»; лиофилизат для приготовления раствора для инъекций; 50 мг в 1 флаконе.

Паклитаксел. Использован таксакад производства ЗАО «Биокад», Россия; концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл; 5 мл в 1 флаконе.

Циклофосфамид. Использован циклофосфан-ЛЭНС производства ОАО «Верофарм», Россия; быстрорастворимый циклофосфамид, лиофилизат для приготовления раствора для парэнтерального введения; 200 мг в 1 флаконе.

Гемцитабин. Использован гемзар производства компании «Лилли Франс С.А.С.», Франция; лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; 200 мг в 1 флаконе.

Стерильный физиологический раствор использован производства ООО «Гематек» (Россия).

2.3. Перевивка опухоли яичников

Пассаж опухоли: асцит от одной крысы-самки с перевитой ОЯ использовался для перевивки экспериментальным животным после разведения. После предварительного пассажа ОЯ 3-4 крысам на 7-й или 8-й день после в/б перевивки ОЯ от одной крысы брали асцит и перевивали животным экспериментальных групп в/б, разводя асцитическую жидкость физиологическим раствором таким образом, чтобы в 0,5 мл перевиваемой разведенной асцитической жидкости каждой крысе содержалось 1×10^7 опухолевых клеток. Подсчет клеток проводили в камере Горяева проводили ранее описанным методом [3]. Для этого сначала готовили 1-е разведение: к 1 мл асцита добавляли

3 мл физиологического раствора. Подсчет опухолевых клеток в камере Горяева проводили во 2-м разведении, которое готовили следующим образом: к 0,2 мл 1-го разведения добавляли 3,8 мл 0,3% уксусной кислоты. Число опухолевых клеток в 1 мкл 1-го разведения считали по формуле (1):

$$A \times 2 \times 100 = B$$

$$B \times 1000 = n \times 10^7 \text{ в } 0,5 \text{ мл, (1)}$$

где А – сосчитанное в камере Горяева число опухолевых клеток, В – число опухолевых клеток в 1 мкл.

Асцитическая жидкость, которая бралась у разных крыс, отличалась по количеству опухолевых клеток, поэтому перед введением крысам при каждой перевивке производили пересчет объема 1-го разведения, разбавляя его физиологическим раствором таким образом, чтобы число вводимых опухолевых клеток в 0,5 мл было постоянным: 1×10^7 . Перевивку ОЯ крысам осуществляли следующим образом: кожу живота крысы обрабатывали 5% спиртовым раствором йода, иглой среднего диаметра осторожно прокалывали кожу и брюшную стенку и вводили в/б 0,5 мл сосчитанного ранее объема разведения, содержащего 1×10^7 клеток ОЯ.

2.4. Рандомизация животных, формирование экспериментальных групп

Проведены шесть серий независимых друг от друга экспериментов, в которых рандомизация животных производилась методом случайных чисел по математическим таблицам в день перевивки ОЯ. День перевивки опухоли принимали за 0-й день. Формировались экспериментальные группы по 10–20 крыс в группе.

В каждой группе ставилась групповая метка и индивидуальный номер. Групповая метка ставилась чернилами специальным маркером на шерсть спины. Индивидуальная метка проводилась путем надреза внешнего уха. Инструмент для надреза (ножницы) стерилизовался перед началом работы и подвергался повторной стерилизации после каждых 5 животных.

Начало лечения – через 48 часов после перевивки ОЯ во всех сериях экспериментов.

2.5. Первая серия экспериментов. Сравнительное изучение эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах

Группы животных и схемы введения препаратов

Все препараты вводили в МПД, которые были установлены ранее.

I-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу.

I-2 группа. Диоксадэт в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Диоксадэт разводили в физиологическом растворе: 0,15 мг/мл.

I-3 группа. Цисплатин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела в виде неразведенного раствора.

I-4 группа. Митомицин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела. Содержимое флакона растворяли непосредственно перед введением в физиологическом растворе до концентрации 0,5 мг/мл и встряхивали до растворения. Растворяли 1 флакон в 40 мл физиологического, встряхивали до растворения, переливали раствор в стерильную банку и добавляли 40 мл физиологического раствора.

I-5 группа. Мелфалан в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела. Во флакон добавляли 10 мл растворителя (одномоментно) и энергично встряхивали до полного растворения. Полученный раствор содержал 5 мг мелфалана в 1 мл. Добавляли 10 мл раствора к 190 мл физиологического раствора.

I-6 группа. Паклитаксел в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела. Брали из флакона стерильным шприцом 1,8 мл

концентрата для приготовления раствора и наливали его в стерильную стеклянную банку, добавляли 20,2 мл физиологического раствора.

I-7 группа. Циклофосфамид в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б циклофосфамид в дозе 75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Добавляли во флакон 10 мл физиологического раствора, забирали раствор из флакона и добавляли еще 10 мл физиологического раствора, получали 10 мг циклофосфамида в 1 мл.

I-8 группа. Гемцитабин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б гемцитабин в дозе 50 мг/кг массы тела в физиологическом растворе. Во флакон добавляли 10 мл физиологического раствора, получали 20 мг гемцитабина в 1 мл.

2.6. Вторая серия экспериментов. Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэта, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела

Группы животных и схемы введения препаратов

Все препараты вводили в МПД, которые были установлены ранее. МПД при в/б и в/в введении цитостатиков были одинаковыми.

II-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу.

II-2 группа. Диоксидэт в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксидэт в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

II-3 группа. Цисплатин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела.

II-4 группа. Митомицин в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела.

II-5 группа. Мелфалан в/б в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела.

II-6 группа. Паклитаксел в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела.

II-7 группа. Контроль – физиологический раствор в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в физиологический раствор по 2 мл на крысу.

II-8 группа. Диоксадэт в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

II-9 группа. Цисплатин в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела.

II-10 группа. Митомицин в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела.

II-11 группа. Мелфалан в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела.

II-12 группа. Паклитаксел в/в. 10 крыс. Вводили однократно в/в паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела.

Приготовление препаратов для в/б и в/в введения проводили также, как описано в п. 2.5.

2.7. Третья серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид

Оценка эффективности комбинаций препаратов проводилась согласно принятой методике. При монотерапии препарат вводили в МПД. В схемах ПХТ комбинанты вводили в дозах, составляющих половину от МПД, что позволяет адекватно оценить противоопухолевый эффект комбинации и сравнить его с эффектами монотерапии соответствующими препаратами [23]. МПД для препаратов были установлены ранее.

Группы животных и схемы введения препаратов

III-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу.

III-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

III-3 группа. Цисплатин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б цисплатин в дозе 4 мг/кг массы тела.

III-4 группа. Циклофосфамид в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б циклофосфамид в дозе 75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

III-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + цисплатин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + цисплатин в/б в дозе 2 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

III-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + циклофосфамид в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + циклофосфамид в/б в дозе 37,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Приготовление препаратов для в/б введения проводили также, как описано в п. 2.5.

2.8. Четвертая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин

Оценка эффективности комбинаций препаратов проводилась согласно принятой методике [23], описанной в п. 2.7. МПД для препаратов были установлены ранее.

Группы животных и схемы введения препаратов

IV-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 10 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу.

IV-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

IV-3 группа. Паклитаксел в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

IV-4 группа. Гемцитабин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б гемцитабин в дозе 50 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

IV-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + паклитаксел в дозе 2,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

IV-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + гемцитабин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе + гемцитабин в дозе 25 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Приготовление препаратов для в/б введения проводили также, как описано в п. 2.5.

2.9. Пятая серия экспериментов. Изучение эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан

Оценка эффективности комбинаций препаратов проводилась согласно принятой методике [23], описанной в п. 2.7. МПД для препаратов были установлены ранее.

Группы животных и схемы введения препаратов

V-1 группа. Контроль – физиологический раствор в/б. 19 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 2 мл на крысу.

V-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

V-3 группа. Митомицин в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела.

V-4 группа. Мелфалан в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б мелфалан в дозе 2 мг/кг массы тела.

V-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и митомицин в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

V-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + мелфалан в/б 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и мелфалан в дозе 1 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Приготовление препаратов для в/б введения проводили также, как описано в п. 2.5.

2.10. Шестая серия экспериментов. Изучение эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального и внутривенного введения диоксадэта, паклитаксела и митомицина

Оценка эффективности комбинаций препаратов проводилась согласно принятой методике [23], описанной в п. 2.7. МПД для в/б и в/в введения препаратов были установлены ранее.

Группы животных и схемы введения препаратов

VI-1 группа. Контроль в/б + в/в физиологический раствор. 20 крыс. Вводили однократно в/б физиологический раствор по 1 мл на крысу + однократно в/в физиологический раствор по 1 мл на крысу.

VI-2 группа. Диоксадэт в/б МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт субстанцию в дозе 1,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

VI-3 группа. Паклитаксел в/в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/в паклитаксел в дозе 5 мг/кг массы тела.

VI-4 группа. Митомицин в/в МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/в митомицин в дозе 1,5 мг/кг массы тела.

VI-5 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/в 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и паклитаксел в/в в дозе 2,5 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

VI-6 группа. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/в 1/2 МПД. 10 крыс. Вводили однократно в/б диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и митомицин в/в в дозе 0,75 мг/кг массы тела в физиологическом растворе.

Приготовление препаратов для в/б и в/в введения проводили также, как описано в п. 2.5.

Общая схема экспериментов представлена на рисунке 2.1.

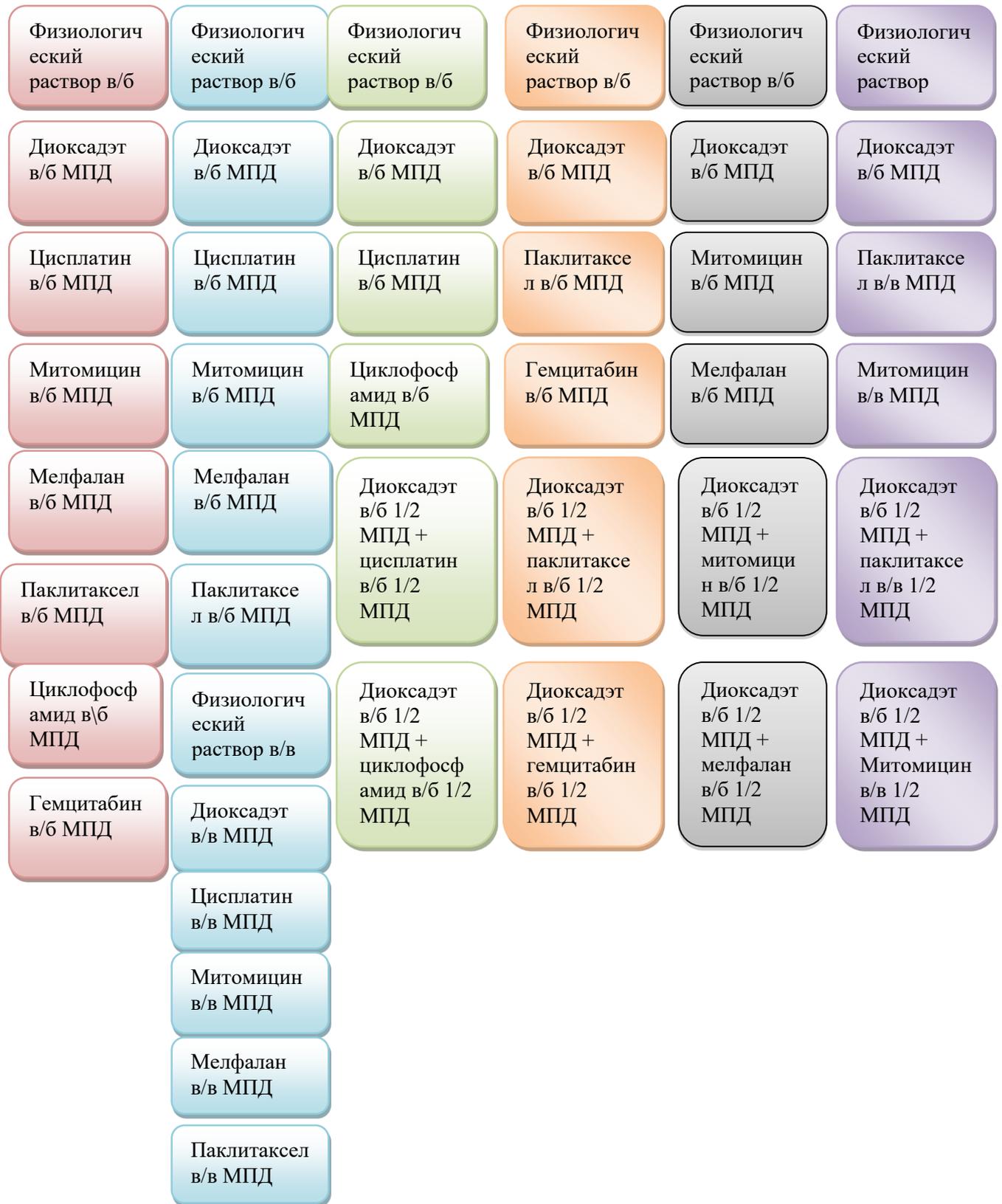


Рисунок 2.1. – Схема экспериментов: серии слева направо – 1-я (розовый цвет), 2-я (голубой), 3-я (зеленый), 4-я (оранжевый), 5-я (серый), 6-я (фиолетовый).

2.11. Аутопсия, цитологическая и гистологическая обработка клеток и тканей

Протокол вскрытия: в день гибели вскрывали брюшную и грудную полость крысы; проводилась качественная оценка объема асцита (нет; слабый; умеренный; выраженный) и степени геморрагии асцитической жидкости (нет; слабая; умеренная; выраженная); описывались опухолевые поражения органов брюшной и грудной полости, другие видимые макроскопические изменения.

Диагноз ОЯ подтверждался цитологическим исследованием. Для цитологического исследования у крысы забиралась асцитическая жидкость. Асцитическую жидкость наносили на предметное стекло в виде мазка. Мазок подвергался стандартной цитологической обработке с окраской гематоксилином (БиоВитрум, Россия) и водно-спиртовым раствором эозина (БиоВитрум, Россия) и анализировался методом световой микроскопии на лабораторном бинокулярном микроскопе «Leica» (Leica Microsystems, Германия).

Образцы опухолевых поражений брюшной полости и увеличенные в/б лимфатические узлы забирались у крыс для гистологического исследования. Полученные образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24–48 часов. Затем после стандартной гистологической проводки на гистопроцессоре карусельного типа АТ-4 их заливали в парафин и изготавливали гистологические срезы толщиной 5–6 мкм. Для микроскопического исследования срезы окрашивали гематоксилином (БиоВитрум, Россия) и водно-спиртовым раствором эозина (БиоВитрум, Россия). Гистологическое исследование препаратов осуществлялось при помощи световой микроскопии на лабораторном бинокулярном микроскопе «Leica» (Leica Microsystems, Германия).

2.12. Оценка противоопухолевой активности препаратов

В ходе эксперимента ежедневно протоколировалась выживаемость. За выживаемость принимали временной интервал от дня перевивки опухоли до дня

гибели животного. МОВ определялась как временной интервал от перевивки опухоли до гибели 50% животных. УВ оценивали в процентах по формуле (2):

$$УВ = \frac{МОВ_о - МОВ_к}{МОВ_к} \times 100\%, \quad (2)$$

где УВ – увеличение выживаемости, МОВ – медиана выживаемости, МОВ_о и МОВ_к – соответственно МОВ крыс опытной и контрольной группы. Противоопухолевые эффекты препаратов и схем ПХТ оценивали по УВ.

2.13. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку данных производили в программной среде SPSS Statistics 23.0. Для графической визуализации данных применяли программное обеспечение GraphPad Prism 7. Анализ выживаемости основывался на методе Каплана-Мейера. Рассчитывали показатели медианы выживаемости с 95% доверительным интервалом. Определение различий между групп проводились с помощью U-критерия Манна-Уитни. За значимый принимали уровень $p < 0,05$.

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика канцероматоза брюшной полости после перевивки опухоли яичников

ОЯ прививалась у 100% крыс, быстро прогрессировала, вызывая у всех крыс асцит и приводя к гибели животного. На вскрытии у крыс наблюдали асцит, чаще всего выраженный или умеренный; канцероматоз висцеральной и париетальной брюшины, большого и малого сальника, брыжейки кишечника, метастатическое поражение лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения; опухоль в виде творожистой массы в пространстве между диафрагмой и печенью, желудком и печенью (рисунок 3.1); у части крыс асцит был геморрагический, степень геморрагии чаще всего слабая или умеренная (рисунок 3.2). При цитологическом исследовании мазков асцитической жидкости, опухолевые клетки в асците представляются крупными, округлыми с крупным оптически плотным ядром и резко базофильной цитоплазмой, в мазке также присутствуют клетки меньшего размера, в цитоплазме расположены вакуоли, количество которых от клетки к клетке широко варьирует, на поверхности цитоплазмы крупных клеток имеются базофильные выступы (рисунок 3.3); при цитологическом исследовании мазков асцитической жидкости видны патологические митозы опухолевых клеток (рисунок 3.4); местами клетки в асцитической жидкости образуют комплексы (рисунок 3.5), что характерно для аденокарцином. С учетом происхождения, опухоль является злокачественной низкодифференцированной эпителиальной ОЯ. При гистологическом исследовании канцероматозных узлов брюшины (рисунок 3.6), пораженных лимфатических узлов брюшной (рисунок 3.7) и грудной полости (рисунок 3.7) диагностированы метастазы ОЯ.



Рисунок 3.1. – Канцероматоз брюшной полости, опухолевое поражение паратрахеальных лимфоузлов на вскрытии у крысы после внутрибрюшинной перевивки опухоли яичника (асцит удален).

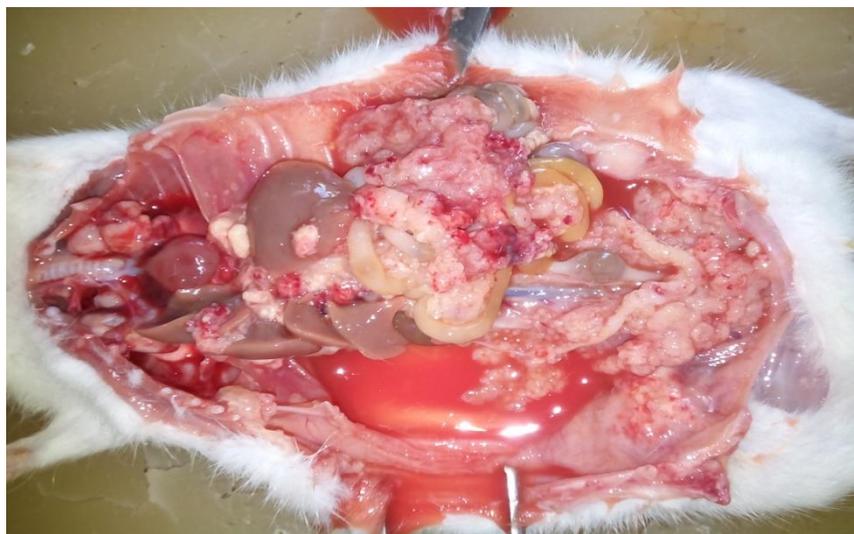


Рисунок 3.2. – Геморрагический асцит и канцероматоз брюшной полости, метастатическое поражение паратрахеальных лимфатических узлов на вскрытии у крысы после внутрибрюшинной перевивки опухоли яичника.

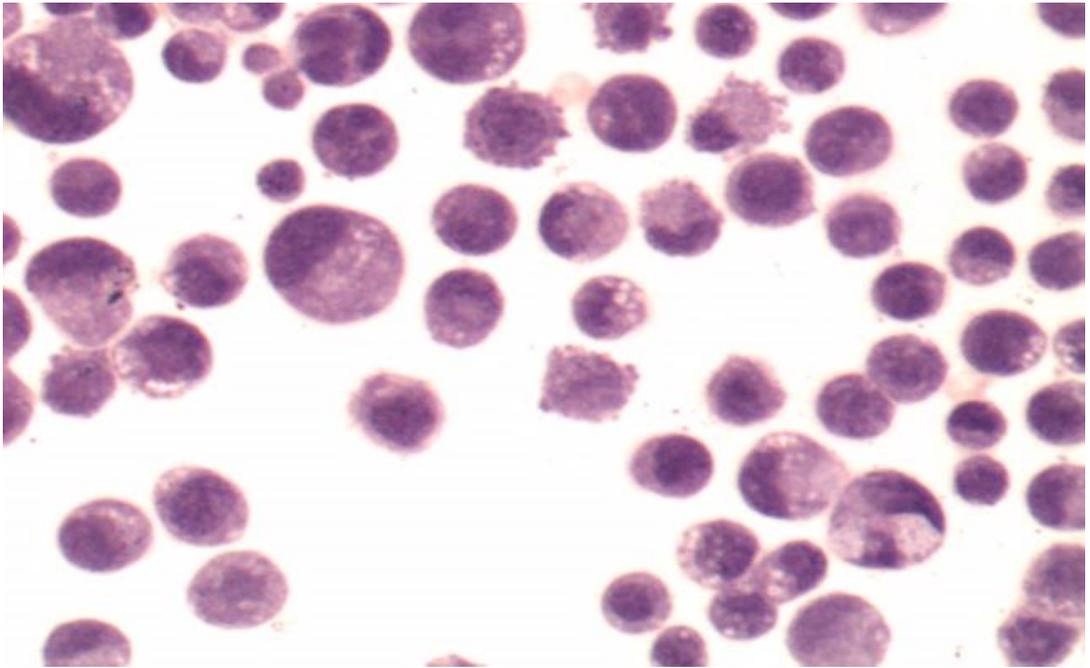


Рисунок 3.3. – Клетки опухоли яичника в асцитической жидкости, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$.

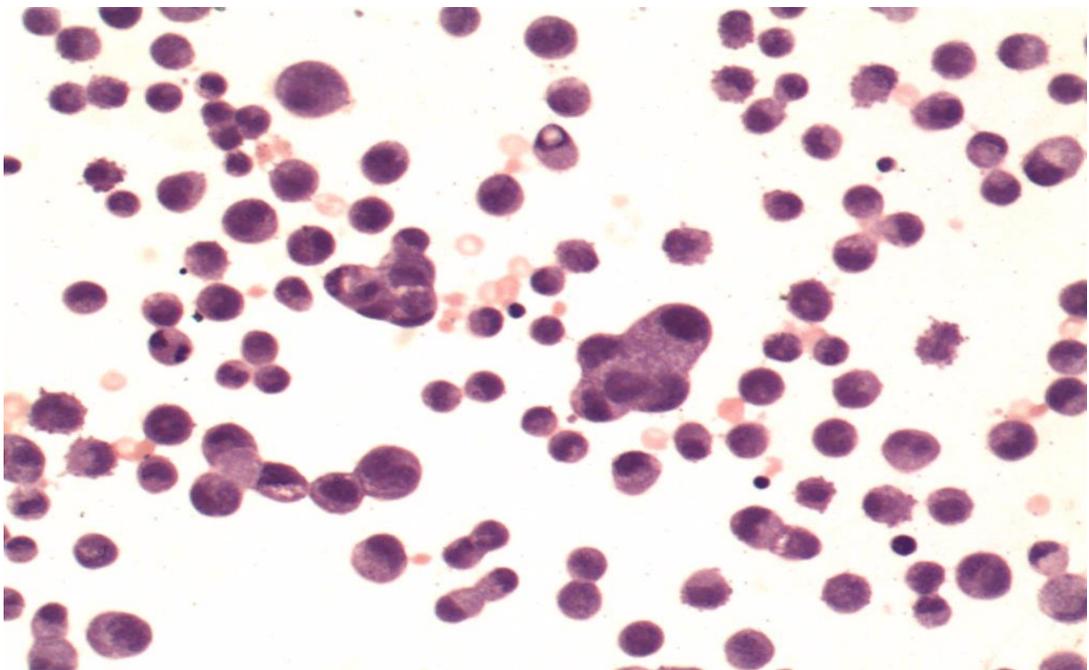


Рисунок 3.4. – Клетки опухоли яичника в геморрагической асцитической жидкости, патологические митозы, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$.

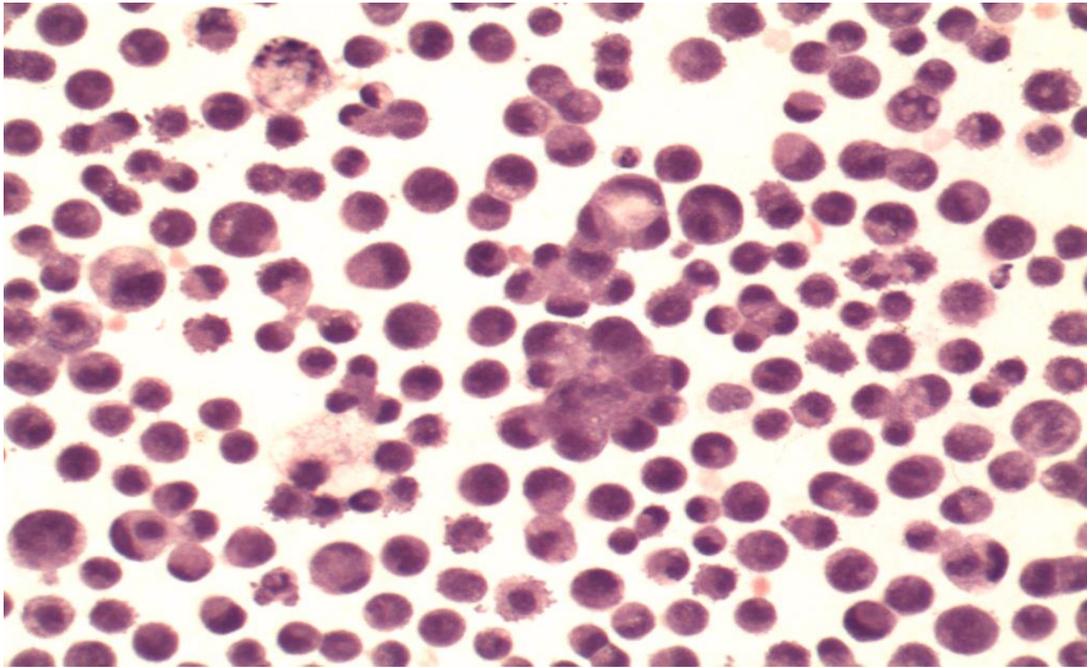


Рисунок 3.5. – Клетки опухоли яичника в асцитической жидкости, клетки образуют комплексы, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, × 400.

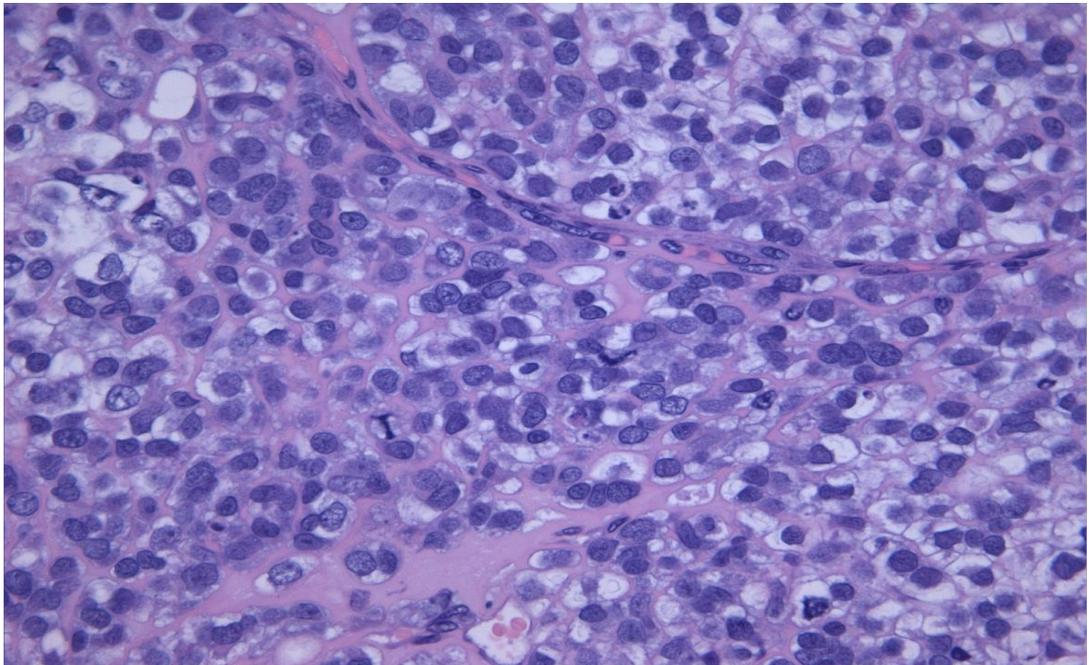


Рисунок 3.6. – Метастаз опухоли яичника в париетальную брюшину, гистологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, × 400.

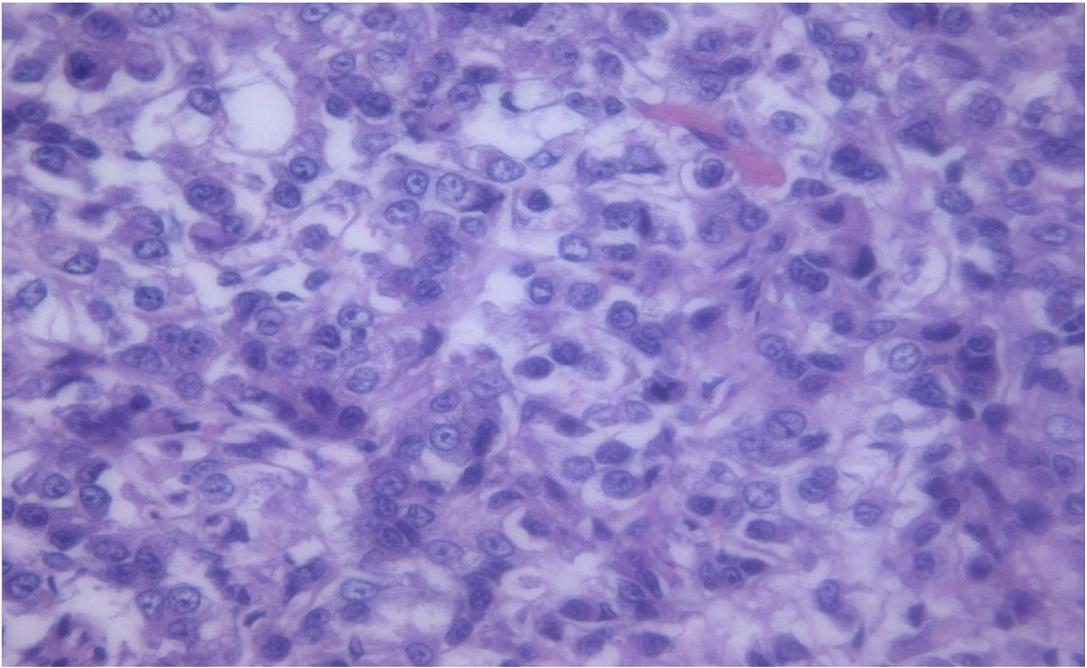


Рисунок 3.7. – Метастаз опухоли яичника в мезентериальный лимфатический узел, гистологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$.

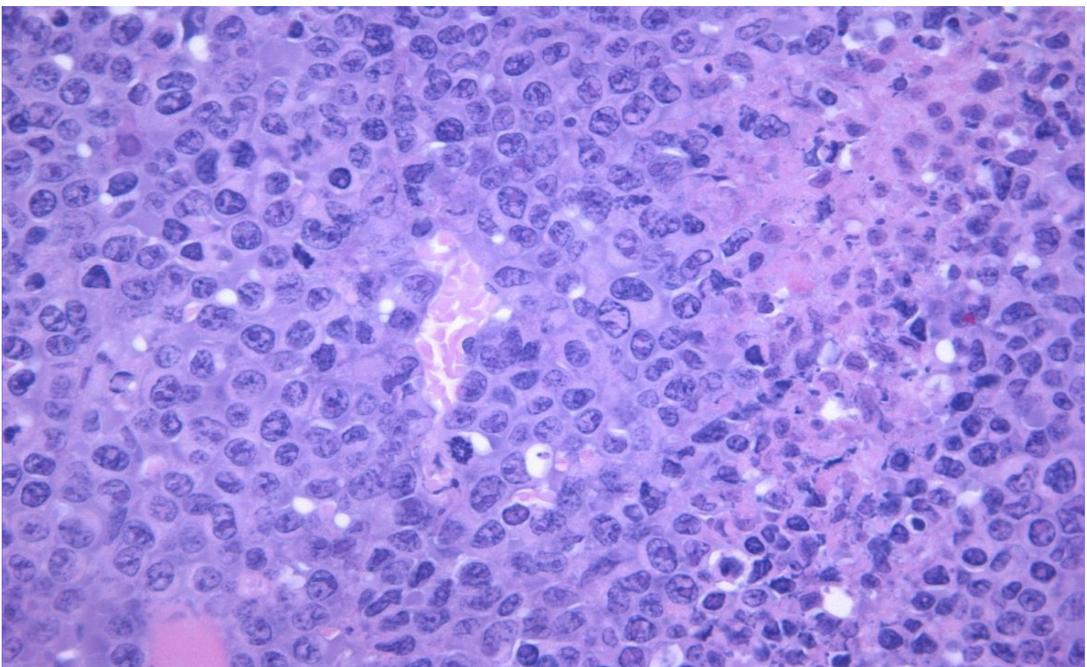


Рисунок 3.8. – Метастаз опухоли яичника в лимфатический узел средостения, гистологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$.

3.2. Результаты первой серии экспериментов по сравнительному изучению эффективности противоопухолевых препаратов при однократном интраперитонеальном введении в максимально переносимых дозах

Динамика выживаемости крыс из групп I-2 (диоксадэт в/б), I-3 (цисплатин в/б), I-4 (митомицин в/б), I-5 (мелфалан в/б), I-6 (паклитаксел в/б), I-7 (циклофосфамид в/б), I-8 (гемцитабин в/б) по сравнению с контрольной группой I-1 (физиологический раствор в/б) представлена на рисунке 3.9.

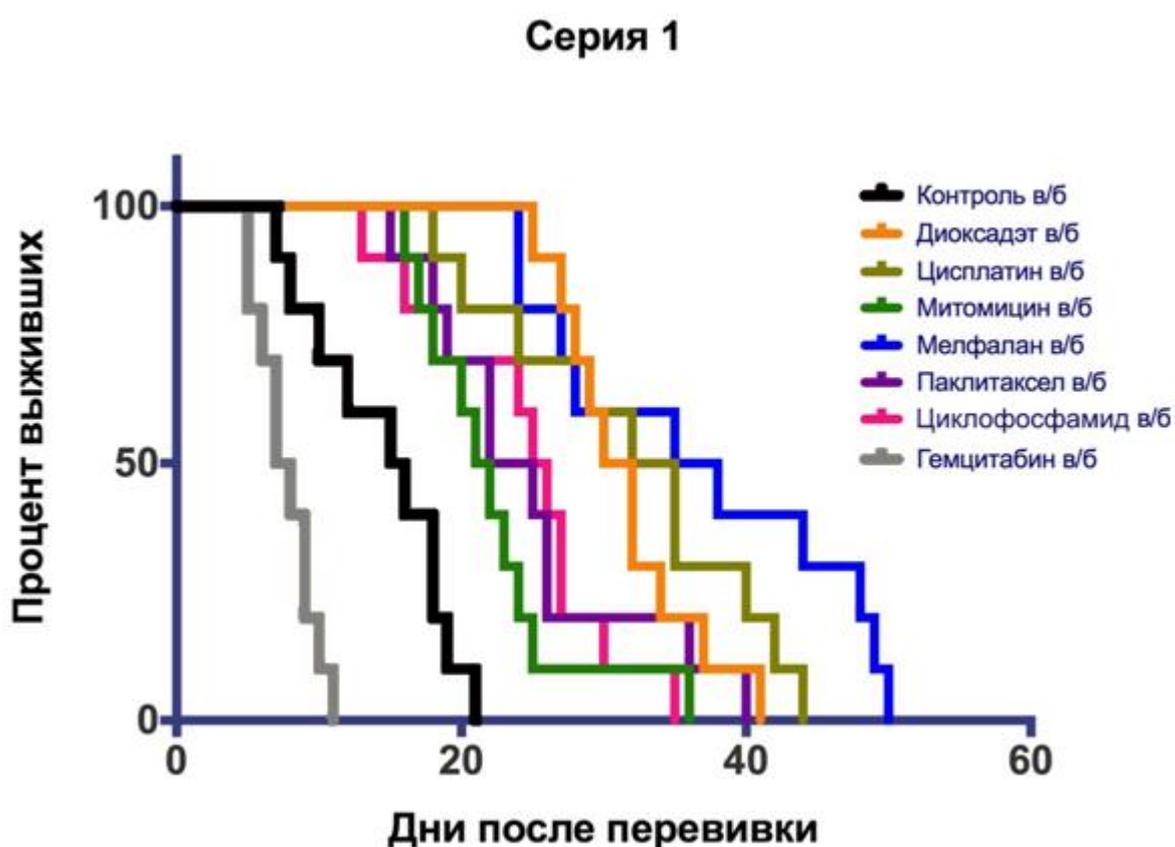


Рисунок 3.9. – Выживаемость крыс групп I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, получавших диоксадэт, цисплатин, митомицин, мелфалан, паклитаксел, циклофосфамид, гемцитабин внутрибрюшинно, в сравнении с крысами из контрольной группы I-1, получавших физиологический раствор внутрибрюшинно.

Как видно из рисунка 3.9., все испытанные цитостатики, кроме гемцитабина, проявили противоопухолевое действие. Наилучшие результаты по выживаемости животных оказались в группах с в/б введением мелфалана, диоксадэта и цисплатина. Гемцитабин не показал противоопухолевой активности, а наоборот его в/б введение ускорило гибель животных. На вскрытии у крыс из группы с введением гемцитабина наблюдали асцит слабой степени с выраженной геморрагией.

Показатели выживаемость крыс самок после перевивки опухоли яичника в первой серии экспериментов представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в первой серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным введением диоксадэта, цисплатина, митомицина, мелфалана, паклитаксела, циклофосфамида и гемцитабина

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
I-1. Контроль в/б	10	15,5 (8,8–21,2)		
I-2. Диоксадэт в/б	10	31,0 (26,9–33,1)	100	I-1 p=0,000003 I-3 p=0,00004 I-4 p=0,002 I-5 p=0,000003 I-6 p=0,0004 I-7 p=0,001 I-8 p=0,001

Продолжение таблицы 3.1.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
I-3. Цисплатин в/б	10	29,0 (20,8–33,2)	87	I-1 p=0,000001 I-4 p=0,13 I-5 p=0,14 I-6 p=0,95 I-7 p=0,26 I-8 p=0,000003
I-4. Митомицин в/б	10	21,5 (17,9–24,1)	39	I-1 p=0,02 I-5 p=0,0001 I-6 p=0,2 I-7 p=0,3 I-8 p=0,000003
I-5. Мелфалан в/б	10	36,5 (19,5–50,5)	135	I-1 p=0,0000001 I-6 p=0,009 I-7 p=0,006 I-8 p=0,000003
I-6. Паклитаксел в/б	10	23,5 (15,8–28,2)	52	I-1 p=0,0007 I-7 p=0,7 I-8 p=0,000003
I-7. Циклофосфа мид в/б	10	21,9 (20,0–28,1)	65	I-1 p=0,001 I-8 p=0,000003
I-8. Гемцитабин в/б	10	7,5 (4,9–9,1)	минус 52	I-1 p=0,001

Как видно из таблицы 3.1., 6 из 7 изученных препаратов статистически значимо увеличивали МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа). Наиболее выраженные противоопухолевые эффекты наблюдались у мелфалана (I-5 группа), диоксидэнта (I-2 группа) и цисплатина (I-3 группа), увеличение МОВ после введения которых составило соответственно 135, 100 и 87%; при этом значимой разницы между I-2, I-3 и I-5 группами не было, то есть эффективность диоксидэнта, цисплатина и мелфалана была примерно одинаковой. Циклофосфамид (I-7 группа), паклитаксел (I-6 группа) и митомицин (I-4 группа) также статистически значимо увеличивали МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа), но лишь на 65, 52 и 39%, соответственно; при этом значимой разницы между I-4, I-6 и I-7 группами не было, то есть эффективность митомицина, паклитаксела и циклофосфамида была примерно одинаковой. Противоопухолевый эффект митомицина был статистически значимо меньше, чем у диоксидэнта и мелфалана; паклитаксела – значимо меньше, чем у мелфалана; циклофосфамида – значимо меньше, чем у диоксидэнта и мелфалана. Гемцитабин (I-8 группа) статистически значимо уменьшал МОВ по сравнению с контролем (I-1 группа) на 52% (таблица 3.1.).

3.3. Результаты второй серии экспериментов по сравнительной оценке эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксидэнта, цисплатина, митомицина, мелфалана и паклитаксела

Динамика выживаемости крыс во второй серии экспериментов представлена на рисунках 3.10. и 3.11.

Серия 2 (в/б)

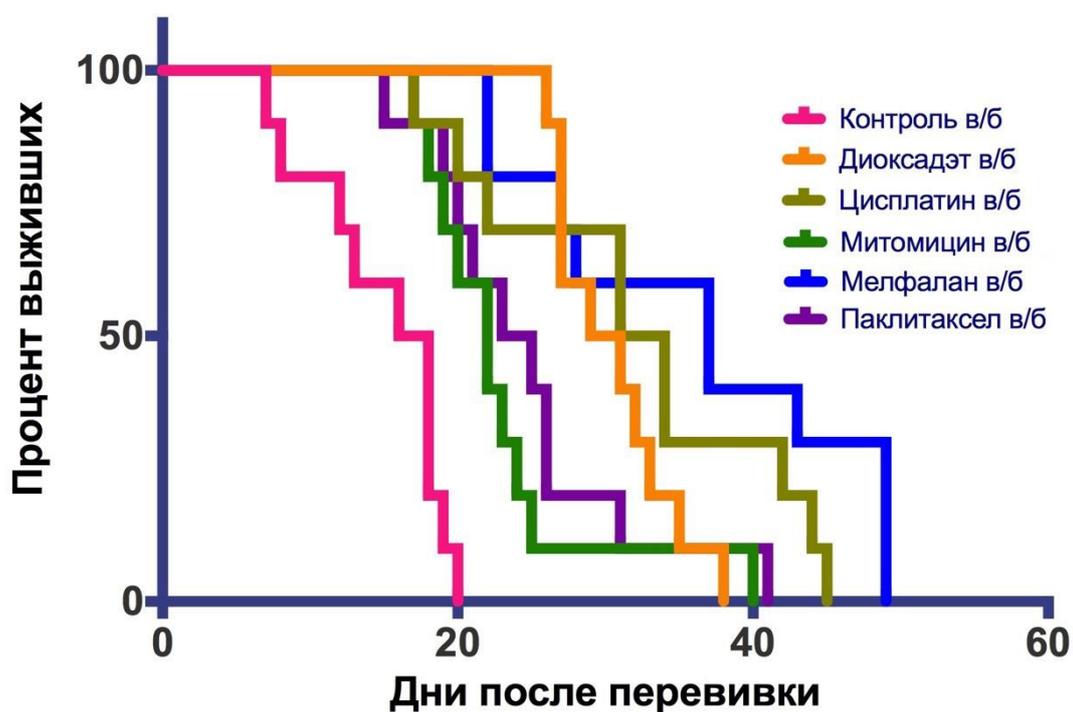


Рисунок 3.10. – Выживаемость крыс из групп П-2, П-3, П-4, П-5, и П-6, получавших внутрибрюшинно диоксадэт, цисплатин, митоминцин, мелфалан, и паклитаксел, в сравнении с крысами из контрольной группы П-1, получавших внутрибрюшинно физиологический раствор.

Серия 2 (в/в)

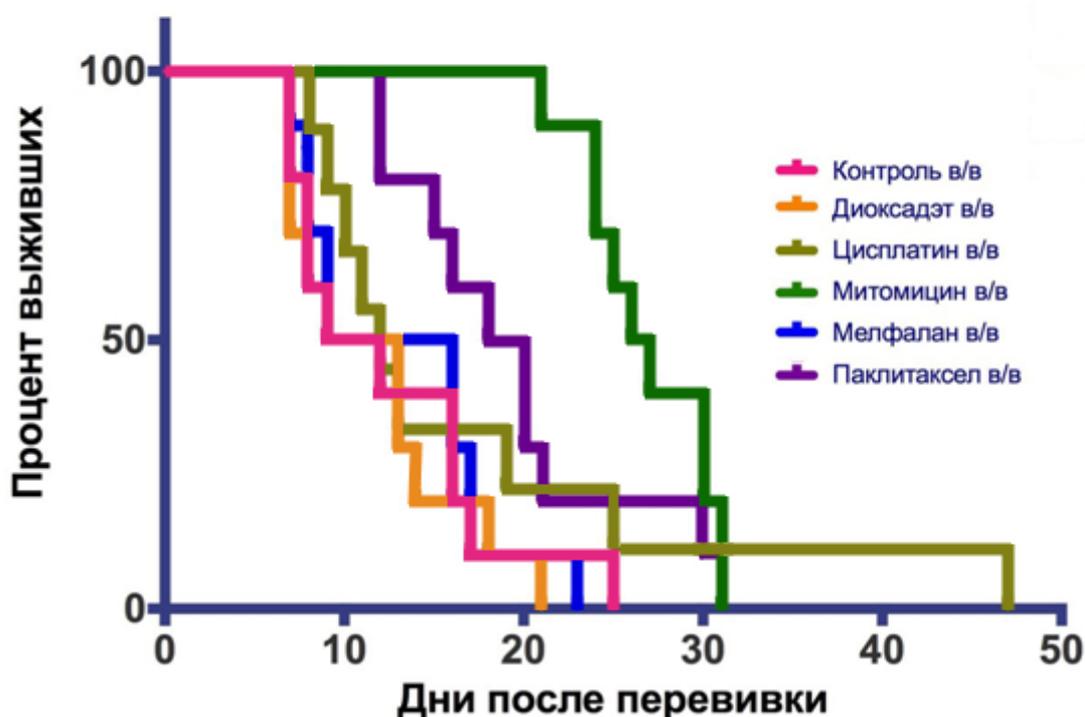


Рисунок 3.11. – Выживаемость крыс из групп П-8, П-9, П-10, П-11, и П-12, получавших внутривенно диоксадэт, цисплатин, митомицин, мелфалан, и паклитаксел, в сравнении с крысами из контрольной группы П-1, получавших внутривенно физиологический раствор.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения диоксадэта

Как видно из рисунка 3.10. в контрольной группе с 7 до 20 дня после перевивки ОЯ погибли все крысы, тогда как в группе с в/б введением диоксадэта на 20 день все крысы оставались живыми. В группе П-2 крысы начали гибнуть с 26 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 38 дню. Как видно из рисунка 3.11., выживаемость крыс в контрольной группе и в группе с в/в введением диоксадэта была одинаковой. В обеих группах животные начали гибнуть с 7 дня после перевивки ОЯ и к 25 дню все крысы пали.

Показатели выживаемости крыс из групп с различным введением диоксидэнта в сравнении со своими контрольными группами показаны в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Показатели выживаемости крыс после перевивки опухоли яичника во второй серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным и внутривенным введением диоксидэнта

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с соответствующим контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		
II-2. Диоксидэнт в/б	10	30,0 (22,8–35,2)	76	II-1 p=0,000004 II-7 p=0,000003 II-8 p=0,000003
II-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		II-1 p=0,37 II-8 p=0,71
II-8. Диоксидэнт в/в	10	11,0 (3,8–14,2)	5	II-1 p=0,43 II-2 p=0,000003 II-7 p=0,71

Как видно из таблицы 3.2., диоксидэнт при в/б введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 76%; при этом МОВ в группе с в/б введением диоксидэнта оказалась статистически значимо в 2,7 раза (на 173%) выше, чем в группе с в/в введением.

МОВ крыс в группе с в/в введением диоксидэта в сравнении соответствующим контролем (группа П-7) – сопоставимы, таким образом противоопухолевый эффект диоксидэта при в/в пути введения не проявился (таблица 3.2.). Следовательно, в/б введение диоксидэта оказалось значительно более эффективным, чем его в/в введение в той же дозе.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения цисплатина

Как видно из рисунка 3.10. в группе с в/б введением цисплатина крысы начали гибнуть с 17 дня после перевивки ОЯ и к 45 дню все животные погибли, то есть жили дольше, чем в соответствующей контрольной группе. Как видно из рисунка 3.11., животные в контрольной группе и в группе цисплатин в/в начали гибнуть на 7 и 8 день после перевивки ОЯ соответственно и погибли к 25 дню, кроме 1 крысы из П-9 группы (цисплатин в/в), которая прожила 47 дней.

Показатели выживаемости крыс из групп с различным введением цисплатина в сравнении со своими контрольными группами показаны в таблице 3.3.

Таблица 3.3. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника во второй серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным и внутривенным введением цисплатина

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
П-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		

Продолжение таблицы 3.3.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-3. Цисплатин в/б	10	32,5 (21,7–40,3)	91	II-1 p=0,00008 II-7 p=0,00005 II-9 p=0,01
II-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		II-1 p=0,37 II-9 p=0,34
II-9. Цисплатин в/в	9	12,0 (9,1–14,9)	14	II-1 p=0,71 II-3 p=0,01 II-7 p=0,34

Как видно из таблицы 3.3., сравнительные противоопухолевые эффекты цисплатина при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у диоксадэты. Цисплатин при в/б введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 91%; при этом МОВ в группе с в/б введением цисплатина оказалась значимо в 2,7 раза (на 171%) выше, чем в группе с в/в введением. МОВ крыс в группе с в/в введением цисплатина в сравнении соответствующим контролем (группа II-7) значимо не повышалась, таким образом противоопухолевый эффект цисплатина при в/в пути введения не проявился (таблица 3.3.). Следовательно, цитостатическое действие цисплатина оказалось значительно более выраженным при его в/б введении по сравнению с в/в в одинаковых дозах.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения митомицина

Как видно из рисунка 3.10., крысы из группы с в/б введением митомицина начали гибнуть с 17 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 40 дню, то есть выживаемость была несколько выше, чем в соответствующем контроле. Как видно из рисунка 3.11., крысы из контрольной группы погибли с 7 по 25 день после перевивки ОЯ, в то время как в группе митомицин в/в животные гибли с 21 по 31 день, то есть выживаемость была выше, чем в соответствующем контроле.

Показатели выживаемости крыс из групп с различным введением митомицина в сравнении со своими контрольными группами показаны в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника во второй серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным и внутривенным введением митомицина

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
П-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		
П-4. Митомицин в/б	10	22,0 (19,0–25,0)	29	П-1 p=0,000004 П-7 p=0,00001 П-10 p=0,089
П-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		П-1 p=0,37 П-10 p=0,000003
П-10. Митомицин в/в	10	26,5 (22,9–29,1)	152	П-1 p=0,29 П-4 p=0,089 П-7 p=0,000003

Из таблицы 3.4. видно, что при в/б введении митомицина по сравнению со своим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 29%, а при в/в введении по сравнению со своим контролем (группа II-7) – на 152%; однако при в/в введении митомицина МОВ была незначимо выше в 1,2 раза (на 20%) по сравнению с в/б введением данного препарата. Следовательно, митомицин оказывает противоопухолевое действие как при его в/б так и при в/в введении в одинаковых дозах. При в/в введении эффективность митомицина несколько выше.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения мелфалана

Из рисунка 3.10. видно, что крысы в группе мелфалан в/б начали гибнуть с 22 дня после перевивки ОЯ, в то время как в группе контроль в/б к этому моменту все животные погибли. Все крысы в группе II-5 (мелфалан в/б) погибли к 49 дню после перевивки ОЯ. Следовательно, мелфалан при в/б введении существенно увеличивал выживаемость животных. Как видно из рисунка 3.11., кривые динамики выживаемости животных в контрольной группе и группе мелфалан в/в не отличались. В обеих группах крысы начали гибнуть с 7 дня после перевивки ОЯ. В группе мелфалан в/в все животные погибли к 23 дню, а в группе контроль в/в к 25 дню после перевивки ОЯ.

Показатели выживаемости крыс из групп с различным введением мелфалана в сравнении со своими контрольными группами показаны в таблице 3.5.

Таблица 3.5. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника во второй серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным и внутривенным введением мелфалана

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		
II-5. Мелфалан в/б	10	37,0 (23,3–50,7)	118	II-1 p=0,001 II-7 p=0,007 II-11 p=0,00006
II-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		II-1 p=0,37 II-11 p=0,87
II-11. Мелфалан в/в	10	12,5 (2,8–15,2)	19	II-1 p=0,000004 II-5 p=0,007 II-7 p=0,87

Как видно из таблицы 3.5., сравнительные противоопухолевые эффекты мелфалана при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у диоксидэтан и цисплатина. Мелфалан при в/б введении по сравнению с соответствующим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 118%; при этом МОВ в группе с в/б введением мелфалана оказалась статистически значимо в 3 раза (на 196%) выше, чем в группе с в/в введением. МОВ крыс в группе с в/в введением мелфалана в сравнении соответствующим контролем (группа II-7) значимо не повышалась, таким образом

противоопухолевый эффект мелфалана при в/в пути введения не проявился (таблица 3.5.). Следовательно, цитостатическое действие мелфалана оказалось значительно более выраженным при его в/б пути введения по сравнению с в/в в одинаковых дозах.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального и внутривенного введения паклитаксела

Из рисунка 3.10. видно, что крысы в группе паклитаксел в/б начали гибнуть с 15 дня и все погибли к 41 дню после перевивки ОЯ, то есть паклитаксел при в/б введении увеличивал выживаемость животных по сравнению с соответствующим контролем. Как видно из рисунка 3.11., крысы в группе паклитаксел в/в начали гибнуть с 12 дня после перевивки ОЯ и погибли все к 31 дню, то есть паклитаксел и при в/в введении увеличивал выживаемость животных по сравнению с соответствующим контролем.

Показатели выживаемости крыс из групп с различным введением паклитаксела в сравнении со своими контрольными группами показаны в таблице 3.6.

Таблица 3.6. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника из групп с внутрибрюшинным и внутривенным введением паклитаксела

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
П-1. Контроль в/б	10	17,0 (12,1–19,9)		

Продолжение таблицы 3.6.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
II-6. Паклитаксел в/б	10	24,0 (16,8–29,2)	41	II-1 p=0,0002 II-7 p=0,001 II-12 p=0,1
II-7. Контроль в/в	10	10,5 (2,8–15,2)		II-1 p=0,37 II-12 p=0,03
II-12. Паклитаксел в/в	10	19,0 (13,9–22,1)	81	II-1 p=0,7 II-6 p=0,1 II-7 p=0,03

Как видно из таблицы 3.6., сравнительные противоопухолевые эффекты паклитаксела при его в/б и в/в введении оказались примерно такими же, как у митомицина. При в/б введении паклитаксел по сравнению со своим контролем (группа II-1) статистически значимо увеличивал МОВ на 41%, а при в/в введении по сравнению со своим контролем (группа II-7) – на 81%; при в/б введении паклитаксела МОВ была незначимо выше в 1,3 раза (на 26%) по сравнению с в/в введением данного препарата (таблица 3.6.). Следовательно, паклитаксел оказывает противоопухолевое действие как при его в/б так и при в/в введении в одинаковых дозах. При в/б введении эффективность паклитаксела несколько выше.

3.4. Результаты третьей серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, цисплатин и циклофосфамид

Динамика выживаемости крыс из групп III-2 (диоксадэт в/б), III-3 (цисплатин в/б), III-4 (циклофосфамид в/б), III-5 (диоксадэт + цисплатин в/б) и III-6 (диоксадэт + циклофосфамид в/б) по сравнению с контрольной группой III-1 (контроль в/б) представлена на рисунке 3.12.

Серия 3

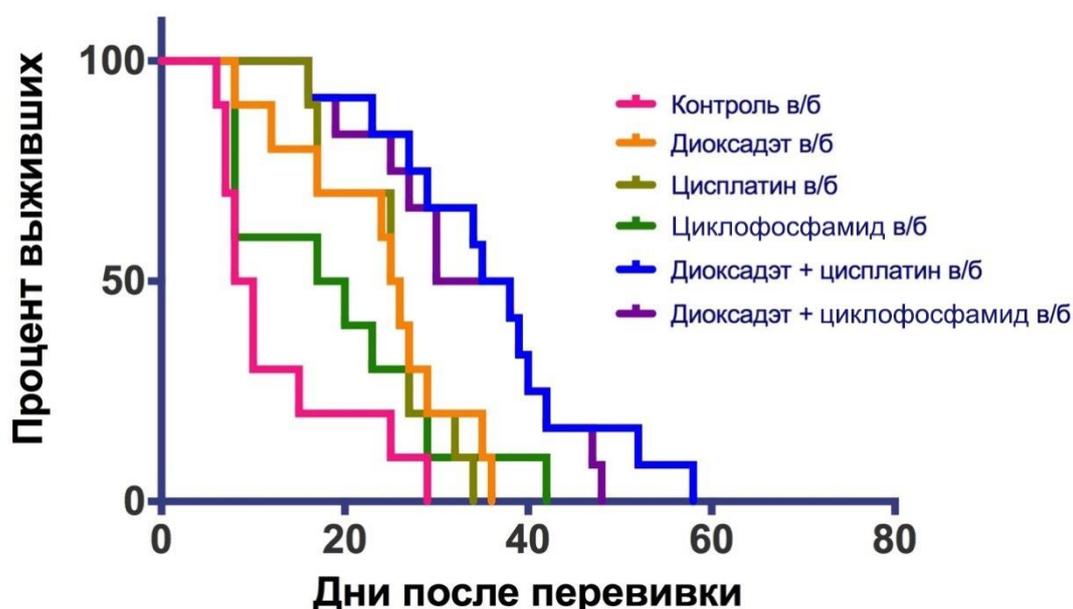


Рисунок 3.12. – Выживаемость крыс групп III-2, получавших диоксадэт внутрибрюшинно, III-3 цисплатин внутрибрюшинно, III-4 циклофосфамид внутрибрюшинно, III-5 диоксадэт + цисплатин внутрибрюшинно и III-6 диоксадэт + циклофосфамид внутрибрюшинно в сравнении с крысами из контрольной группы III-1, получавших физиологический раствор внутрибрюшинно.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и цисплатина и их комбинации

Как видно из рисунка 3.12., крысы из контрольной группы (физиологический раствор в/б) начали гибнуть с 6 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 29 дню. В группе III-2 (диоксадэт в/б) животные начали гибнуть с 8 дня, а в группе III-3 (цисплатин в/б) с 16 дня после перевивки ОЯ. В группах диоксадэт в/б и цисплатин в/б все крысы погибли на 36 и 34 день соответственно.

В группе III-5, животные получавшие комбинированную химиотерапию в/б препаратами диоксадэт и цисплатин, начали гибнуть с 16 дня, как и в группе III-3, при этом погибли все к 58 дню после перевивки ОЯ, то есть выживаемость крыс при ПХТ диоксадэтом в/б в комбинации с цисплатином в/б, была выше по сравнению с выживаемостью при введении отдельных комбинантов.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и циклофосфида и их комбинации

Как видно из рисунка 3.12, 40% крыс из группы III-4 (циклофосфамид в/б) погибли на 8 день после перевивки ОЯ и все погибли к 42 дню. В группе III-6 (диоксадэт + циклофосфамид в/б), животные начали гибнуть позже, чем во всех группах – с 16 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 48 дню, то есть выживаемость крыс при ПХТ диоксадэтом в/б в комбинации с циклофосфамидом в/б, была выше по сравнению с выживаемостью при введении отдельных комбинантов.

Показатели выживаемости крыс из групп с в/б введением диоксадэта, цисплатина, циклофосфида, диоксадэта + цисплатина, диоксадэта + циклофосфида показаны в таблице 3.7.

Таблица 3.7. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в третьей серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным введением диоксадэта, цисплатина, циклофосфида, диоксадэта + цисплатина, диоксадэта + циклофосфида

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
III-1. Контроль в/б	10	9,0 (5,7–10,3)		

Продолжение таблицы 3.7.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
III-2. Диоксадэт в/б МПД	10	25,5 (21,9–28,1)	183	III-1 p=0,01 III-3 p=0,6 III-4 p=0,6 III-5 p=0,01 III-6 p=0,003
III-3. Цисплатин в/б МПД	10	25,5 (15,7–34,3)	183	III-1 p=0,04 III-4 p=0,6 III-5 p=0,005 III-6 p=0,003
III-4. Циклофосфамид в/б МПД	10	18,5 (11,9–26,2)	106	III-1 p=0,1 III-5 p=0,01 III-6 p=0,01
III-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + цисплатин в/б 1/2 МПД	12	36,5 (28,2–41,8)	306	III-1 p=0,000003 III-2 p=0,01 III-3 p=0,005 III-6 p=0,3
III-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + циклофосфамид в/б 1/2 МПД	12	34,0 (17,6–42,4)	278	III-1 p=0,001 III-2 p=0,003 III-4 p=0,01

Как видно из таблицы 3.7., в сравнении с контролем диоксадэт и цисплатин при в/б введении статистически значимо увеличивали МОВ крыс, на 183%, тогда как циклофосфамид при в/б введении проявил лишь недостоверную тенденцию к увеличению МОВ на 106%. Наибольшее УВ, статистически значимо отличавшееся от контроля, было в группе крыс, получавших комбинацию диоксадэт + цисплатин в/б (УВ 306%) и диоксадэт + циклофосфамид в/б (УВ 278%). Эффективность обеих комбинаций была статистически значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом: диоксадэт + цисплатин в/б (УВ 43%) по сравнению с цисплатином и диоксадэтом, диоксадэт + циклофосфамид в/б (УВ 33%) по сравнению с диоксадэтом (таблица 3.7.). Следовательно, в/б введение комбинаций диоксадэт + цисплатин в/б и диоксадэт + циклофосфамид в/б оказалось значительно более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности.

3.5. Результаты четвертой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, паклитаксел и гемцитабин

Динамика выживаемости крыс из групп IV-2 (диоксадэт в/б), IV-3 (паклитаксел в/б), IV-4 (гемцитабин в/б), IV-5 (диоксадэт + паклитаксел в/б) и IV-6 (диоксадэт + гемцитабин в/б) по сравнению с контрольной группой IV-1 (контроль в/б) представлена на рисунке 3.13.

Серия 4

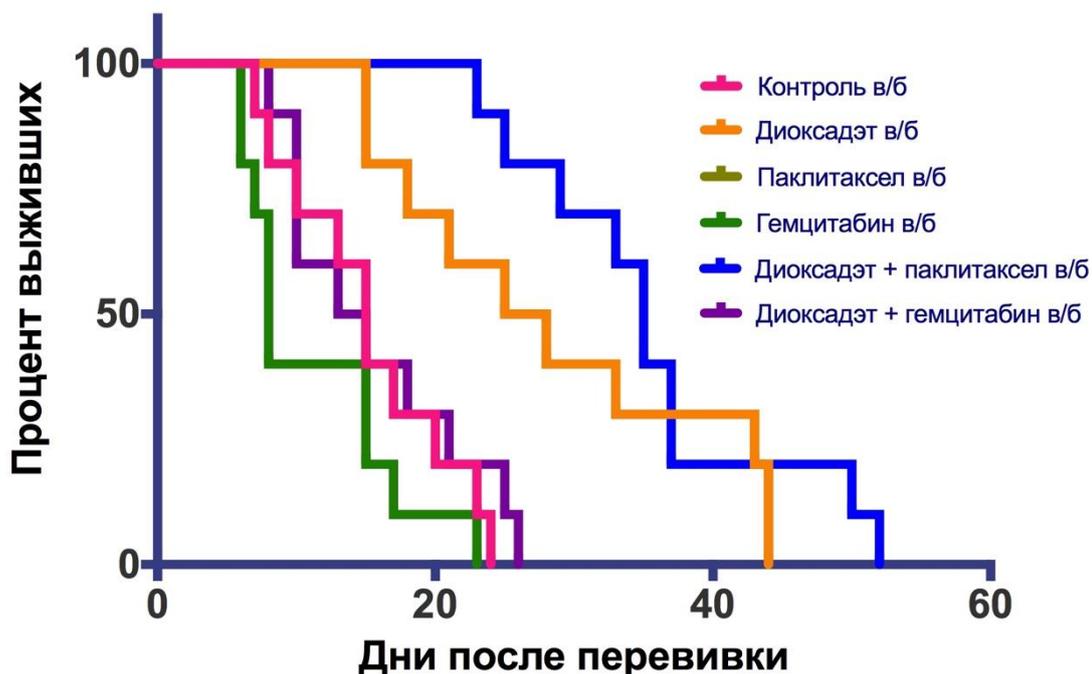


Рисунок 3.13. – Выживаемость крыс из групп IV-2 (диоксадэт в/б), IV-3 (паклитаксел в/б), IV-4 (гемцитабин в/б), IV-5 (диоксадэт + паклитаксел в/б) и IV-6 (диоксадэт + гемцитабин в/б) по сравнению с контрольной группой IV-1 (физиологический раствор в/б).

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и гемцитабина и их комбинации

Как видно из рисунка 3.13., крысы из группы IV-4 (гемцитабин в/б) начали гибнуть с 6 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 23 дню, что отражает самые низкие показатели выживаемости из всех экспериментальных групп. В группе IV-6, получавших комбинацию препаратов диоксадэт и гемцитабин в/б, показатели выживаемости сходны с контрольной группой. В группе IV-2 (диоксадэт в/б) животные начали гибнуть с 15 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 44 дню, что показывает самые высокие показатели выживаемости на данном рисунке. Следовательно, в/б введение комбинации диоксадэта и гемцитабина не давала

преимуществ по сравнению с эффективностью диоксадэта, вводимого в/б. У крыс из групп с введением гемцитабина на вскрытии наблюдали слабый асцит с выраженной геморрагией.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и паклитаксела и их комбинации

Как видно из рисунка 3.13., в группе IV-3 (паклитаксел в/б) крысы начали гибнуть с 13 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 33 дню. В группе IV-2 (диоксадэт в/б) животные погибли в интервале с 15 по 44 день после перевивки ОЯ. При в/б введении комбинации препаратов диоксадэта и паклитаксела (группа IV-5) крысы начали гибнуть с 23 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 52 дню, что демонстрирует преимущества в выживаемости по сравнению с группами IV-1 (контроль в/б), IV-2 (диоксадэт в/б), IV-3 (паклитаксел в/б).

Показатели выживаемости крыс из групп с в/б введением диоксадэта, паклитаксела, гемцитабина, диоксадэта + паклитаксела, диоксадэта + гемцитабина показаны в таблице 3.8.

Таблица 3.8. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в четвертой серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным введением диоксадэта, паклитаксела, гемцитабина, диоксадэта + паклитаксела, диоксадэта + гемцитабина

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
IV-1. Контроль в/б	10	15,0 (12,0–18,0)		

Продолжение таблицы 3.8.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
IV-2. Диоксадэт в/б МПД	10	26,5 (14,2–32,1)	77	IV-1 p=0,002 IV-3 p=0,1 IV-4 p=0,002 IV-5 p=0,002 IV-6 p=0,01
IV-3. Паклитаксел в/б МПД	10	25,5 (14,7–31,3)	70	IV-1 p=0,01 IV-4 p=0,002 IV-5 p=0,002 IV-6 p=0,1
IV-4. Гемцитабин в/б МПД	10	8,0 (7,0–9,0)	минус 47	IV-1 p=0,1 IV-5 p=0,000007 IV-6 p=0,00003
IV-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/б 1/2 МПД	10	35,0 (32,0–38,0)	133	IV-1 p=0,00001 IV-2 p=0,002 IV-3 p=0,002 IV-6 p=0,00003
IV-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + гемцитабин в/б 1/2 МПД	10	14,0 (5,3–20,7)	минус 7	IV-1 p=0,5 IV-2 p=0,01 IV-4 p=0,00003

Как видно из таблицы 3.8., диоксадэт, паклитаксел и комбинация диоксадэт + паклитаксел при в/б введении по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 77, 70 и 133%, причем эффективность комбинации была значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом диоксадэтом (УВ на 32%). Гемцитабин в/б и комбинация диоксадэт + гемцитабин в/б не увеличивали МОВ животных, а наоборот, уменьшали ее соответственно на 47 и 7%, хотя разница с контрольной группой была статистически незначима; причем МОВ крыс, получавших комбинацию диоксадэт + гемцитабин в/б, была статистически значима меньше, чем МОВ крыс, получавших диоксадэт в монотерапии, но статистически значимо больше, чем МОВ крыс, получавших гемцитабин в монотерапии (таблица 3.8.). Следовательно, в/б введение комбинации диоксадэта и паклитаксела оказалось значительно более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности. В/б введение комбинации диоксадэта и гемцитабина улучшает выживаемость животных по сравнению с монотерапией гемцитабином, но данная комбинация в целом оказалась неэффективной в сравнении с контролем (группа IV-1).

3.6. Результаты пятой серии экспериментов по изучению эффективности схем интраперитонеальной полихимиотерапии препаратами диоксадэт, митомицин и мелфалан

Динамика выживаемости крыс из групп V-2 (диоксадэт в/б), V-3 (митомин в/б), V-4 (мелфалан в/б), V-5 (диоксадэт + митомин в/б) и V-6 (диоксадэт + мелфалан в/б) по сравнению с контрольной группой V-1 (контроль в/б) представлена на рисунке 3.14.

Серия 5

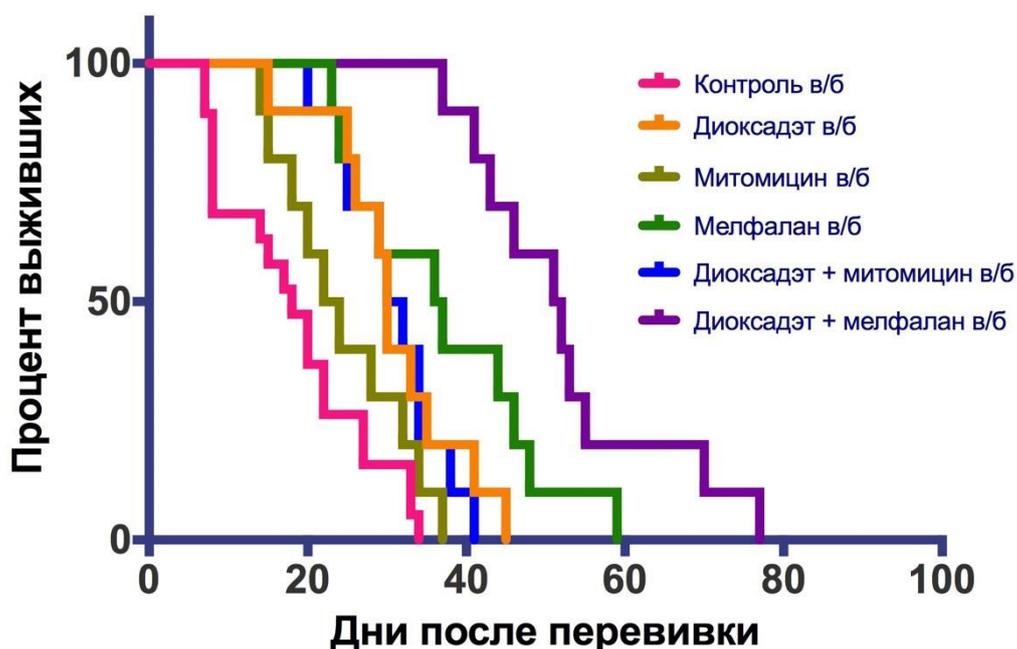


Рисунок 3.14. – Выживаемость крыс групп V-2, получавших диоксадэт внутрибрюшинно, V-3 – митомицин внутрибрюшинно, V-4 – мелфалан внутрибрюшинно, V-5 – диоксадэт + митомицин внутрибрюшинно, V-6 – диоксадэт + мелфалан внутрибрюшинно, в сравнении с крысами из контрольной группы V-1, получавших физиологический раствор внутрибрюшинно.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и митомицина и их комбинации

Как видно из рисунка 3.14., крысы из контрольной группы (физиологический раствор в/б) начали гибнуть с 7 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 34 дню. В группе V-5 (диоксадэт + митомицин в/б) животные гибли с 20 по 41 день после перевивки ОЯ, что сравнимо с в/б введением диоксадэта в монорежиме.

Сравнительная оценка эффективности интраперитонеального введения диоксадэта и мелфалана и их комбинации

Как видно из рисунка 3.14., крысы из группы V-6 (диоксадэт + мелфалан в/б) начали гибнуть с 37 дня после перевивки ОЯ и погибли все к 77 дню, что демонстрирует преимущества в показателях выживаемости по сравнению с контрольной группой, с группами мелфалан в/б и диоксадэт в/б.

Показатели выживаемости крыс из групп с в/б введением диоксадэта, митомицина, мелфалана, диоксадэта + митомицина, диоксадэта + мелфалана показаны в таблице 3.9.

Таблица 3.9. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в пятой серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным введением диоксадэта, митомицина, мелфалана, диоксадэта + митомицина, диоксадэта + мелфалана

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
V-1. Контроль в/б	19	18,0 (12,7–23,3)		
V-2. Диоксадэт в/б МПД	10	30,0 (28,5–31,5)	67	V-1 p=0,006 V-3 p=0,1 V-4 p=0,1 V-5 p=0,7 V-6 p=0,00008
V-3. Митомицин в/б МПД	10	23,0 (15,8–28,2)	28	V-1 p=0,15 V-2 p=0,1 V-4 p=0,01 V-5 p=0,096 V-6 p=0,000006

Продолжение таблицы 3.9.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
V-4. Мелфалан в/б МПД	10	36,5 (23,6–48,4)	103	V-1 p=0,0002 V-2 p=0,1 V-3 p=0,01 V-5 p=0,089 V-6 p=0,03
V-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомицин в/б 1/2 МПД	10	31,0 (25,4–34,7)	72	V-1 p=0,005 V-2 p=0,7 V-3 p=0,096 V-4 p=0,089 V-6 p=0,00002
V-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + мелфалан в/б 1/2 МПД	10	51,5 (41,7–60,3)	186	V-1 p=0,0000005 V-2 p=0,00008 V-3 p=0,000006 V-4 p=0,03 V-5 p=0,00002

Как видно из таблицы 3.9., диоксадэт, мелфалан и комбинация диоксадэт + мелфалан при в/б введении по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 67, 103 и 186%, причем эффективность комбинации была значимо выше, чем эффекты препаратов, вводимых в монорежиме, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом мелфаланом (УВ на 41%). По сравнению с контрольной группой митомицин в/б статистически незначимо увеличивал МОВ на 28%, а комбинация диоксадэт + митомицин в/б – статистически значимо на 72%, однако по

сравнению как с диоксадэтом так и митомицином в монорежиме увеличение МОВ в результате лечения комбинацией диоксадэт + митомицин в/б было статистически незначимым (таблица 3.9.). Следовательно, в/б введение комбинации диоксадэта и мелфалана оказалось значительно более эффективным, чем введение этих препаратов по отдельности, а комбинация диоксадэта и митомицина в/б значимо не увеличивала выживаемость животных.

3.7. Результаты шестой серии экспериментов по изучению эффективности схем полихимиотерапии с комбинацией интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения паклитаксела и митомицина

Динамика выживаемости крыс из групп VI-2 (диоксадэт в/б), VI-3 (паклитаксел в/в), VI-4 (митомицин в/в), VI-5 (диоксадэт в/б + паклитаксел в/в), VI-6 (диоксадэт в/б + митомицин в/в) и по сравнению с контрольной группой VI-1 (физиологический раствор в/б + физиологический раствор в/в) представлена на рисунке 3.15.

Серия 6

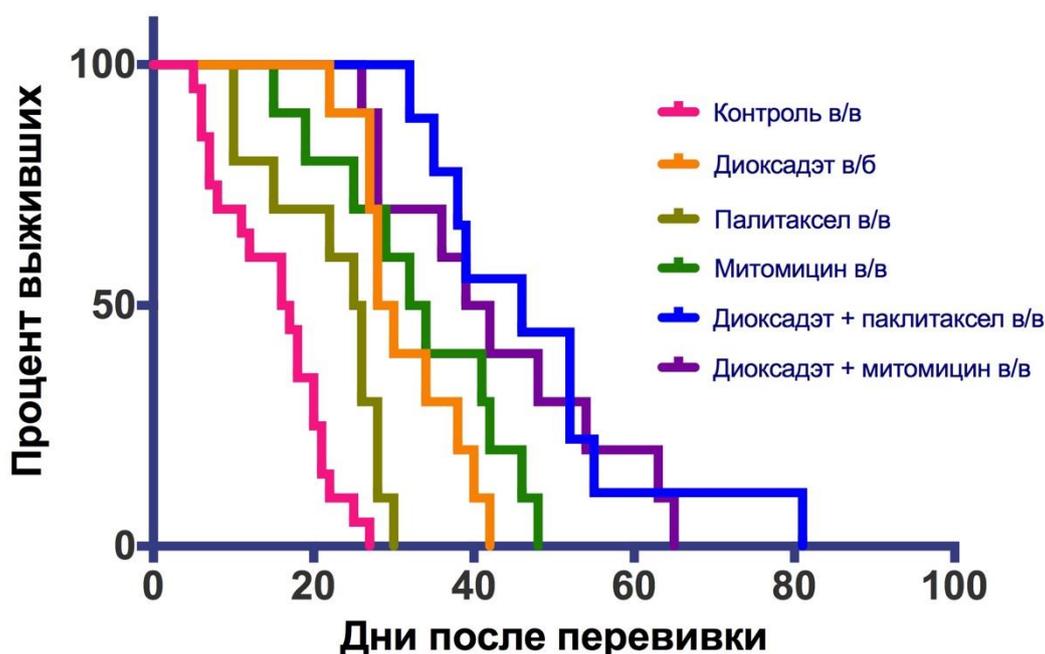


Рисунок 3.15. – Выживаемость крыс групп VI-2, получавших диоксадэт внутрибрюшинно, VI-3 – паклитаксел внутривенно, VI-4 – митомицин внутривенно, VI-5 – диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, VI-6 – диоксадэт внутрибрюшинно + митомицин внутривенно, в сравнении с крысами из контрольной группы VI-1, получавших физиологический раствор внутрибрюшинно + физиологический раствор внутривенно.

Сравнительная оценка эффективности комбинированного интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения паклитаксела

Как видно из рисунка 3.15., крысы из группы диоксадэт в/б гибли с 7 по 42 день, а в группе паклитаксел в/в – с 10 по 30 день после перевивки ОЯ. Животные из группы диоксадэт в/б + паклитаксел в/в погибали с 32 по 81 день после перевивки ОЯ, то есть комбинация оказалась более эффективной, чем отдельные комбинанты.

Сравнительная оценка эффективности комбинированного интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения митомицина

Как видно из рисунка 3.15., крысы из контрольной группы начали гибнуть с 5 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 27 дню. Животные из группы диоксадэт в/б гибли с 7 по 42 день после перевивки ОЯ, из группы митомицин в/в – с 15 по 48 день после перевивки ОЯ. Наилучшие результаты получены в группе диоксадэт в/б + митомицин в/в, где животные начали гибнуть с 26 дня после перевивки ОЯ и все погибли к 65 дню.

Показатели выживаемости крыс из групп с введением диоксадэта в/б, митомицина в/в, паклитаксела в/в, а также комбинаций в/б диоксадэта с в/в митомицина или паклитаксела показаны в таблице 3.10.

Таблица 3.10. – Показатели выживаемости крыс самок после перевивки опухоли яичника в шестой серии экспериментов из групп с внутрибрюшинным введением диоксадэта, внутривенным введением митомицина и паклитаксела, а также комбинированного интраперитонеального введения диоксадэта и внутривенного введения митомицина или паклитаксела

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
VI-1. Контроль в/б + в/в физиологический раствор	20	16,5 (8,7–23,3)		
VI-2. Диоксадэт в/б МПД	10	29,0 (24,9–31,1)	76	VI-1 p=0,000003 VI-3 p=0,008 VI-4 p=0,28 VI-5 p=0,003 VI-6 p=0,027
VI-3. Паклитаксел в/в МПД	10	25,5 (20,9–29,1)	55	VI-1 p=0,005 VI-2 p=0,008 VI-4 p=0,007 VI-5 p=0,00002 VI-6 p=0,0002
VI-4. Митомицин в/в МПД	10	33,0 (24,3–39,7)	100	VI-1 p=0,00007 VI-2 p=0,28 VI-3 p=0,007 VI-5 p=0,02 VI-6 p=0,97

Продолжение таблицы 3.10.

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	МОВ, дни, в скобках 95% доверительный интервал	УВ в сравнении с контролем, %	Статистическая значимость в сравнении с другими группами
VI-5. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + паклитаксел в/в 1/2 МПД	9	46,0 (25,5–66,5)	179	VI-1 p=0,000001 VI-2 p=0,003 VI-3 p=0,00002 VI-4 p=0,02 VI-6 p=0,6
VI-6. Диоксадэт в/б 1/2 МПД + митомидин в/в 1/2 МПД	10	40,5 (29,7–48,3)	145	VI-1 p=0,0000006 VI-2 p=0,027 VI-3 p=0,0002 VI-4 p=0,97 VI-5 p=0,6

Как видно из таблицы 3.10., диоксадэт в/б, паклитаксел в/в и комбинация диоксадэт в/б + паклитаксел в/в по сравнению с контрольной группой статистически значимо увеличивали МОВ крыс соответственно на 76, 55 и 179%, эффективность комбинации была статистически значимо выше, чем у отдельных препаратов, в том числе по сравнению с наиболее эффективным препаратом диоксадэтом (УВ 59%). По сравнению с контрольной группой митомидин в/в статистически значимо увеличивал МОВ на 100%, а комбинация диоксадэт в/б + митомидин в/в – статистически значимо на 145%, однако по сравнению с наиболее эффективным режимом монокимиотерапии митомидином в/в комбинация диоксадэт в/б + митомидин в/в не увеличивала значимо МОВ (таблица 3.10.). Следовательно, комбинация диоксадэта в/б и паклитаксел в/в оказалось значительно более эффективной, чем введение этих препаратов по

отдельности, а комбинация диоксидэта в/б и митомицина в/в не давала преимуществ.

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Модель опухоли яичников

Для экспериментов нами была использована модель асцитной ОЯ, отличающаяся хорошей воспроизводимостью, высокой перевиваемостью и близкой по клиническому течению и морфологическому типу к диссеминированному эпителиальному РЯ человека [21]. В нашем исследовании ОЯ перевивалась в 100% случаев, и у всех крыс с перевитой ОЯ развивался распространенный опухолевый процесс. У животных возникал асцит, а при вскрытии наблюдался канцероматоз париетальной и висцеральной брюшины, купола диафрагмы, опухолевое поражение большого и малого сальника, брыжейки кишечника, метастатическое поражение лимфоузлов брюшной полости, забрюшинного пространства и средостения, что соответствует процессам канцерогенеза и клинической картине распространенного РЯ у человека [11, 30]. Диагноз РЯ подтверждался морфологическими методами исследования. МОВ в контрольных группах после перививки ОЯ животных составляла от 9,0 до 17,0 дней. Таким образом, перевиваемая ОЯ развивается у крыс так же, как при далеко зашедших стадиях РЯ у человека, и является адекватной моделью для разработки методов лечения канцероматоза брюшной полости при РЯ.

4.2. Сравнение эффективности препаратов при их внутрибрюшинном введении

Лечение РЯ основано на комплексном подходе – комбинации хирургического и химиотерапевтического методов лечения; всем больным с распространенным опухолевым процессом показано проведение лекарственного

лечения в различных режимах [11, 43]. В настоящий момент существующие методы лечения дают недостаточно удовлетворительные результаты, поэтому ведется поиск новых подходов к лекарственному лечению распространенного РЯ. Продолжает оставаться дискуссионным вопрос об ИХТК, как альтернативного, более эффективного и безопасного пути доставки противоопухолевых препаратов. Число исследований по изучению ИХТК невелико. GOG [33, 35, 37, 74] и другими авторами [52, 70, 87, 105] ранее проведены клинические исследования у больных с III и IV стадией РЯ, в которых комбинировалось в/б и в/в введение лекарственных препаратов. Ни в одном из этих клинических исследований не было группы больных, которые получали бы препараты только в режиме ИХТК.

Поэтому нами впервые были проведены серии экспериментов на крысах самках с перевитой ОЯ по изучению эффективности различных цитостатиков только при в/б введении. В эксперименте по сравнительной эффективности семи цитостатиков при их однократном интраперитонеальном введении в МПД наибольшую эффективность продемонстрировали мелфалан, цисплатин и диоксадэт, умеренную – циклофосфамид, паклитаксел и митомицин, а гемцитабин при в/б введении не показал противоопухолевой активности, а наоборот уменьшал выживаемость экспериментальных животных. На основании этих результатов принято решение о продолжении дальнейшего изучения противоопухолевой активности некоторых цитостатиков при их в/б введении в сравнении с в/в введением, а также в схемах ПХТ.

4.3. Сравнение эффективности внутрибрюшинного и внутривенного введения препаратов

В настоящий момент проведение клинических испытаний по изучению только ИХТК невозможно из-за отсутствия окончательной доказанности эффективности данной терапии. В ранее упомянутых исследованиях по ИХТК, проведенных GOG [33, 35, 37, 74] и другими авторами [52, 70, 87, 105], не было проведено прямого сравнения эффективности того или иного

химиотерапевтического препарата при его в/б и в/в введении. Всегда в клинических протоколах использовалась комбинация в/б и в/в способа введения. Поэтому нами впервые были проведены эксперименты у крыс самок с перевитой ОЯ, в которых сравнивалась противоопухолевая активность цитостатических препаратов при их в/б и в/в введении.

Изучение противоопухолевой активности диоксидэ, цисплатина, мелфалана, митомицина и паклитаксела на модели крыс с перевитой ОЯ при их в/б и в/в введении в МПД показало, что ИХТК данными препаратами статистически значимо увеличивает МОВ животных на 29–118%, тогда как при в/в введении не все препараты проявили противоопухолевую активность. Полученные данные согласуются с результатами клинических испытаний [45], свидетельствующих об УВ пациенток в результате включения в схему лечения ИХТК противоопухолевыми препаратами. Согласно нашим результатам, в/б введение диоксидэ, цисплатина и мелфалана было статистически значимо более эффективно, чем в/б введение митомицина и паклитаксела. Кроме того, ИХТК диоксидэтом, цисплатином и мелфаланом была статистически значимо более эффективна, чем их в/в введение. На модели крыс с перевитой ОЯ в/в введение диоксидэ, цисплатина и мелфалана не оказывало противоопухолевого эффекта. Статистически значимую противоопухолевую активность при в/в введении проявили паклитаксел и митомицин, противоопухолевая активность паклитаксела при в/б и в/в введении была одинаковой, и только митомицин более эффективно тормозил рост ОЯ при в/в введении. Объяснением может быть то, что в нашем исследовании все препараты вводились однократно, и вероятно, при однократном в/в введении диоксидэ, цисплатин и мелфалан не проявили должного противоопухолевого действия, тогда как при более эффективном в/б введении противоопухолевая активность данных препаратов проявилась. В клинической практике при в/в введении препараты вводятся курсами, кроме того, монокимиотерапия используется редко, обычно противоопухолевые препараты применяются в схемах ПХТ [10, 11, 30, 43].

Различия противоопухолевой эффективности препаратов при их в/б и в/в введении могут определять такие факторы как молекулярный вес, соотношение содержания в перитонеальной жидкости по сравнению с плазмой (AUC), липофильные и гидрофильные свойства, механизм действия, необходимость метаболической активации.

Полагают, что препараты с низкой молекулярной массой способны быстрее проникать в опухолевые клетки [59]. Молекулярный вес диоксадэта составляет 322 г/моль [4], цисплатина – 300 г/моль, мелфалана – 334 г/моль, митомицина – 334 г/моль, и только паклитаксел имеет значительно больший молекулярный вес – 853 г/моль [59, 104]. По результатам нашего исследования, низкий молекулярный вес таких препаратов, как диоксадэт, цисплатин и мелфалан, соотносится с их более высокой противоопухолевой активностью при ИХТК, а в случае митомицина такая связь отсутствует.

Показано, что молекулярный вес и соотношение содержания в перитонеальной жидкости по сравнению с плазмой (AUC) могут влиять на время нахождения препарата в брюшной полости, способность проникать в опухолевые клетки при контакте с ними [59, 104]. Противоопухолевый эффект препарата при ИХТК связан со способностью сохранять значительную концентрацию в перитонеальной жидкости. AUC препаратов цисплатина, мелфалана и митомицина имеют близкие значения и составляют 12, 65 и 30 [59, 104]. AUC паклитаксела значительно превышает AUC других препаратов и составляет 1000 [59]. Однако в эксперименте на модели крыс с перевитой ОЯ значительных преимуществ паклитаксела при ИХТК не наблюдалось. Это, возможно, объясняется высоким молекулярным весом паклитаксела и его способностью формировать мицеллы, препятствующие связи с поверхностью опухолевых клеток [48].

Испытанные препараты обладают различными свойствами в отношении растворимости: так, цисплатин и митомицин гидрофильны [42], диоксадэт сочетает липофильные и гидрофильные свойства [4], мелфалан и паклитаксел липофильны [42]. Известно, что липофильность позволяет препаратам быстро

проникать внутрь клетки, улучшая их фармакокинетические свойства. В нашем исследовании не отмечено связи гидрофильных/липофильных свойств препаратов с противоопухолевой активностью ни при в/б, ни при в/в введении.

Диоксадэт [26], мелфалан [16] и цисплатин [16] относят к классу алкилирующих противоопухолевых препаратов. Механизм действия алкилирующих цитостатиков диоксадэта, мелфалана и цисплатина связан с прямым действием на ДНК клетки, вне зависимости от клеточного цикла, с образованием внутри- и межспиральных сшивок ДНК клеток [16, 42]. В случае если общее количество поврежденных участков ДНК превышает репарационные возможности клетки, запускается р53-зависимый апоптоз. Для клеток млекопитающих 40 сшивок уже делают репарацию невозможной, вызывая клеточную гибель [81]. По данным нашего исследования, диоксадэт, цисплатин и мелфалан показали наибольшую эффективность при ИХТК. Митомицин прерывает синтез ДНК в фазах G и S митоза образованием поперечных сшивок нитей ДНК [16], однако препарат оказался более эффективен при в/в введении. Паклитаксел имеет принципиально отличный механизм действия. Получаемый из растительной субстанции препарат стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует микротрубочки за счет подавления деполимеризации, препятствуя митозу, а также индуцирует образование аномальных скоплений микротрубочек на протяжении клеточного цикла [16, 65, 66]. Вероятно, для ИХТК больше подходят препараты с алкилирующим механизмом действия.

Можно предположить, что большая эффективность при ИХТК будет у препаратов, не требующих метаболической активации для своего действия. Из изученных препаратов митомицин требует метаболической активации. Препарат оказывает действие после ферментативной активации в тканях с участием различных редуктаз с дитиольным активным центром [32]. Очевидно, такая активация при экспериментальной ОЯ происходит преимущественно при в/в введении, так как митомицин более эффективно тормозил рост ОЯ при в/в введении по сравнению с в/б.

Отношение МОВ при в/б введении препаратов к МОВ при их в/в введении в сопоставлении с вышеназванными известными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами изученных препаратов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Преимущественная эффективность препаратов при внутрибрюшинном введении и их фармакологические и фармакокинетические свойства

Препарат	МОВ в/б к МОВ в/в	Мв	AUC	Гидрофильность/ липофильность	Метаболическая активация
Мелфалан	3.0	334	65	-/+	-
Диоксадэт	2.7	322	15	+/+	-
Цисплатин	2.7	300	12	+/-	-
Паклитаксел	1.3	853	1000	-/+	-
Митомицин	0.8	334	30	+/-	+

Примечание – Мв – молекулярный вес; AUC – площадь под кривой концентрация–время.

Как видно из таблицы 4.1., наибольшее отношение МОВ в/б к МОВ в/в было у мелфалана, диоксадэта и цисплатина. Таким образом, по результатам проведенного нами исследования наиболее перспективны для ИХТК алкилирующие цитостатики диоксадэт, мелфалан и цисплатин, оказывающие прямое действие на ДНК клетки и вызывающие р-53 зависимый апоптоз опухолевых клеток, способные быстро проникать в опухолевую ткань из-за невысокого молекулярного веса, и не требующие предварительной метаболической активации.

4.4. Эффективность схем полихимиотерапии

Нами впервые были проведены серии экспериментов на крысах самках с первитой ОЯ по изучению эффективности различных цитостатиков только при в/б введении в схемах ПХТ, а также комбинации в/б и в/в введения цитостатиков в схемах ПХТ – подход, изученный в клинических исследованиях, проведенных GOG [33, 35, 37, 74] и другими авторами [52, 70, 87, 105]. Составлены и изучены схемы ПХТ из двух препаратов, так как результаты клинических исследований по добавлению третьего препарата в схему лечения больных распространенным РЯ не выявили преимуществ [100]. Из изученных 8 схем ПХТ у 5 противоопухолевая активность была выше, чем у отдельных препаратов (таблица 4.2.).

Таблица 4.2. – Сравнительная эффективность схем интраперитонеальной полихимиотерапии у крыс с опухолью яичников

№ п/п	Схема	УВ в % в сравнении с нелеченым контролем	УВ в % в сравнении с наиболее эффективной комбинантой	Статистически значимый эффект комбинации
1	Диоксадэт в/б** + паклитаксел в/в	179* (p=0,000001)	59* (p=0,003)	Потенцирующий
2	Диоксадэт в/б + мелфалан в/б**	186* (p<0,0000005)	41* (p=0,03)	Потенцирующий
3	Диоксадэт в/б**+ паклитаксел в/б	133* (p=0,00001)	32* (p=0,002)	Аддитивный
4	Диоксадэт в/б** + цисплатин в/б**	306* (p=0,000003)	43* ¹ (p=0,01) 43* ² (p=0,005)	Аддитивный
5	Диоксадэт в/б** + циклофосфамид в/б	278* (p=0,001)	33* (p=0,003)	Аддитивный

Примечание – * разница со сравниваемой группой статистически достоверна.

Продолжение таблицы 4.2.

Примечание – ** наиболее эффективная комбинанта

¹ – диоксадэт в/б

² – цисплатин в/б

Согласно принятой оценке эффективности комбинаций противоопухолевых препаратов, выделяют аддитивный эффект – эффект комбинации выше эффекта наиболее эффективного комбинанта; синергический эффект – эффект комбинации равен сумме эффектов комбинантов; потенцирующий эффект – эффект комбинации выше суммы эффектов комбинантов [23].

Потенцирующий или аддитивный эффект схем ПХТ, представленных в таблице 4.2., связан, прежде всего, с разными мишенями и механизмами действия использованных препаратов.

Как видно из таблицы 4.2., комбинация диоксадэт в/б + паклитаксел в/в проявила потенцирующий противоопухолевый эффект, а комбинации диоксадэт в/б + паклитаксел в/б – аддитивный. Алкилирующий препарат диоксадэт и препарат паклитаксел, представляющий собой циклический дитерпен растительного происхождения, имеют разные мишени и обладают разными механизмами действия. Диоксадэт, содержащий группы этиленимина, алкилирует нуклеиновые основания ДНК, нарушая их структуру и функции; кроме того, его мишенями могут быть аминокислоты, пептиды, белки, липиды и другие биологически важные соединения; взаимодействуя с функциональными группами этих соединений (амино-, сульфо-, окси-, карбоксигруппы и др.), диоксадэт нарушает структуру и функции активных центров ферментов и рецепторов [18, 26]. Механизм действия паклитаксела связан с влиянием на процесс деления клетки. Препарат стимулирует сборку микротрубочек из димеров тубулина и стабилизирует их за счет подавления деполимеризации, что приводит к нарушению нормального процесса динамической реорганизации сети микротрубочек, который важен для клеточных функций на этапе митоза и интерфазы клеточного цикла. Кроме того, паклитаксел индуцирует образование аномальных скоплений или «связок» микротрубочек на протяжении клеточного

цикла и вызывает образование множественных «звезд» микротрубочек во время митоза [16, 65, 66]. Паклитаксел является эффективным индуктором фосфорилирования белка VcL-2 и апоптоза экспрессирующих его опухолевых клеток [22]. Также паклитаксел обладает антиангиогенной активностью, которая не связана с его цитотоксическим эффектом, а опосредована изменением реакции эндотелиальных клеток на факторы ангиогенеза; при этом паклитаксел действует путем подавления клеточного хемотаксиса и инвазивности [38]. Действуя на разные механизмы деления опухолевых клеток, диоксадэт и паклитаксел проявили в проведенном нами исследовании аддитивный противоопухолевый эффект на рост ОЯ у крыс при введении обоих препаратов в/б, тогда как при введении диоксадэта в/б, а паклитаксела в/в, эффект был потенцирующим (таблица 4.2.). Вероятно, в схемах ПХТ канцероматоза брюшной полости при РЯ для повышения эффективности целесообразно комбинировать в/б введение диоксадэта с в/в введением паклитаксела, при в/б введении обоих препаратов мы можем ожидать более низкой токсичности.

Как видно из таблицы 4.2., комбинация диоксадэт в/б + мелфалан в/б проявила потенцирующий противоопухолевый эффект, что также можно объяснить разными мишенями и механизмами действия препаратов. Мелфалан содержит две хлорэтильные группы и аминокислоту фенилаланин. Вызываемый мелфаланом процесс алкилирования затрагивает в первую очередь ДНК и заключается в ковалентном связывании активного этилениммониевого иона, образующегося из двух бис-2-хлорэтильных групп, с 7-м атомом азота в молекуле гуанина ДНК; в результате возникают разрывы нитей ДНК и перекрестное связывание двух нитей ДНК, что приводит к нарушению ее репликации и подавлению клеточной пролиферации. Кроме того, мелфалан взаимодействует с фосфатными, сульфгидрильными и другими группами нуклеиновых кислот и белков, а как структурный аналог фенилаланина включается в метаболизм опухолевых клеток, что вносит вклад в ингибирование клеточной пролиферации [16]. Вышеописанные механизмы действия диоксадэта [18, 26] отличаются от

механизмов действия мелфалана, что и дает потенцирующий эффект при комбинации в/б введения данных препаратов.

Как видно из таблицы 4.2., терапевтический эффект комбинации диоксидэта в/б и цисплатина в/б, диоксидэта в/б и циклофосфида в/б, оказался статистически выше эффекта наиболее активного препарата, что говорит об аддитивном противоопухолевом действии данных препаратов, применяемых в схемах. Основными мишенями цисплатина являются атомы азота гуанина и аденина ДНК. Связывание цисплатина с ДНК начинается с образования монофункциональных аддуктов ДНК с продуктом гидролиза исходного цисплатина $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$:ДНК. В дальнейшем происходит замещение координированной молекулы воды в монофункциональном аддукте фрагментом ДНК с образованием бифункциональных аддуктов $[\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]:\text{ДНК}]$, формирующих внутри- и межнитевые платинированные сшивки ДНК, блокирующие репликацию и/или предотвращающие транскрипцию ДНК [84]. Известно, что 60–65% аддуктов, образованных цисплатином, являются внутринитевыми, а 20–25% – межнитевыми сшивками [41]. В случае, если общее количество аддуктов превышает репаративные возможности клетки, запускаются механизмы апоптоза [31].

Механизмы действия диоксидэта [18, 26] отличаются от механизмов действия цисплатина, что и дает аддитивный эффект при комбинации в/б введения данных препаратов. Аддитивный эффект схемы диоксидэт в/б + цисплатин в/б можно объяснить тем, что оба препарата разными путями повреждают как генетический аппарат опухолевых клеток (за счет ковалентного связывания с ДНК и нарушения репликации и транскрипции), так и белок-синтетический механизм (при алкилировании РНК и белков, входящих в рибосомы), а также белки, ответственные за ключевые метаболические реакции, энергетический обмен и репарацию ДНК. Можно предположить, что диоксидэт выводит из строя уже синтезированные белки, а цисплатин препятствует их синтезу *de novo*. В итоге опухолевые клетки останавливаются в фазе G1,

прекращают деление и, не имея возможности устранить полученные дефекты, запускают механизмы апоптотической гибели.

При введении циклофосфида в организм он метаболизируется в печени с образованием 7 основных метаболитов, из которых функционально активны 4 соединения. Цитостатическим эффектом обладают 4-гидроксициклофосфамид, альдофосфамид, азотистый иприт, фосфамид иприта. Активные метаболиты циклофосфида содержат две хлорэтильные боковые цепи, при этом отщепляют ион хлора с образованием электрофильного карбониевого иона, взаимодействующего с нуклеофильными структурами ДНК. В результате образования ковалентной связи (алкилирование) имидазольное кольцо раскрывается и по освободившейся связи образуется соединение гуанина с тимином ДНК. В месте образования такой связи не функционирует ДНК-зависимая-ДНК-полимераза, происходит нарушение правильной редупликации и остановка деления клетки. Согласно этому механизму, циклофосфамид останавливает пролиферацию любых быстро делящихся клеток [22, 31].

Механизмы действия диоксидэта [18, 26] отличаются от механизмов действия циклофосфида, что и дает аддитивный эффект при комбинации в/б введения данных препаратов. Аддитивный эффект схемы диоксидэт в/б + циклофосфамид в/б можно также объяснить влиянием препаратов на разные мишени в ДНК и других макромолекулах. В связи с тем, что циклофосфамид требует метаболической активации в печени [22, 31], вероятно, в проведенном исследовании на модели ОЯ проявилось скорее системное действие данного препарата после всасывания в брюшной полости и прохождения через печень, чем его прямое действие на опухолевые клетки в брюшной полости.

Гемцитабин относится к антиметаболитам из группы антагонистов пиримидинов; являясь неактивной формой препарата, активируется в клетке путем фосфолирования до активных метаболитов – моно-, ди- и трифосфата. Дифосфатные нуклеотиды ингибируют рибонуклеотидредуктазу, которая действует в качестве единственного катализатора реакций, приводящих к образованию дезоксинуклеозидтрифосфатов, необходимых для синтеза ДНК.

Трифосфатные нуклеотиды активно конкурируют с дезоксицитидинтрифосфатом за встраивание в молекулы ДНК и РНК. После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК, к ее растущим нитям добавляется еще один дополнительный нуклеотид. В результате наступает полное ингибирование дальнейшего синтеза, репарации ДНК и апоптоз клетки. Гемцитабин обладает фазовой специфичностью, останавливая жизнедеятельность клеток в S-фазе и блокируя деление опухолевых клеток в G1/S-фазе [101]. Диоксадэт не обладает фазоспецифичностью [26] и, следовательно, блокирует деление опухолевых клеток и в других фазах клеточного цикла, в которых гемцитабин не активен. Воздействие на разные фазы клеточного цикла может приводить к синергизму противоопухолевых эффектов гемцитабина и диоксадэта. Существенным моментом в синергизме противоопухолевого действия является может быть также то, что гемцитабин ингибирует репарацию повреждений ДНК, вызываемых диоксадэтом. Ранее в экспериментах на мышах с перевиваемой асцитной опухолью Эрлиха было установлено, что комбинация диоксадэта с гемцитабином, вводимых в/б, приводит к синергизму противоопухолевой активности и не сопровождается заметным повышением токсичности [17]. Однако на модели перевиваемого ОЯ у крыс не получено усиления противоопухолевой активности комбинации диоксадэта с гемцитабином, вероятно, в связи с выраженными побочным эффектом гемцитабина – геморрагией в брюшной полости. У крыс из групп, получавших гемцитабин в/б, мы наблюдали раннюю гибель при асците слабой степени с выраженной геморрагией. Тогда как крысы из контрольных групп и из групп с введением других препаратов погибали при выраженном или умеренном асците, без геморрагии или со слабой или умеренной геморрагией. Для гемцитабина характерно угнетение образования тромбоцитов, быстрое развитие тромбоцитопении и уменьшение свертываемости крови [22, 101]. Вероятно у крыс с перевитой ОЯ при в/б введении гемцитабина данный побочный эффект является критическим, что приводит к быстрой гибели животных и не дает проявиться противоопухолевой активности гемцитабина. Выживаемость крыс с перевитой ОЯ при лечении схемой диоксадэт + гемцитабин вводимых в/б

оказалась выше, чем при монотерапии гемцитабином в/б, однако она не отличалась существенно от выживаемости крыс из контрольной группы.

В проведенных ранее клинических испытаниях [33, 35, 37, 52, 74] для ИХТК использовались такие цитостатики как цисплатин и паклитаксел, правда, в комбинации с в/в введением других противоопухолевых препаратов. Данные проведенного нами экспериментального исследования согласуются с результатами клинических исследований об эффективности цисплатина и паклитаксела при ИХТК, а также говорят о том, что эти препараты могут быть эффективны при их только в/б введении без комбинации с в/в введением других противоопухолевых препаратов. Известно что, противоопухолевый препарат диоксадэт в проведенном кооперированном клиническом изучении по II фазе показал свою эффективность при в/б введении [7], что согласуется с полученными нами данными. Несмотря на то, что противоопухолевые препараты цисплатин, диоксадэт и мелфалан, которые использовались и используются в стандартных схемах химиотерапии в лечении ОЯ, не показали в эксперименте своего преимущества при в/в введении, это может быть объяснимо их однократным введением, тогда как в клинике при проведении химиотерапии первой линии стандартом является использование комбинации препаратов и проведение многократных циклов. Можно предположить, что однократное в/в введение данных химиотерапевтических препаратов не целесообразно, а в/б однократное введение более эффективно и дает преимущества перед в/в химиотерапией.

Все использованные нами схемы интраперитонеальной ПХТ ранее не были изучены или применены в клинической практике. Мы можем предположить, что схема диоксадэт в/б + паклитаксел в/в будет эффективнее комбинации препаратов, являющихся стандартом первой линии ПХТ: карбоплатин + паклитаксел при в/в введении препаратов [14], что требует доказательства в клинических испытаниях. Диоксадэт эффективен при платинорезистентных рецидивах РЯ [7] и, следовательно, может применяться в качестве второй линии химиотерапии. Хорошо известная схема ПХТ цисплатин + циклофосфамид при в/в введении препаратов, которая в настоящее время редко применяется в

клинической практике, может найти свое продолжение в схемах интраперитонеальной ПХТ с двумя цитостатиками алкилирующего действия: диоксадэт + цисплатин или диоксадэт + циклофосфамид при в/б введении препаратов, которые в проведенном экспериментальном исследовании показали свою эффективность.

В настоящее время изучаются два варианта в/б химиотерапии канцероматоза брюшной полости при РЯ: ИХТК с введением противоопухолевого препарата через катетер [10] и химиоперфузионное лечение путем подведения и пропускания раствора цитостатика через брюшную полость с помощью специальных насосов; как правило, используется гипертермическая химиоперфузионная интраперитонеальная химиотерапия [2, 3, 73]. Химиоперфузионный вариант в/б химиотерапии является оперативным вмешательством, требует наркоза и специального оборудования, достаточно сложен. Вариант ИХТК менее инвазивный, более безопасный и простой, может выполняться на любых этапах лечения, проводится курсами, что невозможно для химиоперфузионной химиотерапии. На наш взгляд, целесообразно сочетать оба варианта в/б химиотерапии канцероматоза брюшной полости при РЯ. Во время циторедуктивной операции следует делать гипертермическую химиоперфузионную интраперитонеальную химиотерапию, а в последующем проводить циклы ИХТК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в большинстве случаев РЯ диагностируется на поздних стадиях; пятилетняя выживаемость для пациенток с III–IV стадиями РЯ после комплексного лечения не превышает 30–35% [25]. Стандартом лечения РЯ с канцероматозом брюшной полости является циторедуктивная операция с последующими циклами в/в химиотерапии препаратами платины и таксанами [12, 14, 43]. Неудовлетворительные результаты стандартного лечения заставляют искать новые методы лечения распространенного РЯ. Одним из путей повышения эффективности химиотерапии канцероматоза брюшной полости при РЯ является ИХТК, с помощью которой можно добиться повышения концентрации лекарственного препарата в брюшной полости, большего проникновения его в опухолевую ткань и снижения системного токсического действия. В проведенных клинических исследованиях у больных с канцероматозом брюшной полости при РЯ комбинировалось в/б и в/в введение лекарственных препаратов, то есть ИХТК использовалась как компонент ПХТ; в/б вводили такие препараты как цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, этопозид; в большинстве исследований получено увеличение эффективности лечения при применении ИХТК [33, 35, 37, 52, 74, 105], тогда как в некоторых исследованиях [70, 87] ИХТК не давала преимуществ по сравнению с системным введением препаратов. Ни в одном из этих клинических исследований не было группы больных, которые получали бы препараты только в режиме ИХТК, не было проведено прямого сравнения эффективности того или иного химиотерапевтического препарата при его в/б и в/в введении. В связи с этим, вопрос об ИХТК у больных с канцероматозом брюшной полости при РЯ как альтернативного, более эффективного и безопасного пути доставки противоопухолевых препаратов, продолжает оставаться дискуссионным.

Поэтому в диссертационном исследовании впервые были проведены эксперименты на крысах самках с канцероматозом брюшной полости после перевивки ОЯ по изучению эффективности различных противоопухолевых препаратов только при в/б введении в монорежиме; прямое сравнение

эффективности препаратов при в/б введении с их в/в введением; разработаны и изучены схемы ПХТ с в/б введением, а также схемы ПХТ с комбинацией в/б и в/в введения препаратов. Для изучения выбраны противоопухолевые препараты диоксадэт, цисплатин, мелфалан, циклофосфамид, паклитаксел, митомицин и гемцитабин, которые используются или ранее использовались в лекарственном лечении РЯ и показали свою эффективность [7, 10, 11, 30, 43, 56, 63, 97].

Крысам самкам Вистар перевивалась в/б ОЯ в количестве 1×10^7 опухолевых клеток; в результате у животных развивался канцероматоз брюшной полости. Лекарственные препараты вводили однократно через 48 часов после перевивки ОЯ: в/б или в/в в монорежиме в МПД, в схемах ПХТ в 1/2 от МПД согласно принятым рекомендациям [23]. Противоопухолевая активность препаратов оценивалась по увеличению МОВ. При в/б введении наиболее выраженные противоопухолевые эффекты выявлены у мелфалана, диоксадэта и цисплатина, менее выраженные – у циклофосфамида, паклитаксела и митомицина. При сравнении противоопухолевых эффектов препаратов при разных путях введения мелфалан, диоксадэт и цисплатин при в/б введении оказались значительно более эффективны, чем при в/в; эффективность паклитаксела и митомицина при их в/б и в/в введении значимо не отличалась. Из восьми изученных схем ПХТ комбинации диоксадэт в/б + паклитаксел в/в, диоксадэт в/б + мелфалан в/б проявили потенцирующий противоопухолевый эффект, комбинации диоксадэт в/б + паклитаксел в/б, диоксадэт в/б + цисплатин в/б, диоксадэт в/б + циклофосфамид в/б – аддитивный.

Комбинация в/б введения диоксадэта и митомицина не дает преимуществ по сравнению с в/б введением отдельных препаратов. Комбинация диоксадэт в/б + митомицин в/в также не дает преимуществ по сравнению с отдельным введением диоксадэта в/б и митомицина в/в. Комбинация в/б введения диоксадэта и гемцитабина не дает преимуществ по сравнению с в/б введением отдельных препаратов. Гемцитабин при в/б не показал противоопухолевой активности, а наоборот, ускорил гибель животных. Это объясняется побочным эффектом гемцитабина, проявившимся на использованной модели перевиваемой ОЯ у крыс,

в виде геморрагии в брюшную полость, что приводило к ранней гибели животных при накоплении асцита слабой степени с выраженной геморрагией.

Результаты диссертационного исследования, полученные на модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой в/б ОЯ, позволяют заключить, что ИХТК в монорежиме такими препаратами, как мелфалан, диоксадэт и цисплатин, значительно более эффективна, чем в/в химиотерапия этими препаратами, а ИХТК в монорежиме такими препаратами как паклитаксел и митомицин не дает существенных преимуществ по сравнению с их в/в введением. Результаты исследования на модели перевиваемой в/б ОЯ позволяют также заключить, что схемы ПХТ при комбинировании двух препаратов, вводимых в/б, или одного препарата в/б, а другого в/в, более эффективны по сравнению с ИХТК в монорежиме отдельными комбинантами.

Особое место в диссертационном исследовании уделено изучению отечественного противоопухолевого лекарственного препарата диоксадэт, который был разработан в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, прошел полное доклиническое и клиническое изучение и был разрешен для медицинского применения. Результаты диссертационного исследования на модели перевиваемой в/б ОЯ позволяют заключить, что при ИХТК в монорежиме диоксадэт проявил наиболее высокую противоопухолевую активность по сравнению с другими изученными препаратами; при в/б введении диоксадэт значительно более эффективен, чем при в/в введении; схемы ПХТ при комбинации в/б введения диоксадэта с в/б или в/в введением таких цитостатиков, как паклитаксел, мелфалан, цисплатин, циклофосфамид, позволяют добиться потенцирующего, синергического или аддитивного противоопухолевого эффекта. Диоксадэт обладает выраженным контактным противоопухолевым действием и уникальными физико-химическими свойствами – одновременная липофильность и гидрофильность; не вызывает спаек в брюшной полости при в/б введении, что делает его особенно привлекательным для ИХТК. В настоящее время закончился срок действия регистрационных документов на диоксадэт. Использование отечественного лекарственного препарата следует возобновить, так как он

перспективен для применения по новому показанию: ИХТК канцероматоза брюшной полости у больных РЯ. Это позволит также внести вклад в реализацию задачи импортозамещения противоопухолевых препаратов.

Необходимо проведение клинических испытаний по изучению преимуществ ИХТК как в монотерапии, так и в схемах ПХТ, у пациенток с канцероматозом брюшной полости при РЯ после полных циторедуктивных операций в качестве первой и второй линии адъювантной химиотерапии. После получения клинических доказательств преимуществ ИХТК по сравнению с применяемой сегодня стандартной в/в химиотерапией, ИХТК должна занять свое место в лечении канцероматоза брюшной полости, что позволит повысить эффективность лечения РЯ в далеко зашедших стадиях.

Цель и задачи диссертационного исследования полностью выполнены. Полученные в диссертационном исследовании результаты позволяют сформулировать практические рекомендации для проведения клинических испытаний у больных канцероматозом брюшной полости при РЯ. Рекомендуется проведение клинических испытаний ИХТК препаратами диоксадэт, цисплатин и мелфалан в сравнении с их в/в введением. Рекомендуется проведение клинических испытаний выявленных новых эффективных схем ПХТ с комбинацией двух препаратов: диоксадэта с цисплатином, мелфаланом, паклитакселом и циклофосфамидом при их в/б введении, а также с комбинацией диоксадэта в/б и паклитаксела в/в, в сравнении с используемым сегодня стандартным лечением путем в/в введения противоопухолевых препаратов. При успешных клинических испытаниях внедрение полученных в диссертационном исследовании результатов в клиническую практику повысит эффективность лечения больных канцероматозом брюшной полости при РЯ.

ВЫВОДЫ

1. На модели канцероматоза брюшной полости у крыс самок с перевитой внутрибрюшинно опухолью яичников при однократном внутрибрюшинном введении препаратов в максимально переносимых дозах наиболее выраженные противоопухолевые эффекты выявлены у мелфалана, диоксидэти и цисплатина, менее выраженные – у циклофосфамида, паклитаксела и митомицина: по сравнению с контролем без лечения данные препараты увеличивают медиану общей выживаемости соответственно на 135 ($p=0,0000001$), 100 ($p=0,000003$), 87 ($p=0,000001$), 65 ($p=0,001$), 52 ($p=0,0007$) и 39% ($p=0,02$); гемцитабин по сравнению с контролем без лечения уменьшает медиану общей выживаемости на 52% ($p=0,001$).

2. При сравнении противоопухолевых эффектов препаратов при однократном внутрибрюшинном и внутривенном введении в максимально переносимых дозах, внутрибрюшинное введение мелфалана, диоксидэти и цисплатина по сравнению с их внутривенным введением увеличивает медиану общей выживаемости соответственно на 196 ($p=0,000006$), 173 ($p=0,000003$) и 171% ($p=0,01$); эффективность паклитаксела и митомицина при их внутрибрюшинном и внутривенном введении значимо не отличается.

3. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксидэтиом с цисплатином или циклофосфамидом оказывает аддитивный противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксидэти с цисплатином увеличивает медиану общей выживаемости на 306% ($p=0,000003$) по сравнению с контролем и на 43% по

сравнению с наиболее эффективными препаратами: цисплатином ($p=0,005$) и диоксадэтом ($p=0,01$), диоксадэта с циклофосфамидом – на 278% ($p=0,001$) по сравнению с контролем и на 33% ($p=0,003$) по сравнению с диоксадэтом.

4. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксадэтом с паклитакселом оказывает аддитивный противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксадэта с паклитакселом увеличивает медиану общей выживаемости на 133% ($p=0,00001$) по сравнению с контролем и на 32% ($p=0,002$) по сравнению с диоксадэтом; комбинация внутрибрюшинного введения диоксадэта с гемцитабином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

5. Внутрибрюшинная полихимиотерапия диоксадэтом с мелфаланом оказывает потенцирующий противоопухолевый эффект по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом. Комбинация диоксадэта с мелфаланом увеличивает медиану общей выживаемости на 186% ($p<0,0000005$) по сравнению с контролем и на 41% ($p=0,03$) по сравнению с мелфаланом; комбинация внутрибрюшинного введения диоксадэта с митомицином не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

6. Комбинация диоксадэта, вводимого внутрибрюшинно, с паклитакселом, вводимым внутривенно, оказывает потенцирующий противоопухолевый эффект, увеличивая по сравнению с контролем без лечения и наиболее эффективным препаратом (диоксадэтом) медиану общей выживаемости соответственно на 179 ($p=0,000001$) и 59% ($p=0,003$); комбинация диоксадэта, вводимого

внутрибрюшинно, с митомицином, вводимым внутривенно, не дает преимуществ по сравнению с монотерапией данными препаратами.

Практические рекомендации

Противоопухолевые препараты диоксадэт, цисплатин и мелфалан при внутрибрюшинном введении обладают наиболее высокой эффективностью в эксперименте и могут быть рекомендованы для клинических исследований у больных с диссеминированным раком яичников после полных циторедуктивных операций в виде интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер в качестве наиболее перспективных.

Разработанные в эксперименте новые эффективные схемы полихимиотерапии диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосфамид внутрибрюшинно могут быть предложены для клинических исследований у больных канцероматозом брюшной полости при раке яичников после полных циторедуктивных операций.

При успешных клинических исследованиях применение интраперитонеальной химиотерапии через внутрибрюшинный катетер препаратами диоксадэт, цисплатин и мелфалан, а также комбинаций диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутривенно, диоксадэт внутрибрюшинно + мелфалан внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + паклитаксел внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + цисплатин внутрибрюшинно, диоксадэт внутрибрюшинно + циклофосфамид внутрибрюшинно могут повысить эффективность химиотерапии больных канцероматозом брюшной полости при раке яичников.

Список сокращений и условных обозначений

в/б – внутрибрюшинный

в/в – внутривенный

ИХТК – интраперитонеальная химиотерапия через внутрибрюшинный катетер

МПД – максимально переносимая доза

МОВ – медиана общей выживаемости

ОЯ – опухоль яичников

ПХТ – полихимиотерапия

РЯ – рак яичников

УВ – увеличение выживаемости

AUC – площадь под кривой «концентрация – время»

GOG – группа онкологической гинекологии (США)

Список литературы

1. Баркан, Р.С. Исследование клеточного цикла перевиваемой асцитной опухоли крысы (штамм ОЯ) / Р.С. Баркан, В.Л. Левин // Цитология. – 1966. – Т. 8, № 5. – С. 615–621.
2. Беляев, А.М. Внутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости // А.М. Беляев, С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 254 с.
3. Беляева, О.А. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости // О.А. Беляева, В.Г. Беспалов, К.Ю. Сенчик и др. – СПб., 2016. – 146 с.
4. Беспалов, В.Г. Противоопухолевая активность этилениминотриазина в доклинических исследованиях / В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков, С.А. Коньков и др. // Медлайн экспресс. – 2011. – № 2–3. – С. 53–57.
5. Борисов, А.Е. Использование диоксадэта для химиэмболизации печеночной артерии при первичном и метастатическом раке печени / А.Е. Борисов, М.Л. Гершанович, В.П. Земляной и др. // Вопросы онкологии. – 1998 – Т. 44, № 6. – С. 714–717.
6. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
7. Гершанович, М.Л. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата диоксадэт по II фазе / М.Л. Гершанович, В.А. Филов, Д.Г. Котова и др. // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 216–220.
8. Гранов, А.М. Результаты применения эндоваскулярных вмешательств (эмболизации и химиэмболизации) в лечении операбельного и распространенного рака почки / А.М. Гранов, А.И. Горелов, М.Л. Гершанович и др. // Вопросы онкологии. – 1998 – Т. 44, № 6. – С. 711–714.
9. Гусейнов, К.Д. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (НПРЕС) в лечении рецидивов рака яичника / К.Д. Гусейнов, А.М. Беляев, К.Ю. Сенчик и др. // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60, № 3. – С. 343–347.

10. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты: Практическое руководство / Под ред. В.А. Горбуновой. – М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 248 с.

11. Доброхотова, Ю.Э. Опухоли яичников: руководство / Ю.Э. Доброхотова, М.Г. Венедиктова, К.В. Морозова, М.Д. Тер-Ованесов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.

12. Захаренко, А.А. Внутривнутрибрюшная химиотерапия – современное видение проблемы / А.А. Захаренко, Д.А. Зайцев, А.С. Натха и др. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 5. – С. 707–712.

13. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.

14. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии / Под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Общероссийская общественная организация "Российское общество клинической онкологии", 2018. – С. 145–155.

15. Ивин, Б.А. Синтез, строение, противоопухолевая активность и токсичность этилениминотриазинов в эксперименте и клинике / Б.А. Ивин, Б.О. Крайз, Л.Л. Малюгина, и др. // Лекарственная терапия опухолей в эксперименте и клинике. – Л., 1983. – С. 6–59.

16. Корман, Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов / Д.Б. Корман. – М.: Практическая медицина, 2014. – 336 с.

17. Латипова, Д.Х. Синергизм противоопухолевой активности гемцитабина и диоксидэты у мышей с асцитной опухолью Эрлиха / Д.Х. Латипова, М.Л. Гершанович, А.Н. Стуков и др. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 767-770.

18. Лошадкин, Н.А. Токсикология алкилирующих соединений / Н.А. Лошадкин, Б.А. Курляндский, Л.В. Дарьина // *Общая токсикология* / Ред. Б.А. Курляндский, В.А. Филлов. – М.: Медицина, 2002. – С. 236–257.
19. Максимов, С.Я. Циторедуктивные операции в онкогинекологии / С.Я. Максимов, И.В. Соболев, А.С. Хаджимба и др. // *Практическая онкология*. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 184–199.
20. Морхов, К.Ю. Хирургическое лечение рака яичников / К.Ю. Морхов, В.М. Нечушкина, В.В. Кузнецов // *Практическая онкология*. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 153–157.
21. Погосянц, Е.Е. Перевиваемая асцитная опухоль яичника крысы (штамм ОЯ) / Е.Е. Погосянц, Е.Л. Пригожина, Н.А. Еголина // *Вопросы онкологии*. – 1962. – Т. 8, № 11. – С. 29–36.
22. Противоопухолевая химиотерапия: Руководство: пер. с англ. / Под ред. Р.Т. Скила. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032 с.
23. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
24. Сенчик, К.Ю. Химиооперфузионное лечение канцероматоза брюшины / К.Ю. Сенчик, В.Г. Беспалов, А.Н. Стуков и др. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии* – 2013. – № 4. – С. 222–228.
25. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 236 с.
26. Стуков, А.Н. Противоопухолевые лекарственные средства / А.Н. Стуков, М.Л. Гершанович, М.А. Бланк и др. – СПб.: НИКА, 2011. – 652 с.
27. Стуков, А.Н. Фармакологические свойства препаратов из группы азипиридинилтриазинов / А.Н. Стуков, В.А. Филлов, С.А. Коньков и др. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1996. – № 1. – С. 58–60.
28. Тюлядин, С.А. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.

Блохина РАМН за 1999–2010 гг. / С.А. Тюляндин, И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 12. – С. 4–9.

29. Тюляндина, А.С. Лекарственное лечение рака яичников / А.С. Тюляндина // Практическая онкология. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 168–175.

30. Урманчеева, А.Ф. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение) / А.Ф. Урманчеева, Г.Ф. Кутушева, Е.А. Ульрих – СПб.: Н-Л, 2012. – 68 с.

31. Чебнер, Б.Э. Алкилирующие средства и производные платины / Б.Э. Чебнер // Б.Э. Чебнер, Т.Д. Линч, Д.Л. Лонго Руководство по онкологии: пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 69–75.

32. Adikesavan, A.K. Thioredoxin-like domains required for glucose regulatory protein 58-mediated reductive activation of mitomycin C / A.K. Adikesavan, A.K. Jaiswal // Mol. Cancer Ther. – 2007. – Vol. 6. – P. 2719–2727.

33. Alberts, D.S. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer / D.S. Alberts, P.Y. Liu, E.V. Hannigan et al. // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1950–1955.

34. Almadrones, L. Evidence-based research for intraperitoneal chemotherapy in epithelial ovarian cancer / L. Almadrones // Clin. J. Oncol. Nurs. – 2007. – Vol. 11. – P. 211–216.

35. Armstrong, D.K. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer / D.K. Armstrong, B. Bundy, L. Wenzel et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 34–43.

36. Auer, K. Peritoneal tumor spread in serous ovarian cancer – epithelial mesenchymal status and outcome / K. Auer, A. Bachmayr-Heyda, S. Aust et al. // Oncotarget. – 2015. – Vol. 6. – P. 17261–17275.

37. Barlin, J.N. Progression-free and overall survival of a modified outpatient regimen of primary intravenous/intraperitoneal paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer / J.N. Barlin, F. Dao, N. Bou et al. // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 125. – P. 621–624.

38. Belotti, D. The microtubule affecting drug paclitaxel has antiangiogenic activity / D. Belotti, V. Vergani, T. Drudis et al. // *Clin. Cancer Res.* – 1996. – Vol. 2. – P. 1843–1849.
39. Bristow, R.E. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis / R.E. Bristow, R.S. Tomacruz, D.K. Armstrong et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1248–1259.
40. Bukowska, B. Two drugs are better than one. A short history of combined therapy of ovarian cancer / B. Bukowska, A. Gajek, A. Marczak // *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. – 2015. – Vol. 19. – P. 350–353.
41. Cepeda, V. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity / V. Cepeda, M.A. Fuertes, J. Castilla et al. // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7. – P. 3–18.
42. Chamber, B.A. *Harrisons's Manual of oncology* // B.A. Chamber, Th.J. Lynch, D.L. Longo – Mc Graw Hill Medical: New York, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto, 2008. – 625 p.
43. Cortez, A.J. Advances in ovarian cancer therapy / A.J. Cortez, P. Tudrej, K.A. Kujawa, K.M. Lisowska // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 17–38.
44. Covens, A. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer / A. Covens, M. Carey, P. Bryson et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2002. – Vol. 85. – P. 71–80.
45. Deborah, K. Intraperitoneal treatment in ovarian cancer: the Gynecologic Oncology Group perspective in 2012 / K. Deborah, M.D. Armstrong, M.D. Keiichi Fujiwara et al. // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2012. – P. 345–348.
46. Della Pepa, C. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? / C. Della Pepa, G. Tonini, C. Pisano et al. // *Chin. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 34. – P. 17–27.

47. Dinkic, C. Pazopanib (GW786034) and cyclophosphamide in patients with platinum-resistant, recurrent, pre-treated ovarian cancer – Results of the PACOVAR-trial / C. Dinkic, M. Eichbaum, M. Schmidt et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – Vol. 146. – P. 279–284.

48. Echarri Gonzales, M.J. Intraperitoneal drug delivery for ovarian cancer: why, how, who, what, and when? *Psychiatric times* / M.J. Echarri Gonzales, R. Green, F.M. Muggia // *Oncology (Williston Park)*. – 2011. – Vol. 25. – P. 156–165, 170.

49. El Bairi, K. Prediction of therapy response in ovarian cancer: Where are we now? / K. El Bairi, M. Amrani, A.H. Kandhro, S. Afqir // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2017. – Vol. 54. – P. 233–266.

50. El-Husseiny, K. Continuous low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate as maintenance therapy in patients with advanced ovarian carcinoma after complete clinical response to platinum and paclitaxel chemotherapy / K. El-Husseiny, H. Motawei, M.S. Ali // *Int. J. Gynecol. Cancer*. – 2016. – Vol. 26. – P. 437–442.

51. Filov, V.A. Study of antitumor action of Dioxadet / V.A. Filov, A.N. Stukov, L.L. Malyugina et al. // *Exper. Oncology*. – 1996. – Vol. 18, № 1. – P. 84–86.

52. Gadducci, A. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest / A. Gadducci, F. Carnino, S. Chiara et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 76. – P. 157–162.

53. Gershenson, D.M. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum / D.M. Gershenson, D.C. Bodurka, R.L. Coleman et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 1103–1111.

54. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / Global Burden of Disease Cancer Collaboration, C. Fitzmaurice, T.F. Akinyemiju et al. // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4. – P. 1553–1568.

55. Gourley, C. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer / C. Gourley, J.L. Walker, H.J. Mackay // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* – 2016. – Vol. 35. – P. 143–151.

56. Greene, M.H. Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer: a study of five randomized clinical trials / M.H. Greene, J.D. Boice, B.E. Greer et al. // *New Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 1416–1421.

57. Guile, M.W. Intraperitoneal chemotherapy for stage III ovarian cancer using the Gynecologic Oncology Group protocol 172 intraperitoneal regimen: Effect of supportive care using aprepitant and pegfilgrastim on treatment completion rate / M.W. Guile, A.L. Horne, S.D. Thompson et al. // *Clin. Ovarian Cancer.* – 2008. – Vol. 1 – P. 68–71.

58. Hacker, N.F. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer / N.F. Hacker, A. Rao // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 71–87.

59. Hasovits, C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics / C. Hasovits, S. Clarke // *Clin. Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 51. – P. 203–224.

60. Hoskins, W.J. The influence of cytoreductive surgery on recurrence free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study / W.J. Hoskins, B.N. Bundy, J.T. Thigpen et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1992. – Vol. 47. – P. 159–166.

61. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 505–515.

62. Iwai, Y. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway / Y. Iwai, J. Hamanishi, K. Chamoto, T. Honjo // *J. Biomed Sci.* – 2017. – Vol. 24. – P. 26–28.

63. Iyevleva, A.G. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers / A.G. Iyevleva, E.N. Imyanitov // *Hered. Cancer Clin. Pract.* – 2016. – Vol. 14. – P. 17–20.

64. Jessmon, P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer / P. Jessmon, T. Boulanger, W. Zhou, P. Patwardhan // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2017. – Vol. 17. – P. 427–437.
65. Jordan, M.A. Microtubules as a target for anticancer drugs / M.A. Jordan, L. Wilson // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 253–265.
66. Kampan, N.C. Paclitaxel and its evolving role in the management of ovarian cancer / N.C. Kampan, M.T. Madondo, O.M. McNally et al. // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–21.
67. Kemp, Z. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma / Z. Kemp, J. Ledermann // *Int. J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 5. – P. 45–51.
68. Kerbel, R.S. Human tumor xenografts as predictive preclinical models for anticancer drug activity in humans: better than commonly perceived – but they can be improved / R.S. Kerbel // *Cancer Biol. Ther.* – 2003. – Vol. 2. – P. 134–139.
69. Kim, A. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer / A. Kim, Y. Ueda, T. Naka, T. Enomoto // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 31. – P. 14–19.
70. Kirmani, S. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer / S. Kirmani, P.S. Braly, E.F. McClay et al. // *Gynecol. Oncol.* – 1994. – Vol. 54. – P. 338–344.
71. Koo, Y.J. Toxicity of intraperitoneal chemotherapy and risk factors for severe toxicity in optimally debulked ovarian cancer patients / Y.J. Koo, K.T. Lim // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 54. – P. 275–279.
72. Ledermann, J. Olaparib maintenance therapy in platinum sensitive relapsed ovarian cancer / J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 – P. 852–861.
73. Lemoine, L. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma / L. Lemoine, P. Sugarbaker, K. Van der Speeten // *Int. J. Hyperthermia.* – 2017. – Vol. 33. – P. 582–592.
74. Markman, M. 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 / M. Markman, B.N. Bundy, D.S. Alberts et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1001–1007.

75. McGuire, W.P. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer / W.P. McGuire, W.J. Hoskins, M.P. Brady et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1–6.

76. Mini, E. Cellular pharmacology of gemcitabine / E. Mini, S. Nobili, B. Caciagli et al. // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 7–12.

77. Mougnot, P. Phase II study of melphalan as a single-agent infused over a 24-hour period with individual adapted dosing in patients with recurrent epithelial ovarian cancer / P. Mougnot, M. Fabbro, F. Bressolle et al. // *Oncol. Rep.* – 2006. – Vol. 15. – P. 237–241.

78. Nanni, P. Preclinical therapy of disseminated HER-2⁺ ovarian and breast carcinomas with a HER-2-retargeted oncolytic herpesvirus / P. Nanni, V. Gatta, L. Menotti et al. // *PLoS Pathog.* – 2013. – 9(1):e1003155.

79. Nunez-Cruz, S. Immunocompetent mouse model of ovarian cancer for in vivo imaging / S. Nunez-Cruz, N. Scholler // *Methods Mol. Biol.* – 2013. – Vol. 1049. – P. 425–433.

80. Openshaw, M.R. The next steps in improving the outcomes of advanced ovarian cancer / M.R. Openshaw, C. Fotopoulou, S. Blagden, H. Gabra // *Womens Health (Lond Engl).* – 2015. – Vol. 11. – P. 355–367.

81. Orlando, D. DNA interstrand crosslinks: natural and drug-induced DNA adducts that induce unique cellular responses / D. Orlando, O.D. Schärer // *Chem. Biochem.* – 2005. – Vol. 6. – P. 27–32.

82. Osher, D.J. Melphalan as a treatment for BRCA-related ovarian carcinoma: can you teach an old drug new tricks? / D.J. Osher, Y.B. Kushner, J. Arseneau, W.D. Foulkes // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 924–926.

83. Ozols, R.F. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer / R.F. Ozols, M.A. Bookman, R.C. Young // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1641–1643.

84. Payet, D. Instability of the monofunctional adducts in cis-[Pt(NH₃)₂(N⁷-N-methyl-2-diazapyrenium)Cl](²⁺)-modified DNA: rates of cross-linking reactions in cis-platinum-modified DNA / D. Payet, F. Gaucheron, M. Sip et al. // *Nucl. Acids Res.* – 1993. – Vol. 21. – P. 5846–5851.
85. Paz, M.M. A new mechanism of action for the anticancer drug mitomycin C: mechanism-based inhibition of thioredoxin reductase / M.M. Paz, X. Zhang, J. Lu, A. Holmgren // *Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – Vol. 25. – P. 1502–1511.
86. Petrioli, R. Maintenance treatment with oral cyclophosphamide and bevacizumab in patients with recurrent epithelial ovarian cancer / R. Petrioli, G. Roviello, A.I. Fiaschi et al. // *Future Oncol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 2563–2574.
87. Polyzos, A. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer / A. Polyzos, N. Tsavaris, C. Kosmas et al. // *Oncology.* – 1999. – Vol. 56. – P. 291–296.
88. Ricci, F. Revisiting ovarian cancer preclinical models: implications for a better management of the disease / F. Ricci, M. Broggin, G. Damia // *Cancer Treat. Rev.* – 2013. – Vol. 39. – P. 561–568.
89. Samuels, B.L. High-dose intravenous melphalan: a review / B.L. Samuels, J.D. Bitran // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1786–1799.
90. Sardi, A. Melphalan: a promising agent in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / A. Sardi, W. Jimenez, C. Nieroda et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 908–914.
91. Stuart, G. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival (OS) for cisplatin–paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer: mature results of the EORTC–GCCG, NOCOVA, NC 1C CTG and Scottish Intergroup Trial / G. Stuart, K. Bertelsen, C. Mangioni et al. // *Proc. ASCO.* – 1998. – Vol. 7, No. 7.
92. Sugarbaker, P.H. Management of peritoneal metastases – basic concepts / P.H. Sugarbaker // *J BUON.* – 2015. – Vol. 20. – P. 2–11.

93. Teo, M.C. Update on the management and the role of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer / M.C. Teo // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26, № 1. – P. 3–8.
94. Tomao, F. Overcoming platinum resistance in ovarian cancer treatment: from clinical practice to emerging chemical therapies / F. Tomao, C. Marchetti, A. Romito et al. // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 18. – P. 1443–1455.
95. Trimble, E.L. National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer / E.L. Trimble, M.C. Christian // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 18. – P. 26–28.
96. Vergote, I. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage III C or IV ovarian cancer / I. Vergote, C.G. Trope, F. Amant et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 943–953.
97. Volpe, J. Frontline therapy of ovarian cancer: trials and tribulations / J. Volpe, J.G. Filipi, O.R. Cooper, R.T. Penson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2018 – Vol. 30. – P. 1–6.
98. Walker, J.L. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study / J.L. Walker, D.K. Armstrong, H.Q. Huang et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 27–32.
99. Wang, L. Anti-MUC1 monoclonal antibody (C595) and docetaxel markedly reduce tumor burden and ascites, and prolong survival in an in vivo ovarian cancer model / L. Wang, H. Chen, M.H. Pourgholami et al. // *PLoS One.* – 2011. – 6(9):e24405.
100. Webber, K. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer / K. Webber, M. Friedlander // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 41. – P. 126–138.
101. Wong, A. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of gemcitabine / A. Wong, R.A. Soo, W. Yong et al. // *Drug Metab. Rev.* – 2009. – Vol. 41. – P. 77–88.
102. Wong, C.N. Continuous oral cyclophosphamide as salvage or maintenance therapy in ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancers: A retrospective,

single institute study / C.N. Wong, C.N. Wong, F.S. Liu // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 56. – P. 302–305.

103. Wright, A.A. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer / A.A. Wright, A. Cronin, D.E. Milne et al. // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 2841–2847.

104. Yan, T.D. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy / T.D. Yan, Ch.Q. Cao, S. Munkholm-Larsen // World J. Gastrointest. Oncol. – 2010. – Vol. 2. – P. 109–116.

105. Yen, M.S. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer / M.S. Yen, C.M. Juang, C.R. Lai et al. // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2001. – Vol. 72. – P. 55–60.

106. Zacchetti, A. Antitumor effects of a human dimeric antibody fragment 131I-AFRA-DFM5.3 in a mouse model for ovarian cancer / A. Zacchetti, F. Martin, E. Luisson et al. // J. Nucl. Med. – 2011. – Vol. 52. – P. 1938–1946.

107. Zeimet, A.G. Pros and cons of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian cancer / A.G. Zeimet, D. Reimer, A.C. Radl et al. // Anticancer Res – 2009. – Vol. 29. – P. 2803–2808.

108. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://gco.iarc.fr> (дата обращения 04.06.2019 г.)