

*Захаренко А.А., Беляев М.А., Багненко С.Ф., Вerveкин И.А., Юкина Г.Ю.,  
Тамазян Н.В., Новикова А.Д., Палтышев И.А.*

## **Сравнительный анализ регионарных методов химиотерапии на экспериментальной модели крысы с карциноматозом брюшины**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Канцероматоз брюшины — вариант имплантационного метастазирования опухолей, прорастающих серозную оболочку органа. На данный момент самым эффективным методом лечения этого заболевания является региональная химиотерапия. Системная химиотерапия при этом имеет недостаточную эффективность. Стандартом лечения карциноматоза брюшины стало проведение циторедуктивных вмешательств с последующей открытой или закрытой внутрибрюшинной химиогипертермической перфузией (НПЕС) или аэрозольной химиотерапией (РПАС).

**Цель исследования:** в эксперименте на животных сравнить эффективность и безопасность методов регионарной химиотерапии НПЕС и РПАС

**Материалы и методы:** проведено исследование на 44 крысах самках Wistar. Для моделирования канцероматоза использован штамм асцитной опухоли яичника (ОЯ) из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Анализировались критерии безопасности и эффективности. Безопасность методики оценивалась клинически и на основании лабораторных исследований крови; Эффективность — на основании данных масспектрометрии, патоморфологических данных и продолжительности жизни животных.

**Результаты:** проведенные методики НПЕС (открытая, закрытая) и РПАС показали свою безопасность в эксперименте на лабораторных животных. Наибольшей эффективностью обладает методика закрытой НПЕС. При анализе частоты послеоперационных осложнений продемонстрирована большая агрессивность открытой и закрытой методик по сравнению с более «щадящим» методом РПАС.

**Выводы:** эксперимент показал сравнимую безопасность всех проведенных животных. В силу особенностей проведения техники, метод РПАС можно использовать как вариант многоэтапного лечения в случаях, когда провести ЦРХ и НПЕС не представляется возможным из-за высокого индекса перитонеального кан-

цероматоза, так и в качестве неоадьювантного лечения с целью профилактики перитонеального канцероматоза. В любом случае перспективы применения этого метода требуют дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** РПАС, НПЕС, перитонеальный канцероматоз, регионарная химиотерапия, аэрозольная химиотерапия

### **Введение**

Канцероматоз брюшины (КБ) — вариант прогрессирования большинства злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Несмотря на то, что системная химиотерапия КБ за последние годы значительно эволюционировала, ее эффективность остается достаточно низкой. Хирургическое лечение КБ является малоэффективным, поскольку во время оперативного вмешательства происходит диссеминация и реимплантация опухолевых клеток, выделяются факторы роста опухоли.

В настоящее время представляется эффективным комбинированный метод лечения КБ, представляющий выполнение циторедуктивной операции (ЦРХ) и региональной химиоперфузии. Цитостатик, введенный внутрибрюшинно, воздействует непосредственно на опухолевые клетки, а гематоперитонеальный барьер ограничивает резорбцию препарата в системный кровоток, что увеличивает эффективность, с одной стороны, с другой — снижает системную токсичность. На данный момент активно применяются следующие методы регионарной химиотерапии: внутрибрюшинная химиотерапия, НПЕС (внутрибрюшинная химиогипертермическая перфузия) и РПАС (внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением).

НПЕС является стандартом для профилактики КБ у пациентов с высоким риском развития КБ, так же для лечения пациентов с уже развившимся КБ в сочетании с циторедуктивной хирургией (ЦРХ) [2]. ЦРХ и НПЕС — единственные методы лечения, которые могут обеспечить долгосрочную выживаемость для пациентов. Мультицентровое исследование, включавшее 159

пациентов, получавших лечение ЦРХ и НИРЕС, показало, что выживаемость в течение 1, 2 и 5 лет составляет 43%, 18% и 13% соответственно [3, 4]. При этом проведение НИРЕС совместно с ЦРХ обладает большей эффективностью. Рандомизированное контролируемое исследование из Китая, сравнивающее ЦРХ + НИРЕС с одной только ЦРХ, показало, что 3-летняя выживаемость при выполнении ЦРХ + НИРЕС составила 5,9% по сравнению с 0% в случае проведения только ЦРХ. ЦРХ + НИРЕС обеспечивала более высокую медиану выживаемостью по сравнению с только ЦРХ (11 месяцев против 6,5 мес.,  $p = 0,04$ ) [3]. Эффективность профилактического НИРЕС подтверждается данными Yonetani et al., согласно которым у 80% пациентов Су + / Р0 развивается КБ в ближайшие несколько лет после проведения гастрэктомии, по сравнению с 45% пациентов с отрицательными смывами (Су- / Р0) [5]. Koga et al. в 1988 г. впервые сообщили об увеличении эффективности радикального хирургического лечения рака желудка с использованием адьювантного НИРЕС (3-летняя выживаемость 74% с НИРЕС и 53% без НИРЕС,  $p < 0,04$ ). Частота рецидивирования КБ также была снижена [6]. Ряд рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в Китае и Японии, доказывает эффективность адьювантного НИРЕС в снижении частоты рецидива КБ и улучшении выживаемости [7 — 12].

Методика аэрозольной внутрибрюшной химиотерапии (PIRAC) позволяет при меньших дозах химиопрепарата и возможностях к повторным процедурам уменьшить диссеминацию перитонеальных очагов, что в дальнейшем может позволить провести циторедуктивную операцию в объеме R0 и НИРЕС. Кроме того, PIRAC обладает и другими положительными качествами, такими как: отсутствие спаечного процесса, меньшее время процедуры, низкая системная токсичность вследствие менее выраженной резорбции цитостатика. В рамках одного из крупных исследований, посвященных PIRAC, выполненного R. Girshally et al. [1]. Проведено 900 сеансов PIRAC 406 пациентам, которым было невозможно выполнить ЦРХ и НИРЕС. По результатам этой работы было сделано несколько достаточно интересных выводов: PIRAC применим в тех случаях, когда ЦРХ и НИРЕС невозможны; регрессирование пе-

ритонеального канцероматоза на фоне повторных сеансов PIRAC, с возможностью дальнейшего выполнения НИРЕС; отсутствие достоверного различия в общей выживаемости среди больных с первично выполненной НИРЕС, и больных которым НИРЕС выполнялось вторично после PIRAC. Авторы сделали вывод, о том, что PIRAC может использоваться как неoadьювантная терапия в лечении КБ с последующим снижением индекса перитонеального канцероматоза и возможностью выполнения ЦРХ и НИРЕС.

Самостоятельное и комбинированное применение каждого из методов и их режимов остается важным и интересным вопросом для дискуссии. В проведенном анализе литературы есть единичные исследования, посвященные сравнению методов НИРЕС, как например, коллектива авторов Г.С. Киреевой, О.А. Беляевой, К.Ю. Сенчик и др., сравнивавших нормотермическую и гипертермическую перфузию [13]. Работы по сравнению эффективности методов НИРЕС и PIRAC до настоящего времени отсутствуют.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность методик PIRAC и НИРЕС (открытой и закрытой методик) на экспериментальной модели канцероматоза брюшины лабораторного животного.

## Материалы и методы

Исследование проведено в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова на базе vivария научно-исследовательского центра Университета с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных. Исследование проводилось на 44 крысах самках Wistar в возрасте 3 мес. и массой тела 300±50г. Для моделирования канцероматоза использован штамм асцитной опухоли яичника (ОЯ) из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Предварительно осуществляли пассаж опухолевых клеток крысам, на 7 день после пассажа от одной крысы забирали асцит и перевивали здоровым крысам внутрибрюшинно. Для развития КБ необходимо было перевить  $1 \times 10^7$  опухолевых клеток. Поскольку образцы асцитической жидкости от разных крыс, различались по клеточности — при каждой перевивке производили подсчет необходимого объема асцита, содержащий  $1 \times 10^7$  опухолевых клеток. Подсчет клеток проводили в камере Горяева, аналогично методике подсчета лейкоцитов. Считается, что перитонеальный канцероматоз развивается на 7 сутки от момента перевивки, поэтому по истечении этого срока крысам проводили внутрибрюшинную химиотерапию, предварительно осуществив цитологическое исследование асцитной жидкости с целью подтверждения ее злокачественной природы.

Таблица 1. Распределение крыс по группам

	Контроль (n = 7)	Закрытая НИРЕС (n = 12)	Открытая НИРЕС (n = 14)	PIRAC (n = 11)
Время процедуры (мин.)	-	45	45	2 (распыление) + 30 (экспозиция)
Доза Цисплатина (мг/кг)	-	20	20	20
Температура раствора (°C)	-	42	42	21
Давление карбоксиперитонеума (мм вод. ст.)	-	-	-	8

Животные были рандомизированы методом случайных чисел на 4 группы: группа активного наблюдения и три группы сравнения: открытая HIPEC, закрытая HIPEC и PIPAC (табл. 1).

Доза цитостатика для каждой группы составляла 20 мг/кг. Проведение процедуры сопровождалось мониторингом показателей: температура перфузата в термостате, температура в брюшной полости, ЧД, ЧСС, давление карбоксиперитонеума (для PIPAC). Для проведения химиоперфузии использовался препарат Цисплатин (Фармахеми (Нидерланды)).

День перевивки ОЯ был принят за нулевой, на 7 день проводили сеансы химиоперфузии. Оценивали выживаемость, степень опухолевого регресса (цитологическое и гистологическое исследования до и после процедуры), равномерность распределения цитостатика по брюшине (масс-спектрометрия послеоперационных биоптатов брюшины), равномерность поддержания целевой температуры. В качестве критериев безопасности сравнивались показатели системной токсичности (биопсия печени, почек, клинический анализ крови), сравнение системной резорбции (клинический анализ крови), показатели витальных функций. Время наблюдения за животными составляло 30 дней (рис. 1). Наркотизация осуществлялась стандартно для всех методик: в качестве анальгетика вводился кетопрофен п/к в дозе 5 мг/кг. Через 10 минут крысу вводили в наркоз в/б инъекцией золептила в дозе 50 мг/кг, ксилазина 5 мг/кг. Осуществляли фиксацию животного на подложке.

*Методика выполнения закрытой химиогипертермической перфузии*

Формировалось два разреза передней брюшной стенки. В область правого подреберья устанавливался катетер для притока перфузата и цифровой термометр, в левой подвздошной — катетер для оттока перфузата. Раствором цитостатика заполнялся резервуар термостата, далее подключались магистрали перфузионной системы и заполнялись цитостатиком после достижения им температуры 41° С, затем магистрали соединялись с катетерами для притока и оттока — таким образом формировался замкнутый контур, по которому раствор цитостатика поступал из резервуара термостата в брюшную полость по магистрали притока и возвращался обратно по магистрали оттока, совершая полный круг. Длительность перфузии составляла 45 минут. Перед проведением методики брюшная полость ушивалась наглухо (рис. 2а).

По окончании химиоперфузии снимали швы, освобождали брюшную полость от раствора цитостатика и магистралей. Производили биопсию брюшины для масс-спектрометрического исследования, внутрибрюшинно вводили цефтриаксон в дозировке 100мг/кг, брюшную стенку в местах разрезов ушивали узловыми швами, рана обрабатывалась растворами антисептиков.

*Методика выполнения открытой химиогипертермической перфузии*

Выполнялась срединная лапаротомия, длина разреза — 3-4 см. В лапаротомную рану устанавливался цилиндрический ранорасширитель, герметично подшиваемый к краям лапаротомной раны. Дренажи для притока и оттока раствора цитостатика опускались в пространство, ограниченное ранорасширителем. Подготовка к химиоперфузии и ее проведение осуществлялись по описанной выше методике (рис. 2б).

*Методика выполнения внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением*

В брюшную полость устанавливался один 10-ти мм троакар в эпигастральную область и один 5-ти мм троакар в левую подвздошную область. Нагнетался карбоксиперитонеум 7 — 8 мм рт. ст. Троакар в левой подвздошной области использовался для контроля и снижения давления карбоксиперитонеума. В первый троакар помещался распылитель, соединённый с помощью системы магистралей высокого давления с инжектором (20 бар), в него устанавливали помпу с цисплатином в дозировке 20 мг/кг. В течение 1 минуты работы инжектора под высоким давлением создавался аэрозоль, который равномерно распределялся по брюшной полости животного путем манипулирования направлением струи распылителя. После 30-ти минутной экспозиции остатки газовой смеси и жидкий цитостатик эвакуировали из брюшной полости. Последующие действия аналогичны вышеописанным (рис. 2в).

*Статистический анализ*

Полученные результаты подвергали статистическому анализу на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера, анализ кривых выживаемости — по тесту Мантела-Кокса (Log-rank test). Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Результаты анализа крови животных статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### *Макроскопическая характеристика опухоли*

Перевиваемость составила 100%. Опухоль быстро прогрессировала, приводя к образованию геморагического асцита на 7-ой день и гибели крыс к 11-20 дню от момента перевивки (рис. 3). На аутопсии регистрировался опухолевый асцит объемом 15-25 мл, опухолевые узлы размером 1-3 мм на брыжейке, париетальной брюшине и большом сальнике.

### *Микроскопическая характеристика опухоли*

Цитологически асцитная жидкость состояла из крупных, округлых, гиперхромных с резко базофильной цитоплазмой и оптически плотным ядром, и большим количеством вакуолей опухолевых клеток, заполнявших все поля зрения, между которыми находилось множество эритроцитов. Опухолевые клетки образовывали конгломераты, что является характерным признаком для аденокарциномы (рис. 4). При гистологическом исследовании биоптатов брюшины выявлены имплантированные в сальник опухолевые клетки, имеющие солидный тип роста и образующие экзофитные узлы, покрытые соединительнотканной капсулой. В опухолевых узлах клетки расположены группами, окружены тонкими соединительнотканными прослойками (рис. 5). Опухолевые клетки имеют округлую и овальную форму с центрально или эксцентрично расположенным крупным гиперхромным ядром. Цитоплазма клеток вакуолизирована вплоть до образования перстневидных клеток.

*Структура и частота послеоперационных осложнений*

Ранней послеоперационной гибели животных (до 3 дней) отмечено не было. Осложнения различных видов региональной химиоперфузии представлены в табл. 2. Все животные погибли от прогрессирования основного заболевания, но на более ранних сроках, чем животные без осложнений лечения.

Таблица 2. Осложнения различных видов региональной химиоперфузии

Группа	Перитонит	Спайки	Некроз брыжейки	Кровоизлияние в брюшную полость	Кол-во крыс с осложнениями, (%)
HIPEC закрытая	0	2	0	1	3 (25%)
HIPEC открытая	2	1	1	1	5 (35,7%)
PIPAC	0	0	0	1	(9%)

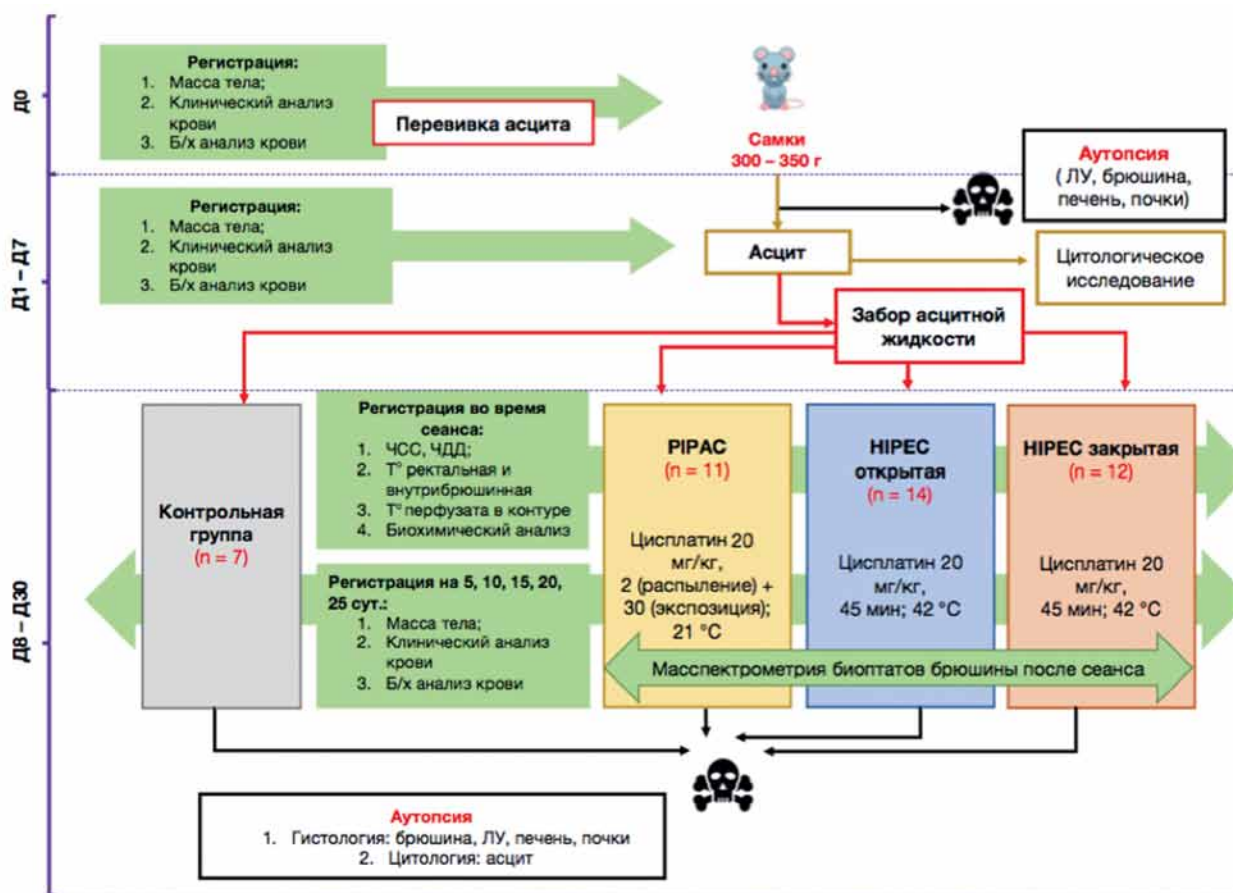


Рис. 1. Дизайн исследования

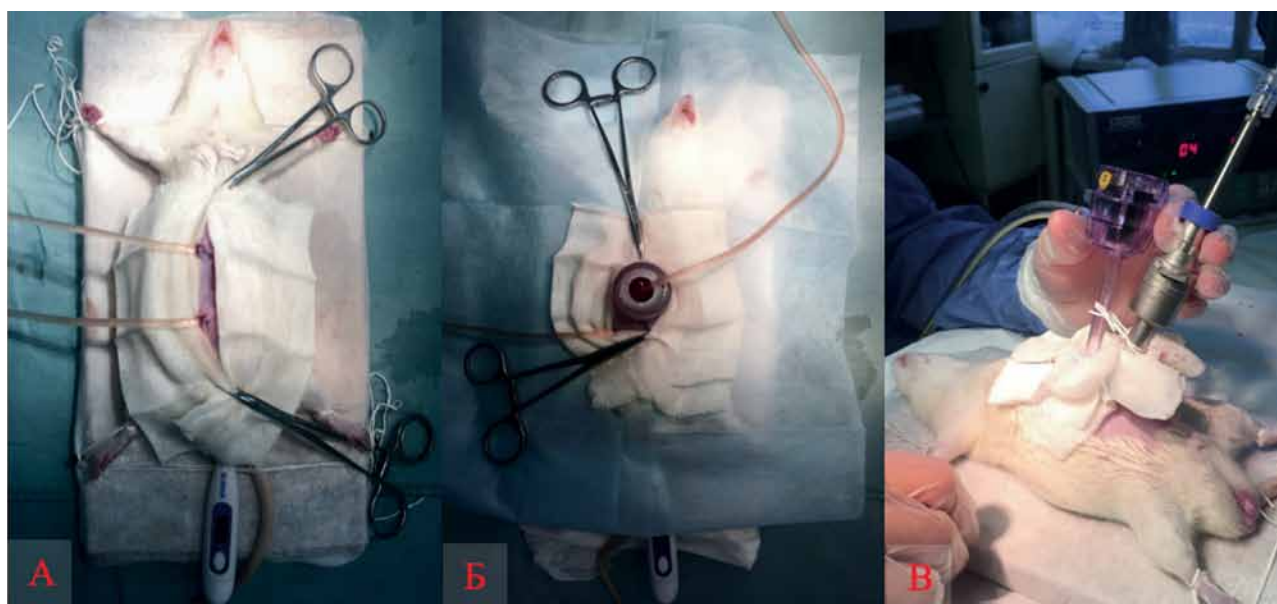


Рис. 2а. Методика проведения открытой HIPEC. Рис. 2б. Методика проведения закрытой HIPEC. Рис. 2 в. Методика проведения PIPAC

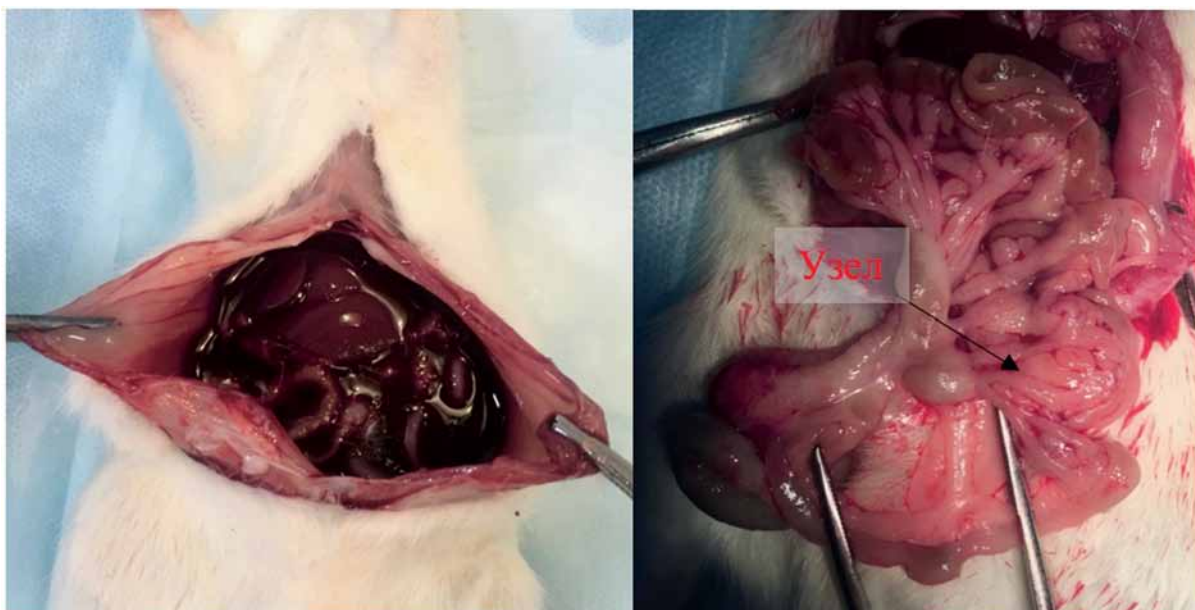


Рис. 3. Макроскопический вид опухоли

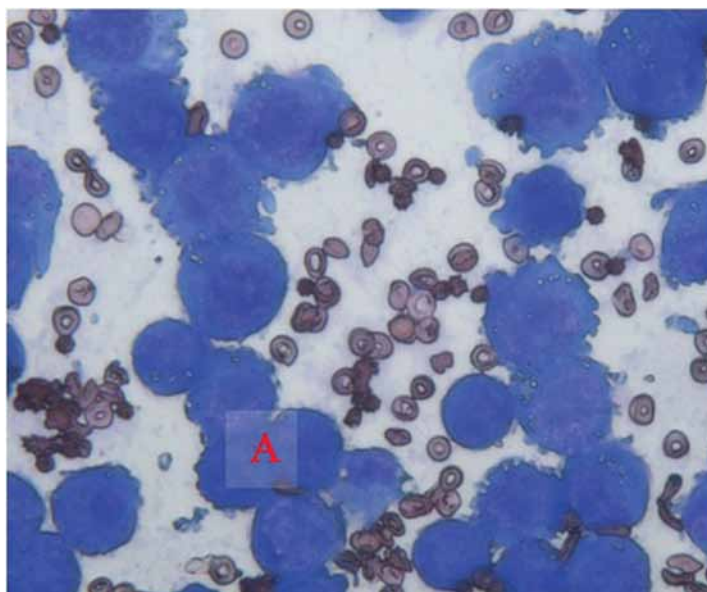


Рис. 4. Микроскопический вид опухоли (А — конгломерат опухолевых клеток)

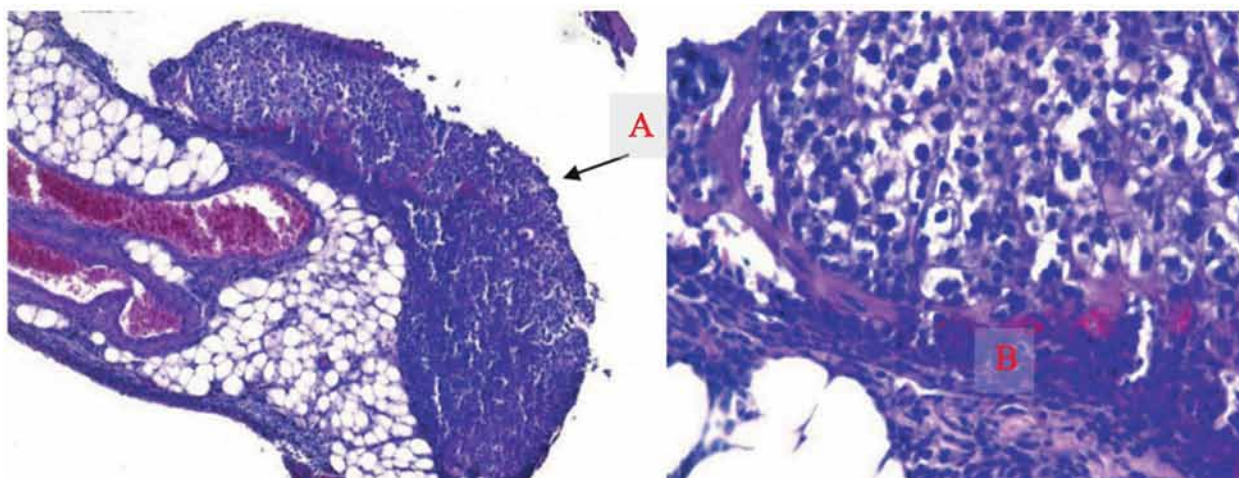


Рис. 5. Микроскопический вид опухоли (А — экзофитный узел; Б — соединительнотканная прослойка)

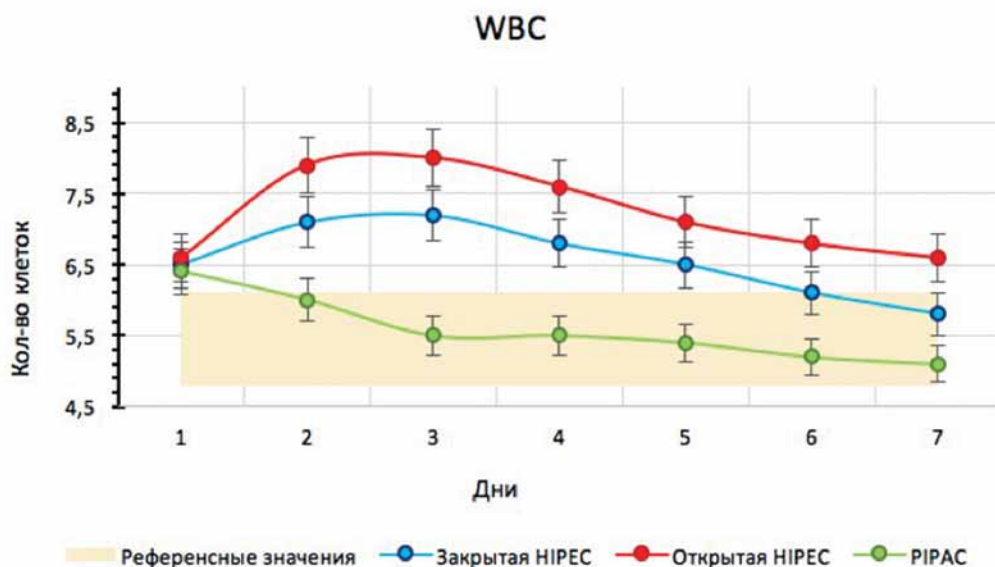


Рис. 6. Динамика уровня лейкоцитов в послеоперационном периоде

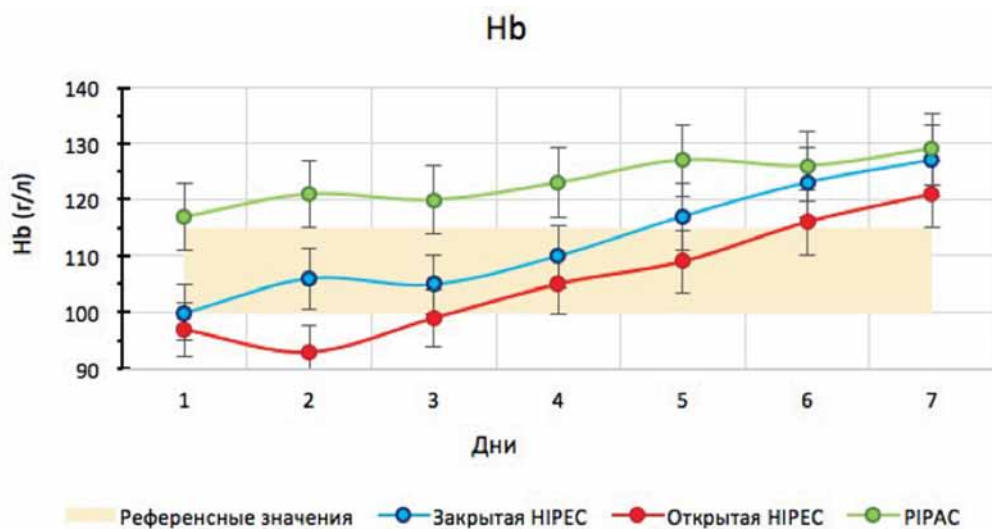


Рис. 7. Динамика уровня гемоглобина в послеоперационном периоде

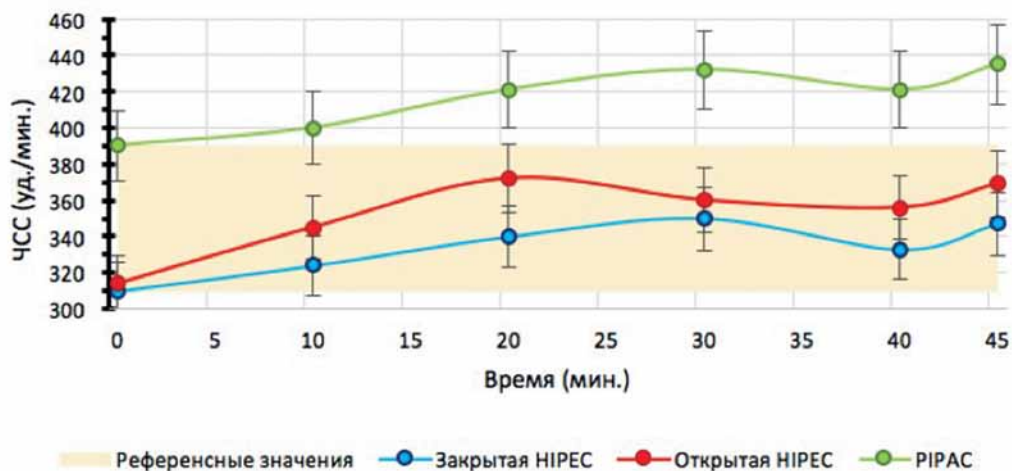


Рис. 8. Динамика изменения ЧСС во время процедуры

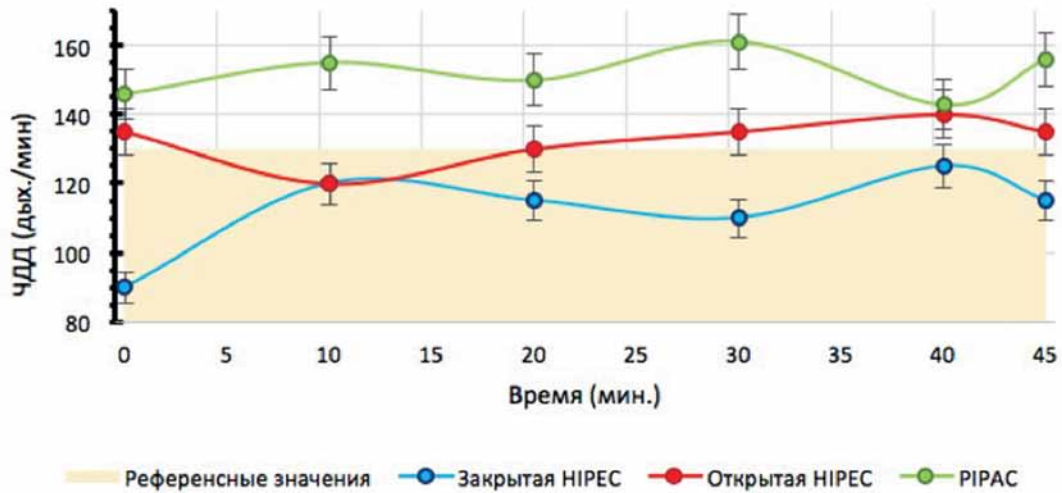


Рис. 9. Динамика изменения ЧДД во время процедуры

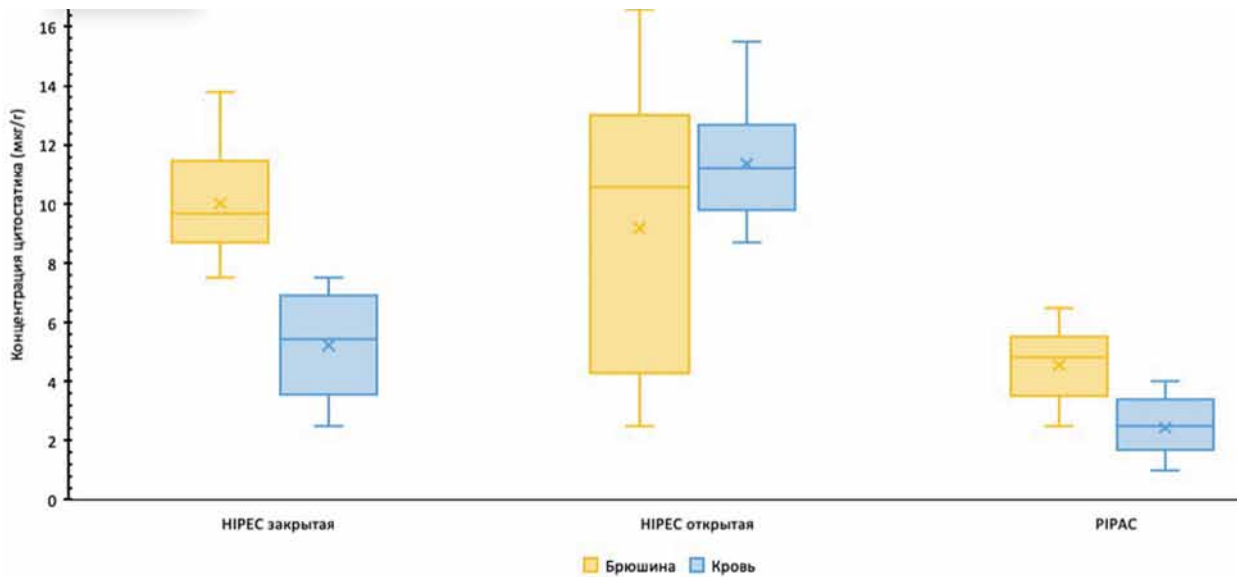


Рис. 10. Концентрация цитостатика в брюшине и в крови

*Результаты лабораторный анализов в послеоперационный период*

В течение послеоперационного периода (в первые 7 дней) проводилась ежедневная оценка уровня лейкоцитов в крови и Hb. Воспалительный ответ протекал достоверно активнее и дольше при использовании более инвазивных и травматических методик (открытой и закрытой HIPEC, по сравнению с PIPAC ( $p = 0,012$ )), что подтверждено графиком. Необходимо отметить, что только использование PIPAC достоверно не сопровождалось повышением числа лейкоцитов крови ( $p = 0,034$ ). Кроме того, и степень кровопотери, а как следствие и Hb, был ниже у особей, получавших более агрессивное лечение (HIPEC) по сравнению с PIPAC ( $p = 0,041$ ), при котором значения Hb в течение всего послеоперационного периода находились в пределах референсных значений (рис. 6, 7).

*Интраоперационное мониторингирование*

Во время каждой процедуры обязательно проводилось мониторингирование витальных функций, для оценки влияния особенностей каждого вида процедуры на дыхательную и сердечно-сосудистую систему. Так, по его результатам при использовании методики PIPAC ЧСС была достоверно выше по сравнению с открытой и закрытой HIPEC ( $p=0,023$ ;  $p=0,019$ ), ЧД была так же достоверно выше ( $p=0,032$ ;  $p=0,014$ ) (рис. 8, 9).

*Оценка равномерности распределения цитостатика и его изолированного накопления в брюшине*

По результатам поведения масс-спектрометрии послеоперационных биоптатов брюшины, взятых из 2 случайных точек брюшины и образцов крови, можно говорить о том, что Max значения концентрации ци-

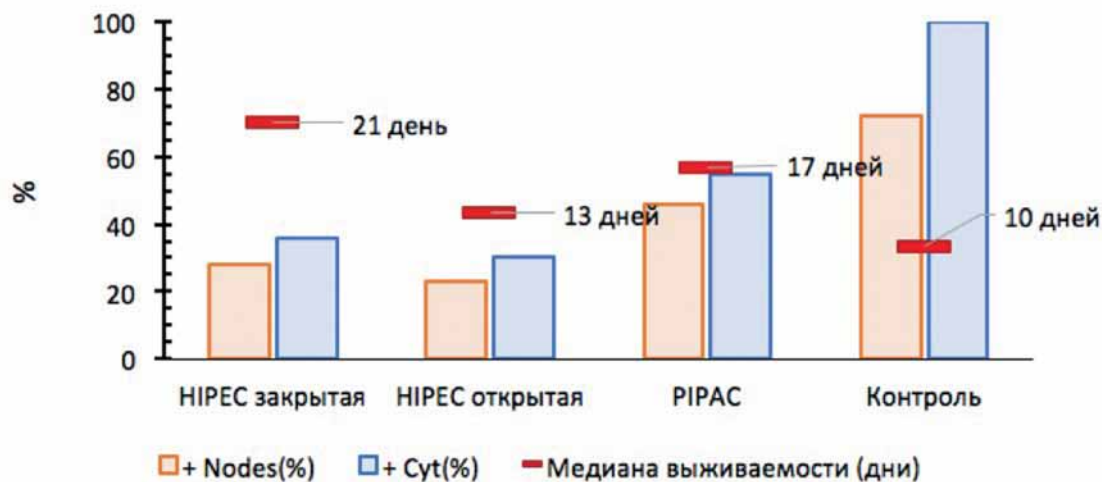


Рис. 11. Степень патоморфологического регресса опухоли

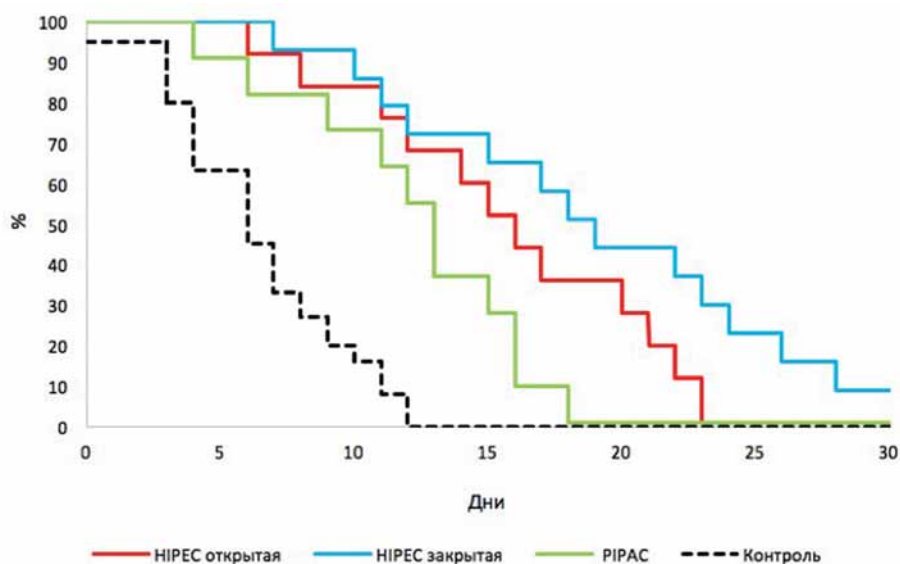


Рис. 12. Кривая выживаемости крыс

тостатика в брюшине были достигнуты при использовании открытой HIPEC (16,4 мкг/г), однако также достигнуто и Min среди всех исследуемых образцов (2,5 мкг/г), при среднем значении в  $9,1 \pm 0,3$  мкг/г, что оказалось ниже средней концентрации для закрытой HIPEC ( $10,1 \pm 0,2$  мкг/г), при которой диапазон колебаний между max и min значениями вариант выборки был значительно меньше (13,8 и 7,5 мкг/г соответственно). Самая меньшая концентрация цитостатика была достигнута при использовании PIPAC (среднее значение —  $4,5 \pm 0,1$  мкг/г). Кроме того, анализировалось системное накопление цитостатика в кровеносном русле. Наибольшее его накопление выявлено при использовании открытой HIPEC, в гораздо меньшей степени было выражено при закрытой HIPEC и PIPAC (средние значения —  $11,3 \pm 0,3$ ;  $5,2 \pm 0,1$  и  $2,4 \pm 0,2$  мкг/г

соответственно). Кроме того, обращает на себя внимание большее накопление цитостатика в крови по сравнению с брюшиной при использовании открытой HIPEC (11,3 и 9,1 мкг/г), при вдвое меньшем накоплении в случае закрытой HIPEC и PIPAC ( $5,2 \pm 0,1$  и  $10,1 \pm 0,2$  мкг/г;  $2,4 \pm 0,2$  и  $4,5 \pm 0,1$  мкг/г) (рис. 10).

#### Оценка степени патоморфологического регресса опухоли

По результатам аутопсии гистологически и цитологически максимальный опухолевый регресс был достигнут при использовании открытой HIPEC: опухолевые узлы сохранялись у 23%, что было достоверно ниже, чем у группы закрытой HIPEC (28%,  $p=0,034$ ) и PIPAC (46%,  $p=0,021$ ); асцит сохранялся у 20%, что так же было достоверно ниже, чем при использовании закрытой HIPEC (36%,  $p=0,019$ ) и PIPAC (55%,  $p=0,011$ ) (рис. 11).



*Выживаемость крыс после лечения различными методиками*

Выживаемость оценивалась в течение 30 дней, после этого животные выводились из эксперимента. При использовании закрытой НІРЕС выживаемость составляла 21 день, и была достоверно выше выживаемости при открытой НІРЕС (13 дней,  $p=0,032$ ) и РІРАС (17 дней,  $p=0,037$ ) (рис. 12).

### Выводы

1. Противоопухолевые лечебные и токсические эффекты цисплатина зависят от вида используемого лечения, что определяется эффективностью проникновения препарата в ткань брюшины, его избирательным накоплением и количеством препарата, преодолевшим гематоперитонеальный барьер, кроме того, на результаты лечения оказывает влияние и вид хирургического доступа для последующей перфузии.

2. Более равномерное распределение цитостатика по брюшной полости по результатам масс-спектрометрии было достигнуто при использовании закрытой НІРЕС. Кроме того, методика позволяет изолированно создавать высокую концентрацию препарата в тканях брюшины без значительного системного накопления. Это также подтверждается результатами выживаемости животных, оценкой патоморфологического регресса опухоли и меньшим числом послеоперационных осложнений, результатами лабораторных исследований.

3. Большую эффективность показала методика закрытой НІРЕС. В отношении безопасности обе методики НІРЕС, как закрытая, так и открытая, оказались «агрессивными», что проявлялось в развитии более высокого лейкоцитоза и анемии в послеоперационном периоде, большей частотой послеоперационных осложнений по сравнению с методикой РІРАС. РІРАС оказался незначительно менее эффективным, однако более «щадящим» методом перфузии, что позволяет предположить возможность его неоднократного применения, в чередовании с циклами системной химиотерапии.

4. В силу своих особенностей, метод РІРАС можно использовать как вариант многоэтапного лечения в случаях, когда провести ЦРХ и НІРЕС не представляется возможным из-за высокого индекса перитонеального канцероматоза с целью снижения площади пораженной поверхности, с последующим применением ЦРХ и НІРЕС, так и в качестве неoadъювантного лечения при Т4 опухолях с целью профилактики перитонеального канцероматоза. В любом случае перспективы применения этого метода требуют дальнейших исследований.

*Конфликт интересов между авторами отсутствует. Работа выполнена в рамках темы государственного задания, № госрегистрации АААА-А18-118112890037-9.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sadeghi B., Arvieux C., Glehen O. et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-363. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(2000115)88:2.
2. Seshadri R.A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1114-1130. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1114.
3. Yang X.J., Huang C.Q., Suo T. et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1575-1581. doi: 10.1007/s13277-012-0571-4.
4. Yonemura Y., Elnemr A., Endou Y. et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2010; 2 :85-97. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.85.
5. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic cancer therapy for peritoneal recurrence of gastric by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer*. 1988;61:232-237. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2.
6. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N. Intraperitoneal thermotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer — final results of a randomised controlled study. *Cancer*. 1994; 73:2048-2052. doi: 10.1002/1097-0142(19940415).
7. Fujimura T., Yonemura Y., Muraoka K. et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg*. 1994;18:150-155. doi: 10.1007/BF00348209.
8. Ikeguchi M., Kondou A., Oka A. et al. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg*. 1995;161: 581-586. doi: 10.4236/jct.2013.41A014.
9. Fujimoto S., Takahashi M., Mutou T. et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 1999; 85:529-534. doi: 10.4236/jct.2013.49A1002.
10. Hirose K., Katayama K., Iida A. et al. Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology*. 1999;57:106-114. doi: 10.1159/000012016.
11. Yonemura Y., De Aretxabala X., Fujimura T. et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomised controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1776-1782. doi: 10.4236/jct.2013.49A1002.
12. Kim J.Y., Bae H.S. A controlled clinical study of serosal-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemoperfusion (IHCP). *Gastric Cancer*. 2001;4:27-33. doi: 10.1007/s101200100013.

13. Kireeva G.S., Belyaeva O.A., Senchik K.Yu. et al. Ascitic ovarian cancer is an adequate preclinical model of carcinomatosis to study intraperitoneal chemoperfusion treatment. *Siberian journal of oncology*. 2019;18(1):71-78. doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-1-71-78.

Поступила в редакцию 22.04.2020 г.

*A.A.Zakharenko, M.A. Beliaev, S.F. Bagnenko,  
I.V. Vervekin, G.U. Iukina, N.V. Tamazian,  
A.D. Novikova, I.A. Paltyshev*

### **Comparative analysis of regional chemotherapy methods on an experimental rat model with peritoneal carcinomatosis**

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
St. Petersburg

Peritoneal carcinomatosis is a variant of implantation metastasis of tumors sprouting the serous membrane of an organ. At the moment, the most effective treatment for this disease is regional chemotherapy. Systemic chemotherapy is not effective enough. The standard for the treatment of peritoneal carcinomatosis was cytoreductive interventions followed by open or closed hypertermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) or pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC).

Purpose of the study: in an animal experiment to compare the efficacy and safety of regional chemotherapy methods HIPEC and PIPAC

Materials and methods: the study was conducted on 44 rats of Wistar females. To simulate carcinomatosis, a strain of ascites ovarian tumor (OA) from the Russian Oncology Cancer Research Center N.N. Petrova. was used. The safety of the technique was evaluated clinically and based on laboratory blood tests. Efficiency — based on mass spectrometry, pathomorphological data and in assessing the life expectancy of animals.

Results: the conducted methods HIPEC (open, closed) and PIPAC have shown their safety in experiments on laboratory animals. The closed HIPEC technique is most effective. The analysis of the incidence of postoperative complications demonstrated a greater aggressiveness of open and closed techniques compared to the more “sparing” PIPAC method.

Conclusions: the experiment showed comparable safety of all animals tested. Due to the peculiarities of the technique, the PIPAC method can be used as an option for multi-stage treatment in cases where CPC and HIPEC are not possible due to a high index of peritoneal carcinomatosis, and as a neoadjuvant treatment to prevent peritoneal carcinomatosis. In any case, the prospects for using this method require further research.

Key words: PIPAC, HIPEC, peritoneal carcinomatosis, regional chemotherapy, aerosol chemotherapy