

*Г.С. Киреева¹, В.Г. Беспалов¹, О.А. Беляева¹, К.Ю. Сенчик¹, А.Н. Стуков¹, М.А. Майдин¹,
А.Л. Семёнов¹, В.В. Алексеев², Г.И. Гафтон¹, К.Д. Гусейнов¹, А.М. Беляев¹*

Сравнительный анализ миелотоксичности диоксадэа при внутрибрюшинном введении и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии на модели рака яичника у крыс

¹ ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

² ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург

Проведено сравнительное изучение миелотоксичности отечественного противоопухолевого препарата диоксадэт при внутрибрюшинном (в/б) введении и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) на модели рака яичника у крыс. Исследование проведено на 21 крысе самке Вистар с перевиваемой в/б асцитной опухолью яичника. Через 48 часов после перевивки крыс рандомизировали на 3 группы: I — контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора (n=7); II — в/б введение диоксадэа, 1,5 мг/кг массы тела (n=7); III — ГИПХ с диоксадэтом, 15 мг/кг массы тела (n=7). При в/б введении диоксадэт вызывал выраженную и продолжительную лейкопению, тогда как после ГИПХ с препаратом в дозе, в 10 раз превышающей дозу для в/б введения, уровень лейкоцитов не опускался ниже соответствующих значений в контрольной группе животных. Как в/б введение препарата, так и ГИПХ достоверно не влияли на изменение числа эритроцитов, а тромбоцитопения отмечалась в обеих группах крыс только на следующий день после введения диоксадэа с последующим восстановлением числа тромбоцитов до соответствующих значений в контрольной группе животных. По сравнению с в/б введением ГИПХ с диоксадэтом ассоциирована со значительно меньшей миелотоксичностью.

Ключевые слова: интраперитонеальная химиотерапия, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, опухоль яичника, миелотоксичность, диоксадэт

Результаты лечения пациенток с распространенным раком яичника остаются неутешительными: стандартная схема лечения, включающая циторедуктивную операцию с последующей системной химиотерапией обеспечивает 6-летнюю выживаемость всего на уровне 18% [8]. Одним

из перспективных способов улучшения результатов лечения таких пациенток является интраперитонеальная химиотерапия. Фармакокинетические преимущества интраперитонеальной химиотерапии обеспечивает наличие перитонеально-плазменного барьера, который позволяет поддерживать положительный градиент химиотерапевтического агента в брюшной полости, тем самым усиливая его местную противоопухолевую активность и снижая системную токсичность [16].

По результатам трех крупных рандомизированных исследований (GOG 104, GOG 114, GOG 172), в/б введение химиопрепаратов в дополнение к системной химиотерапии увеличивало медиану продолжительности жизни пациенток с распространенным раком яичников до 49–66 мес. по сравнению с 41–52 мес. у женщин, которым цитостатики вводились только внутривенно [9, 13, 10]. Полноценно оценить влияние в/б введения препаратов на токсичность проводимого лечения затруднительно из-за несоответствий режимов химиотерапии в контрольных и экспериментальных группах проводившихся клинических исследований. Однако, было показано, что в группах пациенток, получавших интраперитонеальную химиотерапию, частота развития таких осложнений III–IV степени как лейкопения, тромбоцитопения [9, 13, 10] и нейтропения [9, 13] была достоверно выше по сравнению с больными, получавшими системную химиотерапию.

Гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) — высокотехнологичный вариант интраперитонеальной химиотерапии, который в сочетании с циторедуктивной операцией продемонстрировал высокую эффективность у пациенток с распространенным и рецидивирующим раком яичников, позволяя достичь общей 5-летней выживаемости до 60% [11]. Одним из преимуществ ГИПХ является возможность использования более высоких доз цитостатика по сравнению с в/б введением препаратов через ка-

тетер, что приводит к созданию более высокой концентрации препарата в опухоли [1]. Одновременно с этим техника выполнения ГИПХ, заключающаяся не в инъекционном введении, а в циркуляции раствора цитостатика в брюшной полости в течение ограниченного периода времени (от 30 минут до 2-х часов), обеспечивает потенциально меньшее всасывание химиопрепарата из брюшной полости, а, значит, может снижать системную токсичность проводимого лечения даже по сравнению с в/б химиотерапией через катетер [12].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова был разработан отечественный противоопухолевый препарат из группы алкилирующих цитостатиков — этилениминов — диоксадэт, который был разрешен для медицинского применения [7]. Преимущество применения диоксадэта для интраперитонеальной химиотерапии и интраперитонеальной химиоперфузии в частности, связано с тем, что он обладает выраженным контактным противоопухолевым действием, а его местное и системное токсическое действие значительно менее выражено, чем у препаратов платины, являющихся «золотым стандартом» в лечении рака яичника. Однако, как в доклинических, так и в клинических исследованиях было продемонстрировано, что основным дозопредельным побочным эффектом диоксадэта является миелотоксичность [5].

Цель исследования: провести сравнительное изучение миелотоксичности диоксадэта при в/б введении и ГИПХ на модели перитонеального карциноматоза у крыс с перевиваемой опухолью яичника.

Материалы и методы

Исследование проведено на 21 крысе самке Вистар с массой тела 220–270 г полученных (разводка питомника «Рапполово» РАМН). Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали полнорационный брикетированный комбикорм (рецепт ПК-120) производства компании «Лабораторкорм» (Москва) и водопроводную питьевую воду без ограничений. Использован штамм опухоли яичника (ОЯ), созданный перевивкой ОЯ от крысы, подвергшейся трансплацентарному воздействию 7,12-диметилбенз(а) антрацена [6]. Штамм ОЯ был получен из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Перевозка и хранение штамма ОЯ осуществлялись в жидком азоте. Перфузии осуществляли в операционной виварии.

Экспериментальная установка для перфузий состояла из оборудования производства Центрального научно-исследовательского и опытно-конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Россия): мехатронного перфузионного насоса «Марс»; бани термостатирующей прецизионной LOIP LB-200; универсального кибернетического комплекса регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец». Также были использованы грелка (Microlife FH 80, размер 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), катетеры (КД Медикал ГмбХ Хоспитал Про-

дакте Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 В/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, Ethicon, США). Использованы лекарственные препараты: тиопентал натрия (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия), кетопрофен (фламакс, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), цефтриаксон (Медокнеми Лтд., Кипр), гемобаланс (Nature Vet, Австралия), диоксадэт. Диоксадэт в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Россия) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата.

После предварительного пассажа ОЯ 4 крысам на 7-й день после в/б перевивки ОЯ от одной крысы брались асцит и перевивался здоровым крысам в/б по 0,5 мл асцитной жидкости, разведенной физиологическим раствором и содержащей 1×10^7 клеток. Подсчет опухолевых клеток проводили в камере Горяева. День перевивки был принят за нулевой. После перевивки крыс рандомизировали на 3 группы: I — контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора (n=7); II — в/б введение диоксадэта, 1,5 мг/кг массы тела (n=7); III — ГИПХ с диоксадэтом, 15 мг/кг массы тела (n=7). Все манипуляции проводились однократно через 48 час. после перевивки ОЯ. ГИПХ проводилась в соответствии с методикой, описанной нами ранее [2].

Для анализа миелотоксичности у животных групп II и III осуществлялся забор крови перед перевивкой ОЯ (0-й день), перед введением диоксадэта (2-ой день), на следующий день после введения препарата (3-й день) и в последующем на 5-й, 7-й и 9-й дни после перевивки ОЯ. У крыс контрольной группы (I) кровь для анализа забирали по графику, аналогичному для крыс групп II и III. Забор крови осуществляли из кончика хвоста: перед заборами хвост подогревали водой температуры 40–45°C, дезинфицировали 70% спиртом, затем кончик хвоста обрезали ножницами и набирали 0,2–0,3 мл крови в пробирки MiniCollect (Greiner BioOne, Австрия), содержащие в качестве антикоагулянта КЗЭДТА. После взятия крови рану обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и 5% спиртовым раствором йода. Для клинического анализа крови животных использовался ветеринарный автоматизированный гематологический анализатор BC-2800Vet (Mindray, Китай).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета статистических программ — SPSS Statistics 17.0, GraphPad Prism 6. Определялись основные статистические характеристики: среднее, ошибка среднего. Достоверность различий рассчитывалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

По полученным данным, наиболее серьезные изменения в показателях периферической крови были связаны с изменением числа лейкоцитов. Начиная со второго дня после перевивки, по мере роста опухоли у крыс контрольной группы (группа I) регистрировался стойкий рост числа лейкоцитов (табл. 1.). Имеются сведения, что лейкоцитоз — это одно из наиболее частых системных изменений, наблюдаемых у пациентов со злокачественными новообразованиями, которое, как правило, говорит о распространенности опухолевого процесса и, следовательно, связано с плохим прогнозом [14]. Так, количество лейкоцитов является важным прогностическим

фактором выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого [15].

В группе крыс, которые получали диоксадэт инъекционно в/б (группа II) начиная со второго дня после перевивки ОЯ (день введения препарата), отмечалось достоверное снижение числа лейкоцитов по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе, достигавшее своего пика ($16,8\% \pm 2,9$, $p=0,015$) к пятому дню после перевивки опухоли (табл.1, рис.1А). Далее число лейкоцитов медленно восстанавливалось, но к концу эксперимента (девятый день после перевивки ОЯ) все же было достоверно ниже соответствующих значений в контрольной группе ($54,8\% \pm 10,2$, $p=0,013$) (табл.1, рис. 1А).

В группе крыс, у которых проводилась ГИПХ с диоксадэтом (группа III), число лейкоцитов на протяжении всего времени наблюдения не опускалось ниже соответствующих значений в контрольной группе и было достоверно выше, чем количество лейкоцитов у крыс, получавших диоксадэт в/б (группа II) (табл., рис. 1А).

Как при в/б, так и при введении в виде ГИПХ, диоксадэт достоверно не влиял на функцию эритроцитарного ростка костного мозга, и количество эритроцитов у крыс групп II и III оставалось близким к соответствующим значениям в контрольной группе на протяжении всего эксперимента (табл.1, рис. 1Б).

На фоне действия диоксадэта на следующий день после введения препарата (третий день после перевивки ОЯ) у крыс групп II и III развивалась острая тромбоцитопения относительно крыс группы I: в группе II количество тромбоцитов составило $30\% \pm 4$ ($p=0,03$), в группе III — $79,7\% \pm 12,3$ ($p=0,04$) (табл., рис. 1В). Однако, уже на пятый день после перевивки ОЯ уровень тромбоцитов в обеих группах восстанавливался до его уровня в контрольной группе, причем, у крыс группы III этот скачок был более резким, чем у животных группы II при отсутствии статистически значимой разницы в значениях (рис. 1В).

Полученные экспериментальные результаты позволяют предположить значительно меньшую миелотоксичность интраперитонеальной химиотерапии (и химиоперфузии, в частности) по сравнению со стандартным системным введением химиопрепаратов. В проводимых клинических исследованиях диоксадэта у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций при внутривенном и в/б введении основным фактором, ограничивающим применение препарата, являлась миелодепрессия в виде лейкопении (41,4% — I и II степени, 8,4% — III степени, 0,8% — IV степени), а также — тромбоцитопения (7,1% — I–II и 3,8% — III степени) с продолжительностью до 1 нед., случаев анемии отмечено не было [5].

В нашем экспериментальном исследовании в/б введение и ГИПХ с диоксадэтом также значимо не влияло на изменение числа эритроцитов, а количество тромбоцитов, которое достоверно снизилось на следующий за введением препарата день, полностью восстановилось через два дня после этого.

Особого внимания заслуживает влияние диоксадэта на изменение числа лейкоцитов: при ГИПХ препарат вводился в дозе, которая в 10 раз превышает дозу для в/б введения. Несмотря на это, количество лейкоцитов после химиоперфузии с диоксадэтом, начиная с третьего дня после перевивки ОЯ и до конца эксперимента, было достоверно выше соответствующих значений в группе крыс, получавших диоксадэт в/б, и не опускалось ниже значений в контрольной группе животных с ОЯ, не получавших лечения. В свою очередь, в/б введение препарата приводило к развитию выраженной лейкопении, и к концу эксперимента число лейкоцитов у крыс данной группы составляло чуть больше 50% по сравнению с контрольной группой.

На аналогичной модели распространенного рака яичника у крыс нами ранее было показано, что комбинация ГИПХ с диоксадэтом — значительно более эффективный режим лечения по сравнению с в/б введением препарата [3, 4]. Так, медиана продолжительности жизни крыс с ОЯ, у которых выполнялась ГИПХ с диоксадэтом, составила 49 дней (95% доверительный интервал 28–70) против 28 дней в группе животных, которым диоксадэт вводили в/б (95% доверительный интервал 16–36; $p=0,02$). Эти данные вместе с результатами, полученными в настоящем исследовании, позволяют говорить о ГИПХ не только как о более эффективном, но и менее токсичном варианте интраперитонеальной химиотерапии.

Заключение

Внутрибрюшинное введение диоксадэта сопровождалось развитием выраженной и долгосрочной лейкопении у крыс с перевиваемой опухолью яичника, тогда как ГИПХ с препаратом в дозе, в 10 раз выше, чем для внутрибрюшинного введения, не оказывала значимого влияния на изменение числа лейкоцитов. Как при внутрибрюшинном введении, так и при ГИПХ диоксадэт не оказывал значимого токсического эффекта на эритроцитарный росток костного мозга. В группе крыс, получавших диоксадэт внутрибрюшинно, на следующий день после введения препарата отмечалась более выраженная тромбоцитопения, чем в группе, в которой выполнялась ГИПХ, но в обеих группах наблюдалось быстрое восстановление числа тромбоцитов к третьему дню после проведенного лечения. Результаты данно-

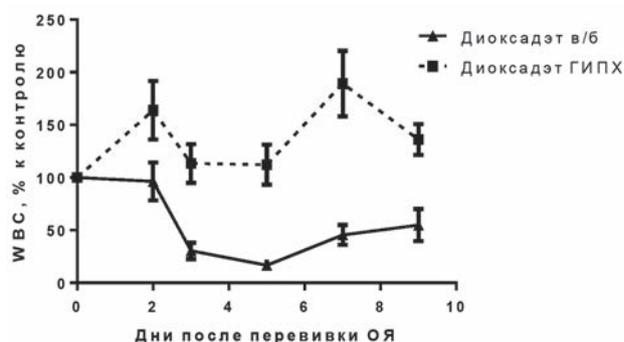
го исследования, а также полученные ранее данные о выживаемости крыс с аналогичной опухолью яичника, у которых проводилась ГИПХ, позволяют рассматривать ГИПХ как наиболее эффективный и безопасный с точки зрения миелотоксичности вариант интраперитонеальной химиотерапии рака яичников.

Таблица 1.

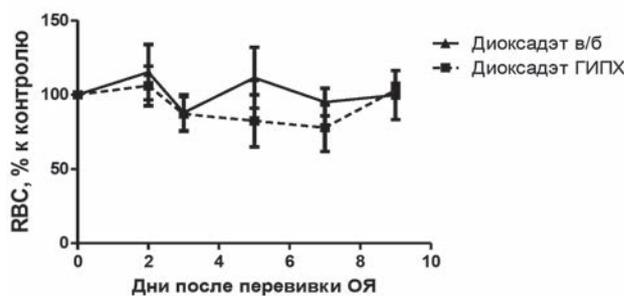
Изменения показателей клинического анализа крови (среднее ± ошибка среднего) у крыс с опухолью яичника после внутрибрюшинного введения диоксидата и ГИПХ с диоксидатом

Группы крыс	Дни после перевивки ОЯ	WBC × 109/L	RBC × 1012/L	PLT × 109/L
I. Контроль	0	10,1 ± 2,0	8,0 ± 0,6	826,5 ± 174,5
	2	7,2 ± 1,5	7,0 ± 1,1	567,1 ± 166,6
	3	10,2 ± 2,2	7,7 ± 0,3	1104,3 ± 317,0
	5	12,3 ± 2,4	8,7 ± 1,5	328 ± 58,4
	7	11,2 ± 1,7	7,7 ± 1,3	764,0 ± 231,3
	9	14,9 ± 2,4	6,9 ± 0,9	732,5 ± 205,2
II. Диоксидат в/б	0	9,6 ± 1,7	7,9 ± 0,9	1001,3 ± 372,2
	2	5,6 ± 1,0	6,9 ± 1,3	360,0 ± 71,7
	3	2,8 ± 0,4*	6,7 ± 1,6	273,3 ± 55,4*
	5	2,1 ± 0,4*	8,7 ± 1,0	519,1 ± 162,3
	7	4,2 ± 0,9*	7,2 ± 0,7	476,9 ± 183,1
	9	7,8 ± 1,8*	6,4 ± 0,9	514,7 ± 188,7
III. Диоксидат ГИПХ	0	12,0 ± 1,9	7,6 ± 0,3	819,3 ± 155,0
	2	10,1 ± 1,6#	7,2 ± 0,6	494,0 ± 176,0
	3	10,3 ± 1,6#	6,7 ± 1,0	697,3 ± 120,6*
	5	13,0 ± 2,0#	6,7 ± 0,3	704,3 ± 111,1
	7	17,8 ± 4,5*#	5,9 ± 0,4	716,4 ± 183,3
	9	24,8 ± 8,9*#	6,8 ± 0,5	572,2 ± 183,7

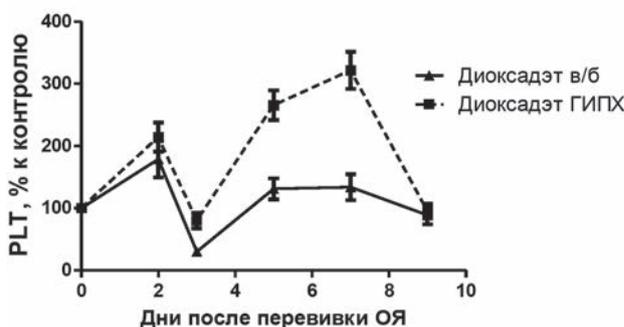
WBC — лейкоциты; RBC — эритроциты; PLT — тромбоциты
 Разница статистически значима по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$):
 * — по сравнению с группой I (крысы с ОЯ, не получавшие лечения);
 # — по сравнению со группой II (в/б введение диоксидата).
 День 2 — день введения диоксидата в/б (группа II) или в виде ГИПХ (группа III)



А



Б



В

Рис. 1 Влияние внутрибрюшинного и химиоперфузионного введения диоксидата на изменение количества лейкоцитов (А), эритроцитов (Б) и тромбоцитов (В). Результаты представлены в виде средних значений (в % от соответствующих значений в контрольной группе)

Благодарности

Работа проведена при финансовой поддержке Гранта Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере «УМНИК», Соглашение 141 ГУ/2013 и стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, на 2012–2014 годы «Разработка инновационного противоопухолевого лекарственного препарата для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшины».

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. — СПб.: ЭЛБИ — СПб, 2007. — 254 с.
2. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю. и др. Экспериментальная технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичника // Вопр. онкол. — 2014. — Т. 60, № 1. — С. 71–78.
3. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Киреева Г.С. и др. Противоопухолевое действие диоксидата в интраперитонеальном химиоперфузионном лечении распространенного рака яичника в эксперименте // Вопр. онкол. — 2014. — Т. 60, № 2. — С. 76–80.
4. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Киреева Г.С. и др. Интраперитонеальное химиоперфузионное лечение диссеминированного рака яичника диоксидатом в срав-

- нении с цисплатином в эксперименте // Сиб. онкол. журнал. — 2014. — Т. 62, № 2. — С. 14-18.
5. Гершанович М.Л., Филов В.А., Котова Д.Г. и др. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата диоксадэт по II фазе // Вопр. онкол. — 1998. — Т. 44, № 2. — С. 216-220
 6. Погосянц Е.Е., Пригожина Е.Л., Еголина Н.А. Перевиваемая асцитная опухоль яичника крысы (штамм ОЯ) // Вопр. онкол. — 1962 — Т. 8, № 11. — С. 29-36.
 7. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства. — СПб.: НИКА. — 2011. — 656 с.
 8. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). — СПб.: Изд-во Н-Л. — 2012. — 68 с.
 9. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1950-1955
 10. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 34-43.
 11. Deraco M., Baratti D., Laterza B. et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer // Eur. J. Surg. Oncol. — 2011. — Vol. 37, №1. — P. 4-9
 12. Gonzalez-Moreno S., Gonzalez-Bayn L.A., Ortega-Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique // World J. Gastrointest. Oncol. — 2010. — Vol. 2, № 2. — P. 68-75
 13. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 1001-1007
 14. Ruka W., Rutkowski P., Kaminska J. et al. Alterations of routine blood tests in adult patients with soft tissue sarcomas: Relationships to cytokine serum levels and prognostic significance // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 1423-32.
 15. Tibaldi C., Vasile E., Bernardini I. et al. Baseline elevated leukocyte count in peripheral blood is associated with poor survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: a prognostic model // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 134. — P. 1143-1149.
 16. Yue Z., Nader H., Cherif B. et al. Assessment of clinical benefit and quality of life in patients undergoing cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for management of peritoneal metastases // J. Gastrointest. Oncol. — 2013. — Vol. 4, № 1. — P. 62-71

Поступила в редакцию 07.10. 2014 г.

*G.S.Kireeva¹, V.G.Bespalov¹, O.A.Belyaeva¹,
K.Yu.Senchik¹, A.N.Stukov¹, M.A.Maidin¹,
A.L.Semenov¹, V.V.Alexeev², G.I.Gafton¹, K.D.Guseinov¹,
A.M.Belyaev¹*

Comparative analysis of myelotoxicity of dioxadet in intraperitoneal administration and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion on the model of ovarian cancer in rats

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²S.M.Kirov Military Medical Academy
St. Petersburg

A comparative study of myelotoxicity of the native antitumor drug called dioxadet administered intraperitoneally (i.p.) and during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in a rat model of ovarian cancer was carried out. 21 female Wistar rats with transplanted ovarian cancer were used. In 48 hours after i.p. inoculation of ovarian cancer all rats were randomized into 3 groups: I – control, i.p. administration of 0.5 ml of saline (n=7); II – single i.p. administration of dioxadet, 1.5 mg/kg of body weight (n=7); III – HIPEC with dioxadet, 15 mg/kg of body weight (n=7). I.p. administration of dioxadet caused severe prolonged leucopenia. After HIPEC with dioxadet at a dose 10 times higher compared to i.p. administration white blood cell count didn't fall below the corresponding values in the control group. Both single i.p. injection and HIPEC with dioxadet didn't significantly affect the change in the number of red blood cells. Trombocytopenia was registered the day after dioxadet administration in groups II and III with the rapid recovery of the platelet count to the corresponding values in the control group. As a result HIPEC with dioxadet was associated with much less myelotoxicity compared to i.p. administration of the drug.

Key words: intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, ovarian cancer, myelotoxicity, dioxadet