

*Г.С. Киреева, В.Г. Беспалов, О.А. Беляева, К.Ю. Сенчик, А.Н. Стуков, М.А. Майдин,  
А.Л. Семенов, Г.И. Гафтон, К.Д. Гусейнов, А.М. Беляев*

## **Открытая техника гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии повышает эффективность лечения перитонеального канцероматоза у крыс с асцитной опухолью яичника**

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В эксперименте на крысах с перевиваемой внутрибрюшинно асцитной опухолью яичников впервые проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности закрытой и открытой техник выполнения гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ). Для открытой техники ГИПХ использовались оригинальное устройство и техника его установки в брюшную полость, разработанные авторами. Все животные после перевивки опухоли рандомизировались на 4 группы: 1 — контроль, внутрибрюшинное введение 0,5 мл физиологического раствора (n=19); 2 — ГИПХ с цисплатином по закрытой методике, 20 мг/кг (n=15); 3 — ГИПХ с цисплатином по открытой методике, 16 мг/кг (n=16); 4 — ГИПХ с митомицином С по открытой методике, 20 мг/м<sup>2</sup> (n=10). На этапе отработки методики открытой ГИПХ было установлено, что она требует снижения дозы цисплатина с 2-х до 16 мг/кг по сравнению с закрытой методикой. Не было выявлено достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений между группами. Согласно результатам оценки изменения послеоперационной массы тела животных открытые химиоперфузии переносились ими хуже. Медиана продолжительности жизни крыс в группе 3 составила 53 дня, что было достоверно выше значения соответствующего показателя в группе 2-25 дней (p=0,044). Открытая ГИПХ с митомицином С оказалась менее эффективна, чем открытая ГИПХ с цисплатином, и сопоставима по эффективности с закрытой ГИПХ с цисплатином, однако это является предварительным результатом, поскольку в данную группу необходимо набрать больше животных. Открытая ГИПХ с цисплатином по предложенной схеме выглядит более перспективной методикой, чем закрытая химиоперфузия, с точки зрения улучшения результатов лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом.

**Ключевые слова:** опухоль яичников, гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ), открытая техника химио-

перфузии, закрытая техника химиоперфузии, цисплатин, митомицин С

За последние 10–15 лет комбинация циторедуктивной операции с гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией (ГИПХ) из новой и недостаточно изученной технологии локального лечения перитонеального канцероматоза выросла в стандарт лечения (в США, Франции, Нидерландах, Греции, Испании) целого ряда злокачественных новообразований, таких как перитонеальная мезотелиома, перитонеальные метастазы эпителиальных опухолей аппендикса и колоректального рака. Обнадеживающие результаты данная комбинация демонстрирует у пациентов с местно-распространенными формами рака яичников и желудка, но для решения вопроса о рутинном использовании ГИПХ при данных опухолях необходимо дождаться результатов крупных рандомизированных исследований (NCT00426257, NCT01376752, NCT02124421) [3]. На сегодняшний день хорошо известно, что одним из основных факторов, определяющих долгосрочную выживаемость пациентов после циторедуктивной операции и ГИПХ, является полнота циторедукции [9, 14]. Однако, кроме этого, существует целый ряд факторов, связанных непосредственно с самой процедурой ГИПХ, которые также определяют безопасность и эффективность проводимого лечения. Одним из таких факторов, споры о котором продолжаются до сих пор, является техника выполнения ГИПХ. Изначально появились и использовались две техники — закрытая, при которой после циторедуктивной операции лапаротомная рана наглухо зашивается, и открытая, при которой края лапаротомной раны фиксируются на специальном держателе, формируя открытый резервуар с возможностью ручного перемешивания перфузата в брюшной полости. Позже в литературе появились описания смешанной техники выполнения ГИПХ, представляющей собой промежуточный вариант между открытой и закрытой методиками. Каждая из этих техник имеет свои преимущества и ограничения, но на сегодняшний день не проведено ни одного сравнительно-

го исследования безопасности и эффективности различных техник ГИПХ не только у пациентов, но даже в экспериментальных исследованиях на моделях опухолей у животных. При этом от выбора техники операции зависит характер распределения тепла и перфузата по брюшной полости во время химиоперфузии, что, в конечном счете, определяет, окажут ли гипертермия и противоопухолевый препарат необходимое воздействие на опухолевые очаги, оставшиеся в брюшной полости после циторедукции.

В данном исследовании авторы сравнили безопасность и эффективность ГИПХ, выполняемой по закрытой и оригинальной открытой методике, на модели перитонеального канцероматоза при раке яичников у крыс.

### Материалы и методы

Исследование проведено на 60 крысах самках Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская обл.), массой 210–280 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали полнорационный брикетированный комбикорм (рецепт ПК-120) производства компании «Лабораторкорм» (Москва), и водопроводную питьевую воду без ограничений. Обслуживание и уход за всеми экспериментальными животными были выполнены в соответствии с принципами, изложенными в Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и были утверждены локальной этической комиссией НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм опухоли яичника (ОЯ), полученный в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Поддержание штамма ОЯ и перевивка опухоли животным осуществлялись в соответствии с методиками, описанными в наших предыдущих работах [1]. Все животные после перевивки опухоли рандомизировались на 4 группы: 1 — контроль, внутрибрюшинное введение 0,5 мл физиологического раствора (n=19); 2 — ГИПХ с цисплатином по закрытой методике, 20 мг/кг (n=15); 3 — ГИПХ с цисплатином по открытой методике, 16 мг/кг (n=16); 4 — ГИПХ с митомицином С по открытой методике, 20 мг/м<sup>2</sup> (n=10). Для пересчета дозы митомицина С из мг/м<sup>2</sup> в мг/кг рассчитывали площадь тела каждого животного по формуле [11]:

$$S = 9,83 \times M^{0,66},$$

где S — площадь тела животного, см<sup>2</sup>; M — масса тела животного, г.

Все манипуляции выполнялись однократно через 48 часов после перевивки ОЯ. Этого времени было достаточно для формирования в брюшной полости микроскопических опухолевых узлов [1], т.е. моделировалось состояние после оптимальной циторедукции, когда размер остаточных опухолевых узлов не превышает 2,5 мм.

Для химиоперфузии использовалась оригинальная техническая установка, включающая следующее оборудование: центробежный перфузионный насос, универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец» (оба — ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург), термостатирующее устройство (LOIP, Санкт-Петербург), комплект перфузионных магистралей (Maquet, Германия). Закрытая методика ГИПХ описывалась ранее [2]. Коротко: у животного под общей анестезией делается два разреза через кожу и брюшную стенку: один (6–8

мм) — в области правого подреберья, куда помещается катетер для притока перфузата и термометр, а второй (8–10 мм) — в левой подвздошной области, куда помещается катетер для оттока перфузата. Катетеры и термометр фиксируются в брюшной полости, после чего катетеры подсоединяются к замкнутому перфузионному контуру. Разработанная нами методика открытой химиоперфузии будет описана ниже. В протоколе операции регистрировались ректальная температура крыс, температура в брюшной полости, частота дыхания и сердечных сокращений, интра- и послеоперационные осложнения, масса тела крыс в течение 14 дней после операции. День перевивки был принят за нулевой. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость. Крысы, прожившие 90 дней и более без признаков опухолевого процесса, считались излеченными [4]. Вторичные конечные точки — это осложнения химиоперфузионного лечения, сроки восстановления массы тела животных после операции, характер прогрессии опухолевого процесса (в пределах брюшной полости и/или с распространением в грудную полость).

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 17.0. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, непараметрического критерия U (Манна-Уитни); построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера, анализ кривых выживаемости — по тесту Мантела-Кокса (Log-rank test). Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Остальные результаты статистически обрабатывали с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

### Результаты

Технология открытой химиоперфузии заключается в следующем. У животного выполняется срединная лапаротомия, длина разреза — 2,2–2,5 см (рис. 1). В место разреза устанавливается специальный эспандер, который герметично подшивается к краям лапаротомной раны. По бокам от места установки эспандера делается 2 разреза через кожу и брюшную стенку, через которые в брюшной полости устанавливаются дренажи для притока перфузата. Дренажи располагаются по боковым флангам живота по направлению в поддиафрагмальное пространство. Отток перфузата осуществлялся через дренаж, подсоединенный к эспандеру. Также к эспандеру крепится специальный держатель, который устанавливается в такое положение, что эспандер поднимается и фиксируется на высоте 1,5–2,0 см от тела животного (рис. 2). Таким образом, во время перфузии в брюшной полости создается небольшой столб жидкости, что позволяет перфузату равномерно распределяться по всей полости, избегая повышенного внутрибрюшного давления.

Длительность перфузии была такая же, как и при закрытой методике — 45 минут. Для перфузии использовался коллоидный раствор на основе 4% модифицированного (сукцинилированного) желатина (Гелофузин) объемом 250 мл.

По окончании перфузии проводилась промывка брюшной полости 20 мл раствора Гелофузина.

Как закрытые, так и открытые ГИПХ хорошо переносятся животными. На протяжении закрытых химиоперфузий частота сердечных сокращений и дыхания составляли  $335 \pm 28$  уд./мин. и  $106 \pm 7$  дых./мин. соответственно, во время открытых химиоперфузий —  $342 \pm 34$  уд./мин. и  $98 \pm 6$  дых./мин. соответственно. При этом данные показатели значимо не отличались от нормальных значений для крыс: частота сердечных сокращений — 370–580 уд./мин. и частота дыхания — 70–110 дых./мин. Интраоперационных осложнений во всех трех группах, где выполнялись химиоперфузии, отмечено не было.

Первые открытые химиоперфузии по отработанной методике выполнялись нами с цисплатином в той же дозе, что и закрытые — 20 мг/кг. Однако при использовании данной дозы первые 3 крысы погибли на 3–5 сутки после операции, и на вскрытии отмечались признаки токсичности проводимого лечения, такие как геморрагический энтероколит, гипоплазия селезенки. В связи с этим, доза цисплатина для открытой ГИПХ была снижена до 16 мг/кг, что являлось максимально переносимой дозой для данной методики.

От послеоперационных осложнений погибли 5 животных. Одна крыса погибла от перитонита на шестой день после операции (группа 2), две крысы погибли от пневмонии на четвертый и пятый послеоперационный дни (группы 2 и 3 соответственно), одна крыса погибла от эвентерации кишечника из-за расхождения послеоперационных швов на второй послеоперационный день (группа 4), и еще одно животное погибло по неизвестной причине (группа 4) — на вскрытии не было обнаружено патологических изменений внутренних органов и тканей. Указанные животные не учитывались при анализе выживаемости после химиоперфузий.

Динамика изменения относительной массы тела животных, как одного из показателей токсичности проводимого лечения, представлена на рис. 3.

После закрытой ГИПХ с цисплатином относительная масса тела крыс снижалась до  $89 \pm 4\%$  на третий послеоперационный день, а полное восстановление массы тела до первоначальных значений произошло на девятый день после перфузии. В группах с открытой ГИПХ, как с цисплатином, так и с митомицином С, снижение относительной массы тела крыс было более выраженным, и процесс ее восстановления до 100% был более продолжительным по сравнению с закрытой химиоперфузией. Минимальные значения относительной массы тела животных были зарегистрированы на шестой послеопера-

ционный день —  $87 \pm 4\%$  для открытой ГИПХ с цисплатином и  $90 \pm 3\%$  для открытой ГИПХ с митомицином С. В свою очередь, восстановление относительной массы тела до 100% у крыс в группах 3 и 4 произошло к 14 послеоперационному дню.

Результаты выживаемости крыс в исследуемых группах обобщены в таблице 1.

Согласно полученным данным открытая ГИПХ с цисплатином была достоверно более эффективна, чем закрытая ГИПХ с этим препаратом, даже несмотря на снижение дозы с 20 до 16 мг/кг. Более того, в группе 3 две крысы оставались живы после 90 дня от момента перевивки опухоли яичника без признаков опухолевого процесса, что может рассматриваться, как полное излечение животных (рис. 4).

Причиной гибели крыс в исследуемых группах после проведенного лечения было распространение опухолевого процесса в брюшной и/или в грудной полости. Так, 2/14 (14,2%), 2/14 (14,2%) и 1/8 (12,5%) крыс в группах 2, 3 и 4 соответственно погибли от дыхательной недостаточности на фоне геморрагического гидроторакса и с метастазами в паратрахеальных лимфатических узлах без признаков опухолевого поражения брюшной полости. Кроме того, у 3/14 (21,4%) и 2/14 (14,2%) крыс в группах 2 и 3 соответственно на вскрытии обнаружено распространение опухолевого процесса в брюшной и грудной полостях.

### Обсуждение

Традиционной техникой выполнения ГИПХ считается открытая техника, поскольку именно она была впервые использована и описана [14]. К преимуществам данной техники можно отнести равномерное распределение тепла и перфузата по брюшной полости, возможность визуального и мануального контроля процесса перфузии, возможность менять направления подачи и забора перфузата из брюшной полости, чтобы максимально эффективно воздействовать на пораженные области и обезопасить от перегрева здоровые органы и ткани, поскольку дренажи не жестко фиксированы. Основным недостатком открытой техники ГИПХ долгое время считалось вредное воздействие паров перфузата, содержащего растворенные цитостатики, на персонал операционной [10]. Однако данных, подтверждающих данное опасение, за исключением одного конкретного случая, а именно ГИПХ с мелфаланом, нет. Напротив, все исследования, выполненные за последние 10 лет, продемонстрировали одинаковые результаты: после открытой ГИПХ в операционной не удается обнаружить даже частиц аэрозоля химиопрепаратов [13]. С

**Таблица 1. Результаты выживаемости крыс с опухолью яичника после гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии**

Группа	ГИПХ	Число крыс	Медиана выживаемости, дни	95% ДИ для медианы	p
1	–	19	9	6,9–11,1	
2	закрытая, цисплатин 20 мг/кг	14	25	14,0–36,0	0,002 (1)
3	открытая, цисплатин 16 мг/кг	14	53	34,7–71,3	<0,001 (1) 0,044 (2)
4	открытая, митомицин С 20 мг/м <sup>2</sup>	8	30	18,9–41,1	0,012 (1) 0,595 (2) 0,01(3)

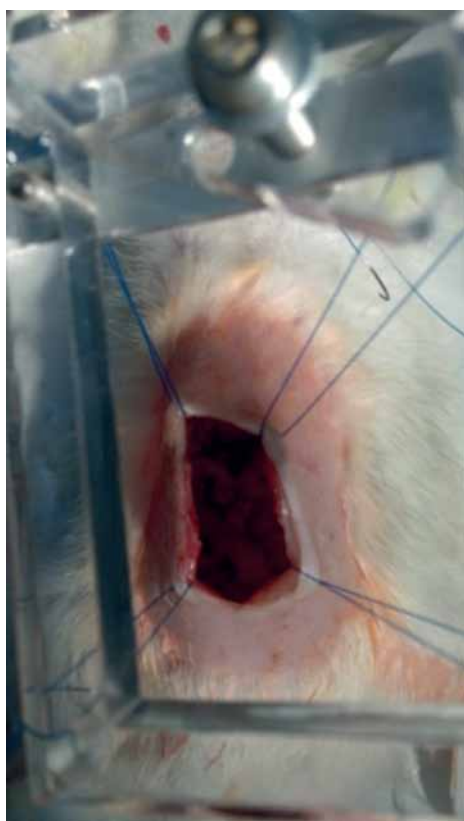


Рис. 1. Срединная лапаротомия у крысы для установки эспандера

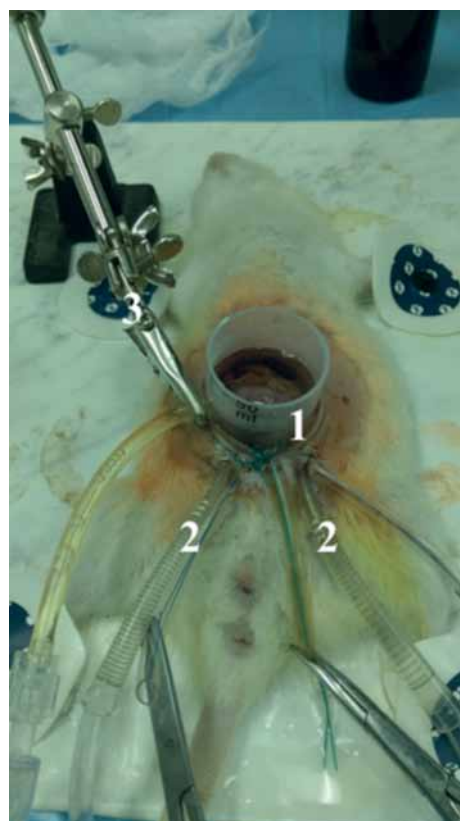


Рис. 2. Открытая гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия у крысы: 1 – эспандер, 2 – дренажи для притока перфузата, 3 – держатель для эспандера

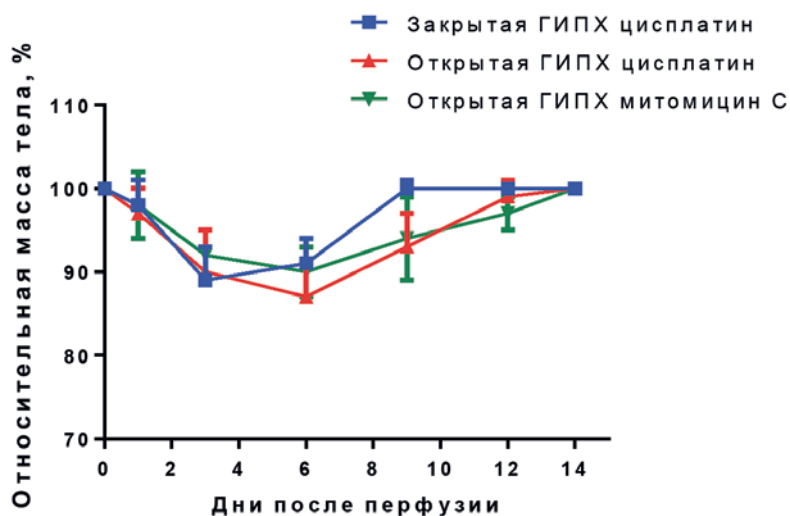


Рис. 3. Динамика изменения относительной массы тела крыс после химиоперфузий в разных режимах

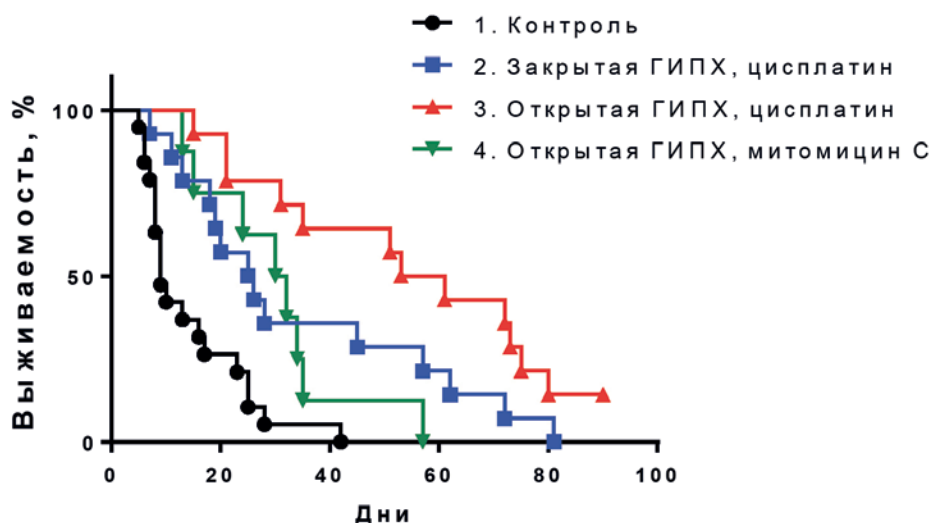


Рис. 4. Кривые выживаемости крыс с опухолью яичника после химиоперфузий в разных режимах

соблюдением существующих рекомендаций по технике безопасности при открытой ГИПХ [5], данная техника является безопасной для персонала операционной. Исключением является ГИПХ с мелфаланом, которую рекомендуется выполнять только закрытым методом. Мелфалан, являясь производным азотистого иприта (ароматическое соединение), при умеренном нагревании может испаряться и распространяться по операционной [15].

Закрытая техника выполнения ГИПХ отличается тем, что в данном случае перед началом перфузии брюшная стенка и кожа герметично зашиваются, что, предположительно, должно снижать потерю тепла во время процедуры. В экспериментальных исследованиях было показано, что закрытая техника ГИПХ способствует проникновению лекарственных препаратов в опухолевые клетки, но при этом не увеличивается глубина проникновения [7]. Также считается, что при закрытой ГИПХ происходит более равномерное распределение тепла, поскольку, в отличие от открытой техники, не происходит снижения температуры в брюшной полости из-за наличия открытого резервуара. В свою очередь, главным недостатком закрытой техники ГИПХ является неравномерность распределения перфузата, когда перфузат может скапливаться в определенных районах брюшной полости, создавая токсическую концентрацию химиопрепарата и высокую гипертермию, тогда как другие регионы брюшной полости перфузат может едва омывать [6]. В какой-то степени с этим можно бороться, применяя ручное перемешивание и «встряхивание» закрытой брюшной полости. В 2000-х гг. Elias с соавт. провели проспективное исследование II фазы, в котором сравнили разные техники выполнения ГИПХ у 32 пациентов. Авторы установили,

что при закрытой технике не удастся достичь равномерного распределения тепла по брюшной полости, и различные вариации открытой техники в этом плане имели значимое преимущество [6]. В 2008 г. Glehen с соавт. собрали экспертную группу по вопросу выбора оптимальной техники выполнения ГИПХ. В итоге, был достигнут консенсус в том, что для решения данного вопроса недостаточно данных, и необходимо провести проспективное рандомизированное исследование [8]. Интересно, что различные аспекты ГИПХ оценивались в экспериментальных исследованиях на животных [12], но ни в одном исследовании не было проведено непосредственного сравнения закрытой и открытой техник химиоперфузии. Причем, сделать это в условиях эксперимента можно намного быстрее, чем в клинической практике, а на основании полученных результатов можно сформулировать некоторые рекомендации для составления дизайна и проведения клинического исследования.

В нашем исследовании мы наглядно продемонстрировали преимущество предложенной нами открытой техники ГИПХ с использованием эспандера перед закрытой техникой ГИПХ с одним и тем же препаратом — цисплатином. Интересно, что открытая техника химиоперфузии потребовала снижения дозы цисплатина с 20 мг/кг до 16 мг/кг по сравнению с закрытой техникой. Нам не удалось найти подобной информации в литературе, вероятно потому, что, во-первых, сравнения двух техник в рамках одного исследования ранее не проводилось, и, во-вторых, дозы препаратов для ГИПХ до сих пор однозначно не установлены и отличаются в разных исследованиях даже при условии схожих категорий пациентов. При этом снижение дозы для открытой техники ГИПХ не только

не снизило выраженность противоопухолевых эффектов, но, напротив, позволило достичь достоверно более высокой выживаемости крыс-опухоленосителей по сравнению с группой животных, где выполнялась закрытая ГИПХ. Частота послеоперационных осложнений не отличалась в этих сравниваемых группах (группы 2 и 3). Также одинаковое количество животных в группах 2 и 3 (14,2%) погибли после проведенного лечения от распространения опухолевого процесса в грудную полость, но без признаков опухолевого поражения брюшной полости. Полученные результаты позволяют предположить, что открытая методика ГИПХ представляется более эффективной, чем закрытая. Кроме того, перед проведением клинического рандомизированного исследования способов выполнения ГИПХ необходимо установить оптимальные дозы препаратов для разных техник, поскольку, как это было установлено в нашем экспериментальном исследовании, они могут отличаться для открытого и закрытого способа химиоперфузии.

Мы также выполняли открытые химиоперфузии с митомицином С, которые по эффективности оказались сопоставимы с закрытой ГИПХ с цисплатином, но проигрывали открытой ГИПХ с цисплатином. Однако, в данной группе мы еще не набрали достаточное количество животных, чтобы сделать выводы об эффективности и безопасности данного режима химиоперфузии.

### Заключение

В ходе экспериментального исследования впервые проведено прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов закрытой и открытой методик внутрибрюшинной химиоперфузии с оригинальным устройством для ее проведения. Показано, что частота послеоперационных осложнений, а также токсичность лечения, которая оценивалась по изменению относительной массы тела после химиоперфузии, достоверно не отличались для закрытой и открытой ГИПХ с цисплатином. При этом, выживаемость крыс с перитонеальным канцероматозом при раке яичника после открытой ГИПХ с цисплатином статистически значимо превышала выживаемость животных в группе, где выполнялись закрытые ГИПХ, несмотря на то, что доза цисплатина для открытой ГИПХ была меньше, чем для закрытой. Открытая ГИПХ с митомицином С была менее эффективна, чем открытая ГИПХ с цисплатином, однако для валидности этого результата необходимо набрать в группу с митомицином больше крыс с открытой ГИПХ. Данное исследование не может рассматри-

ваться как однозначная рекомендация к повсеместному использованию только открытой методики ГИПХ, однако его результаты стоит учитывать при планировании дальнейших доклинических и клинических исследований, посвященных данному вопросу.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Киреева Г.С. и др. Моделирование химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости // БЭБиМ. — 2015. — № 1. — С. 91–95.
2. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю. и др. Химиоперфузионное лечение канцероматоза брюшной полости. — СПб: Т8 Издательские Технологии, 2016. — 145 с.
3. Интернет-ресурс: <https://clinicaltrials.gov/>. Дата обращения: 10.09.2016.
4. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильева А.Н. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
5. Bhatt A., Mittal S., Gopinath K.S. Safety considerations for Health care Workers involved in Cytoreductive Surgery and Perioperative chemotherapy // Indian J. Surg. Oncol. — 2016. — Vol. 7. — P. 249–257.
6. Elias D., Antoun S., Goharin A. et al. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection // Int. J. Surg. Investig. — 2000. — Vol. 1. — P. 431–439.
7. Facy O., Al Samman S., Magnin G. et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study // Ann. Surg. — 2012. — Vol. 256. — P. 1084–1088.
8. Glehen O., Cotte E., Kusamura S. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion // J. Surg. Oncol. — 2008. — Vol. 98. — P. 242–246.
9. Glehen O., Kwiatkowski F., Sugarbaker P.H. et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 3284–3292.
10. Gonzalez-Moreno S., Gonzalez-Bayon L., Ortega-Perez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Methodology and safety considerations // Surg. Oncol. Clin. N. Am. — 2012. — Vol. 21. — P. 543–557.
11. Gouma E., Simos Y., Verginadis I. et al. A simple procedure for estimation of total body surface area and determination of a new value of Meeh's constant in rats // Lab. Anim. — 2012. — Vol. 46. — P. 40–45.
12. Gremontez F., Willaert W., Ceelen W. Intraperitoneal chemotherapy (IPC) for peritoneal carcinomatosis: review of animal models // J. Surg. Oncol. — 2014. — Vol. 109. — P. 110–116.
13. Kyriazanos I., Kalles V., Stefanopoulos A. et al. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) // Surg. Oncol. — 2016. — Vol. 25. — P. 308–314.
14. Neuwirth M.G., Alexander H.R., Karakousis G.C. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical

perspective // J. Gastrointest. Oncol. — 2016. — Vol. 7. — P. 18–28.

15. Sugarbaker P.H., van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy // J. Gastrointest. Oncol. — 2016. — Vol. 7. — P. 29–44.

Поступила в редакцию 13.12.2016 г.

*G.S. Kireeva, V.G. Bepalov, O.A. Belyaeva,  
K.Yu. Senchik, A.N. Stukov, M.A. Maidin,  
A.L. Semenov, G.I. Gafton, K.D. Guseinov,  
A.M. Belyaev*

**Open technique of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in treatment of peritoneal carcinomatosis in rats with ascitic ovarian tumor**

N.N. Petrov National Medical Research Center  
of Oncology  
St. Petersburg

For the first time comparative study of open and closed techniques of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) in terms of safety and efficacy was performed in a rat model of ascetic ovarian cancer transplanted intraperitoneally. Original device and implantation technique of the device into peritoneal cavity were developed and used in the study. All animals after tumor implantation were randomized into 4 groups: 1 — control, intraperitoneal administration of 0.5 ml of saline (n=19); 2 — closed HIPEC with cisplatin, 20 mg/kg (n=15); 3 — open HIPEC with cisplatin, 16 mg/kg (n=16); 4 — open HIPEC with mitomycin C (n=10). In preliminary stage while working out the original open technique of HIPEC we established that it requires dose reduction for cisplatin from 20 to 16 mg/kg compared to closed technique of HIPEC. We didn't find significant difference between groups 1, 2 and 3 in terms of number of postoperative complications. According to the results of analysis of body weight changes in postoperative period open HIPEC was worse tolerated compared to close HIPEC. Median survival of rats in group 2 was 53 days which was significantly higher compared to median survival in group 2-25 days ( $p=0,044$ ). Open HIPEC with mitomycin C turned out to be less effective than open HIPEC with cisplatin but equally effective compared to closed HIPEC with cisplatin. However this is preliminary result and more rats have to be included in group 4 in order to make confident conclusion. Overall open HIPEC with cisplatin in accordance with suggested technique seem to be more promising than closed HIPEC in terms of improving outcomes of patients with peritoneal carcinomatosis.

Key words: ovarian cancer, hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC), open technique of chemoperfusion, closed technique of chemoperfusion, cisplatin, mitomycin C