

Б. Экспериментальные исследования

© Коллектив авторов, 2014
УДК 618.11-006.07-08

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 1

*О.А. Беляева, В.Г. Беспалов, К.Ю. Сенчик, Г.С. Киреева, А.Н. Стуков,
В.А. Аристова, А.О. Иванцов, Е.А. Вышинская, М.А. Майдин, А.Л. Семёнов,
В.А. Александров, А.М. Беляев*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИОПЕРФУЗИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ КАНЦЕРОМАТОЗА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКА

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

Разработана экспериментальная технология нормотермической интраперитонеальной химиоперфузии (НИПХ) и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) с препаратами цисплатин и диоксидэт для лечения канцероматоза брюшной полости при раке яичников.

Исследование проведено на 364 крысах самках Вистар, которым перевивали внутрибрюшинно (в/б) опухоль яичника (ОЯ) в количестве 1×10^7 опухолевых клеток на крысу. Установлено, что максимально переносимые дозы (МПД) цисплатина и диоксидэта при НИПХ или ГИПХ в 5-20 раз больше МПД этих цитостатиков при их обычном в/б введении. Противоопухолевые эффекты лечения оценивали по продолжительности жизни животных. НИПХ или ГИПХ с цисплатином и диоксидэтом по сравнению со стандартным в/б введением достоверно увеличивали медиану продолжительности жизни (МПЖ) на 75–92%. При ГИПХ с диоксидэтом продемонстрировано потенцирование противоопухолевого действия гипертермии и диоксидэта. Экспериментальная технология рекомендуется для тестирования новых лекарственных препаратов и методов химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей, поражающих брюшину.

Ключевые слова: канцероматоз брюшины, рак яичника, нормо- и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия

В развитых странах рак яичника (РЯ) занимает 3-е место по частоте встречаемости среди злокачественных опухолей женских половых органов, однако, по показателям смертности в течение первого года с момента обнаружения заболевания и позднего выявления РЯ, к сожалению, поднимается еще выше [4]. В Европе ежегодно регистрируется около 66000 новых случаев РЯ и 41000 смертей от него [13]. В России заболеваемость РЯ составляет 2,5% в общей структуре за-

болеваемости злокачественными новообразованиями; в 2011 г. зарегистрировано 12960 новых случаев РЯ и 7582 смертей от него; за период 2001–2011 гг. стандартизованный показатель заболеваемости на 100 тысяч женского населения вырос на 5,4% [5]. Примерно в 15% случаях РЯ удается диагностировать на ранней стадии. В таком случае последующее хирургическое лечение обеспечивает 5-летнюю выживаемость на уровне более 90%, тогда как для пациенток с III–IV стадиями РЯ после комплексного лечения этот показатель не превышает 30–40% [6, 14]. В течение многих лет стандартом лечения распространенного РЯ является циторедуктивная операция с последующей системной химиотерапией на основе препаратов платины и таксанов [8, 16]. Однако недостаточно удовлетворительные результаты стандартного лечения требуют поиска новых подходов к лечению больных с далеко зашедшими стадиями РЯ.

Для РЯ характерно распространение в большинстве случаев только по брюшной полости. В связи с этим интраперитонеальная химиотерапия при этой локализации рака может быть эффективной лечебной тактикой, так при таком пути введения можно добиться повышения концентрации лекарственного вещества в брюшной полости, большего проникновения его в опухолевую ткань и снижения системного токсического действия. Американский Национальный Институт Рака обобщил данные 7 рандомизированных исследований, сравнивая интраперитонеальную химиотерапию с традиционной химиотерапией рака яичника IV стадии у женщин, у которых была проведена циторедуктивная хирургическая операция; в среднем, интраперитонеальная химиотерапия снижала риска смертности на 21,6% [18].

Одним из вариантов подобной терапии является высокотехнологичный метод интраперитонеальной химиоперфузии. Химиоперфузия – метод продолжительного (постоянного или периодически-

ского) подведения и пропускания жидкости (например, раствора цитостатика) с лечебной целью в кровеносные сосуды органа, ткани, части тела или всего организма и через полости (брюшная, плевральная). Различают нормотермическую интраперитонеальную химиоперфузию (НИПХ) и гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию (ГИПХ). В последние годы основные надежды в улучшении результатов лечения распространенного РЯ возлагаются на сочетание циторедуктивных операций с ГИПХ как возможного способа профилактики и лечения карциноматоза брюшины, опухолевых асцитов и существенного увеличения продолжительности жизни данной категории больных. Преимуществами химиоперфузионного лечения являются: регионарное воздействие цитостатиков на пораженные органы, возможность применения более высоких цитотоксических доз химиопрепаратов, минуя общий ток кровообращения и тем самым исключая токсическое действие на кроветворные и паренхиматозные органы, а также уменьшение риска побочных эффектов и снижение общей токсичности [1, 2].

В ряде клинических исследований получены результаты, свидетельствующие о перспективности химиоперфузионного лечения, особенно ГИПХ, после выполнения циторедуктивных операций у больных с распространенным по брюшной полости РЯ. В частности, проведен анализ 19 клинических исследований, в которых участвовали всего 895 больных с далеко зашедшим первичным РЯ или с рецидивом РЯ. После циторедуктивных операций больным проводили ГИПХ с такими цитостатиками, как цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, паклитаксел, доцетаксел, митомицин С, митоксантрон, доксорубин; медиана безрецидивной выживаемости больных составляла от 10 до 57 месяцев, медиана общей выживаемости – от 22 до 64 месяцев, 5-летняя общая выживаемость у больных с оптимальной циторедукцией – от 12 до 66% [9]. В данной работе проанализированы результаты лечения 141 пациентки с распространенным первичным РЯ, которым проводили циторедукцию и ГИПХ препаратами платины, митомицином С или комбинацией цитостатиков; медиана общей выживаемости составила 30,3 месяца, 2-, 5- и 10-летняя общая выживаемость – соответственно, 49,1, 25,4 и 14,3% [15]. Авторы сделали заключение, что ГИПХ после циторедукции у больных первичным РЯ или рецидивом РЯ с канцероматозом брюшной полости имеет потенциальные преимущества в эффективности по сравнению с результатами стандартного лечения, а связанная с лечением летальность является в целом приемлемой [9, 15]. Тем не менее, ГИПХ пока не входит в стандарты лечения

больных распространенным РЯ из-за сложности проведения, местных и системных осложнений, индуцируемых применяемыми сегодня цитостатиками; в некоторых исследованиях связанная с лечением летальность все-таки была довольно высокой [2, 10]. Для подбора эффективных параметров НИПХ и ГИПХ, тестирования возможностей использования новых препаратов в химиоперфузионном лечении РЯ необходимо моделирование этих процедур у лабораторных животных с экспериментальными новообразованиями яичника.

Цель исследования – разработка экспериментальной технологии химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости на модели перевиваемого РЯ у крыс.

Материалы и методы

Исследование проведено на 364 крысах самках Вистар с массой тела 200–260 г, полученных из разводки 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 в 1958 г. перевивкой ОЯ от крысы, подвергшейся трансплантационному воздействию 7,12-диметилбенз(а)антрацена [7]. 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. Для создания экспериментальной установки для перфузий использовано оборудование производства Центрального научно-исследовательского и опытно-конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Россия): мехатронный перфузионный перистальтический насос «Марс»; баня термостатирующая прецизионная LOIP LB-200; универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец». Использованы грелка (Microlife FH 80, размер 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), катетеры (КД Медикал ГмбХ Хоспитал Продактс Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 B/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, Ethicon, США). Применялись лекарственные препараты: диоксидэт, гемобаланс (Nature Vet, Австралия), кетопрофен (фламакс, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), тиопентал натрия (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия), цефтриаксон (Медокеми Лтд., Кипр), цисплатин (Фармахеми Б.В., Нидерланды) в виде раствора для инъекций (0,5 мг/мл в 100 мл). Диоксидэт в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Россия) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата, подлинность подтверждена ¹H ЯМР-спектроскопией, инфракрасной спектроскопией, высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6 × 150mm, 5μm (Agilent); содержание диоксидэта составляло не менее 95%. Были отработаны техника проведения перфузий, оптимальные временные и температурные параметры НИПХ и ГИПХ, дозы для наркоза и обезболивания, послеоперационное ведение, обеспечивающие выживаемость животных и эф-

фективность химиоперфузионного лечения. Для разработки технологии экспериментальных перфузий использовано 123 крысы.

Цисплатин и диоксидэтр применяли при проведении НИПХ и ГИПХ у крыс с перевитой ОЯ. Ранее нами были установлены максимально переносимые дозы (МПД) при обычном внутрибрюшинном (в/б) введении для цисплатина и диоксидэтра [3]. МПД цитостатиков для НИПХ и ГИПХ определяли путем шагового повышения дозы цисплатина с 10 до 20, 30, 40, 50 и 60 мг/кг массы тела, диоксидэтра – с 5 до 10, 15, 22,5, 25, 30, 35 и 45 мг/кг массы тела. Всего для определения МПД цитостатиков использовано 69 крыс; с каждой дозой препаратов проводили НИПХ или ГИПХ у трех крыс, за которыми наблюдали после операции в течение 2 нед.

При проведении эксперимента штамм ОЯ постоянно перевивали в/б нескольким крысам. От одной крысы на 5–7-й день после перевивки ОЯ брали асцит, разбавляли его стерильным физиологическим раствором и затем вводили точное количество опухолевых клеток в/б крысам экспериментальных групп: каждая крыса получала 1×10^7 опухолевых клеток в 0,5 мл асцитной жидкости, разведенной физиологическим раствором. Подсчет клеток производили в камере Горяева. Всего для поддержания штамма ОЯ за время эксперимента использовано 44 крысы. Для формирования экспериментальных групп ОЯ перевита 128 крысам. Крысы случайным образом рандомизировались на 9 групп: I группа – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора ($n=19$), II группа – нормотермическая интраперитонеальная перфузия (НИП) физиологическим раствором ($n=11$), III группа – гипертермическая интраперитонеальная перфузия (ГИП) физиологическим раствором ($n=14$), IV группа – в/б введение цисплатина в МПД – 4 мг/кг массы тела ($n=12$), V группа – НИПХ с цисплатином в МПД ($n=12$), VI группа – ГИПХ с цисплатином в МПД ($n=14$), VII группа – в/б введение диоксидэтра, растворенного в физиологическом растворе, в МПД – 1,5 мг/кг массы тела ($n=19$), VIII группа – НИПХ с диоксидэтром в МПД ($n=14$), IX группа – ГИПХ с диоксидэтром в МПД ($n=13$). Во всех группах манипуляции проводили однократно через 48 час. после перевивки ОЯ. В связи с длительностью и сложностью процедуры за один рабочий день проводили перфузионное лечение одной или двум крысам.

День перевивки ОЯ был принят за нулевой. Эффекты лечения оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) – медианы (МПЖ) или средней (СПЖ) – по сравнению с животными из 1-й контрольной группы. УПЖ в % рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{МПЖ}_0 - \text{МПЖ}_k}{\text{МПЖ}_k} \times 100,$$

где МПЖ_0 и МПЖ_k – соответственно, МПЖ крыс опытной и контрольной группы.

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке с помощью программ EXCEL, GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 17.0. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей МПЖ в группах – с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости – по Long-rank тесту. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика модели диссеминированного по брюшине РЯ

ОЯ прививалась у 100% крыс, быстро прогрессировала, вызывая асцит и гибель животного

го; на вскрытии у крыс наблюдали канцероматоз висцеральной и париетальной брюшины, большого и малого сальника, брыжейки кишечника, метастатическое поражение лимфатических узлов брюшной полости; опухоль в виде творожистой массы в пространстве между диафрагмой и печенью, желудком и печенью; у части крыс асцит был геморрагическим (рис. 1). 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 (рис. 2); местами клетки образуют скопления (рис. 3), что характерно для аденокарцином. С учетом происхождения, опухоль является низкодифференцированным эпителиальным РЯ. При гистологическом исследовании канцероматозных узлов брюшины (рис. 4), пораженных лимфатических узлов (рис. 5) диагностированы метастазы ОЯ. Таким образом, использованная перевиваемая ОЯ развивается в брюшной полости так же, как при далеко зашедших стадиях РЯ у человека, и является адекватной моделью для разработки экспериментальной технологии химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при РЯ.

Экспериментальная установка и технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при РЯ

Была создана и апробирована мехатронная перфузионная система – совокупность технических средств, осуществляющих в составе кибернетической биотехнической системы экстракорпоральную (вне организма) регулирующую циркуляцию биологической жидкости и инфузию лекарственных препаратов (рис. 6). Схема работы экспериментальной установки для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости представлена на рис. 7.

При создании экспериментальной технологии химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости в условиях нормотермии и гипертермии, отработаны оптимальные дозы для наркоза и обезболивания животных, временные и температурные параметры перфузий брюшной полости, позволяющие добиться противоопухолевых эффектов при минимальном риске осложнений.

Схематически перфузии брюшной полости у крыс осуществляются следующим образом. На начальном этапе проводится стерилизация хирургических инструментов, промывание системы первомуrom в течение 20 мин, затем

стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение 20 мин. Перед проведением операции магистраль перфузионной системы заполняется 0,9% раствором натрия хлорида в количестве 200 мл. Крысе вводят кетопрофен подкожно в дозе 5 мг/кг, через 10 мин. – тиопентал натрия в/б в дозе 60 мг/кг и 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида подкожно для предотвращения дегидратации, еще через 2 мин. проводится лапаротомия. На протяжении операции животное кладут на теплую грелку для того, чтобы предотвратить охлаждение организма. Лапаротомию проводят в двух местах: в правую половину брюшной полости ставят катетер для притока, в левую подвздошную область – для оттока жидкости. В брюшную полость также ставят цифровой термометр. После помещения катетеров в брюшную полость абдоминальная стенка и кожа закрываются прерывистым швом. Перфузионная система обеспечивает циркуляцию перфузата со скоростью в диапазоне 10–15 мл/мин. С помощью перистальтического перфузионного насоса осуществляется нагнетание раствора по приточной магистрали в термостатирующую водяную баню, где он нагревается до определенной температуры (41–41,5°C при НИПХ, 45–46°C при ГИПХ) и далее в брюшную полость (36–37°C при НИПХ, 40,5–41,5°C при ГИПХ). Температура брюшной полости и прямой кишке контролируется с помощью цифрового термометра, частота сердечных сокращений, ритм сердца, частота дыханий – с помощью электродных датчиков универсального кибернетического комплекса регистрации и анализа параметров жизненных функций. Оптимальное время перфузии составляет 45 мин, объем перфузата – 200 мл. После химиоперфузии проводится промывка брюшной полости 0,9% раствором натрия хлорида в течение 20 мин. После операции брюшная стенка зашивается в 2 слоя с использованием рассасывающегося шовного материала для мышечной ткани и нерассасывающегося шовного материала для кожи. Непосредственно после операции и через 24 часа животному вводят цефтриаксон внутримышечно в дозе 93 мг/кг и гемобаланс подкожно по 0,1 мл, а также – 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида подкожно.

Определение МПД цитостатиков при проведении НИПХ и ГИПХ

Как отмечалось выше, ранее были установлены МПД при обычном внутривнутреннем (в/б) введении для цисплатина и диоксидэнта соответственно 4 и 1,5 мг/кг массы тела [3]. При НИПХ с цисплатином животные переносят дозы цитостатика 10, 20, 30 и 40, при ГИПХ с цисплатином – 10 и 20 мг/кг массы

тела. При более высоких дозах часть крыс погибала в течение 2 нед. после операции с признаками угнетения кроветворения, токсическим энтероколитом, диффузным поражением почек. При НИПХ с диоксидэнтом животные переносят дозы цитостатика 5, 10, 15, 22,5, 25 и 30, при ГИПХ с диоксидэнтом – 5, 10, 15, 22,5 мг/кг массы тела: при более высоких дозах осложнения были аналогичны наблюдавшимся при применении цисплатина. В итоге, при НИПХ МПД цисплатина и диоксидэнта составляют соответственно 40 и 30 мг/кг массы тела, что в 10 и 20 раз больше МПД этих цитостатиков при их обычном в/б введении. При ГИПХ МПД цисплатина и диоксидэнта составляют соответственно 20 и 22,5 мг/кг массы тела, что опять таки в 5 и 15 раз больше МПД тех же цитостатиков при их обычном в/б введении. Следовательно, применение как цисплатина так и диоксидэнта в виде НИПХ и ГИПХ позволяет вводить их в значительно более высоких дозировках, чем при обычном в/б введении, однако гипертермия усиливает токсическое действие обоих цитостатиков по сравнению с нормотермией.

Результаты химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости цисплатином и диоксидэнтом у крыс с перевитой ОЯ

Критерий Лиллиефорса, примененный к результатам выживаемости, показал, что распределение не соответствует нормальному, поэтому выживаемость крыс в группах сравнивали только по МПЖ.

По данным, представленным на рис. 8 и в табл., НИПХ с физиологическим раствором не влияет достоверно на выживаемость животных, тогда ГИПХ с физиологическим раствором по сравнению с I-ой группой увеличивает МПЖ на 150% ($p=0,005$). Следовательно, гипертермия сама по себе оказывает противоопухолевое действие на рост ОЯ у крыс. При НИПХ с цисплатином (V группа) и диоксидэнтом (VIII группа), наблюдали увеличение МПЖ по сравнению с I-ой группой соответственно на 317% ($p<0,001$) и 244% ($p=0,001$), причем, при НИПХ цисплатин (V группа) по сравнению с его обычным в/б введением (IV группа) увеличивал МПЖ на 92% ($p=0,039$), а диоксидэнт (VIII группа) – лишь на 11% ($p>0,05$).

При ГИПХ с цисплатином (VI группа) и диоксидэнтом (IX группа) наблюдали по сравнению с I-ой группой увеличение МПЖ соответственно на 183% ($p=0,002$) и 444% ($p<0,001$). При этом для цисплатина статистически значимой разницы по сравнению с его обычным в/б введением (IV группа) и ГИПХ с физиологическим раствором (III группа) не было, тогда как диоксидэнт при ГИПХ (IX группа) по сравнению с его

обычным в/б ведением (VII группа) и ГИПП с физиологическим раствором (III группа) увеличивал МПЖ, соответственно, на 75% ($p=0,002$) и 118% ($p=0,038$) (рис. 8, табл.1). Таким образом, применение цисплатина и диоксидэта в виде НИПХ и ГИПХ увеличивает их противоопухолевую активность, причем, усиление противоопухолевых эффектов цисплатина проявляется больше при НИПХ, а диоксидэта -при ГИПХ. Наиболее высокие эффекты химиоперфузионного лечения получены при ГИПХ с диоксидэтом, где достигнуто потенцирование противоопухолевого действия гипертермии и цитостатика.

У небольшой части крыс разных групп при НИПХ и ГИПХ, а также при НИПП и ГИПП в послеоперационном периоде наблюдали следующие осложнения: послеоперационное кровотечение, отек легких, расхождение краев раны, инфицирование раны, диарея. Все осложнения были купированы. Гибели животных от проводимого лечения не было.

Следует отметить, что для доклинического тестирования *in vivo* противоопухолевых препаратов, создаваемых для лечения канцероматоза брюшины при РЯ, используются, в основном, ксенографты клеток РЯ человека, перевиваемые в/б бестимусным мышам [11] или крысам [20]. В единичных работах разрабатываются методы химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшины на ксенографтных моделях перевиваемого РЯ у бестимусных мышей [19] и крыс [12]. Однако, несмотря на то, что ксенографтные модели человеческих опухолей широко используются для оценки потенциальной эффективности лекарственных препаратов в доклинических исследованиях, их прогностическое значение относительно невелико; кроме того, иногда высказывается мнение, что большинство ксенографтных моделей отличаются плохой воспроизводимостью и малым потенциалом для перевивки *in vivo* [17]. Работа с бестимусными животными также требует специальных стерильных условий для их содержания и проведения манипуляций. Разработанная нами экспериментальная технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при РЯ, как представляется, имеет преимущества перед описанными выше: 100%-ая перевиваемость ОЯ, развитие канцероматоза брюшной полости, адекватно моделирующее далеко зашедшие стадии РЯ у человека; содержание и манипуляции с животными не требуют специальных стерильных условий.

Заключение

Разработана перфузионная система для лечения канцероматоза брюшной полости в экспериментальных условиях. Система апробирована у крыс самок Вистар с перевитой в/б ОЯ, которым проводили НИПХ и ГИПХ с цитостатиками цисплатином и диоксидэтом. Отработаны оптимальные параметры проведения процедуры. Установлено, что НИПХ и ГИПХ позволяют вводить цитостатики в значительно более высоких дозах и добиваться усиления противоопухолевого действия по сравнению с их обычным в/б введением. Разработанная и апробированная экспериментальная технология химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости при РЯ позволяет тестировать новые лекарственные препараты и методы химиоперфузионного лечения злокачественных опухолей, поражающих брюшину.



Рис 1. Канцероматоз брюшной полости у крысы с геморрагическим асцитом после в/б перевивки ОЯ

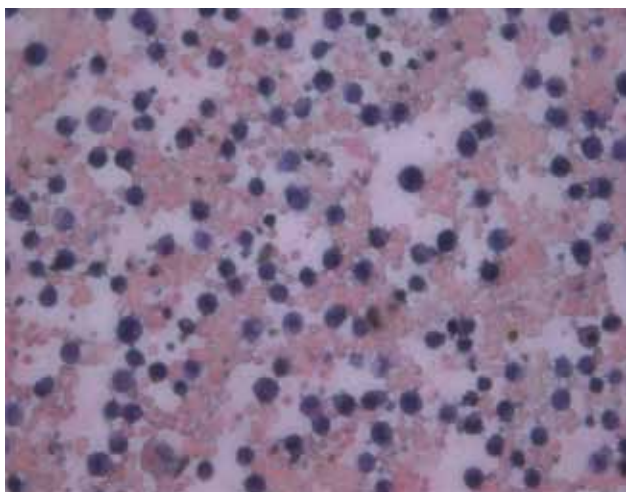


Рис 2. Клетки низкодифференцированной ОЯ в геморрагической асцитической жидкости, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$

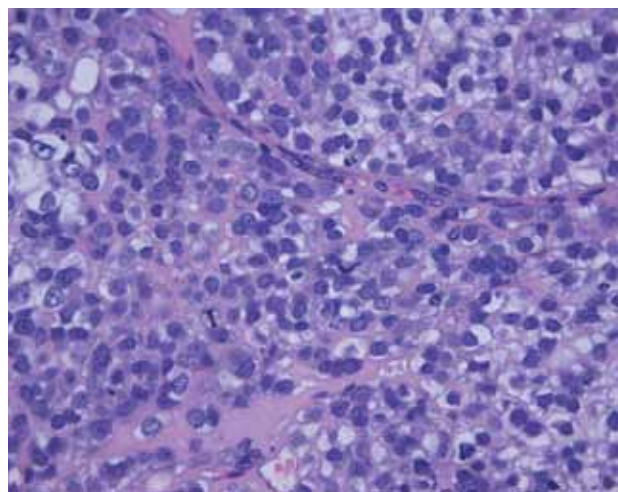


Рис 4. Метастаз низкодифференцированной ОЯ в париетальную брюшину, гистологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$

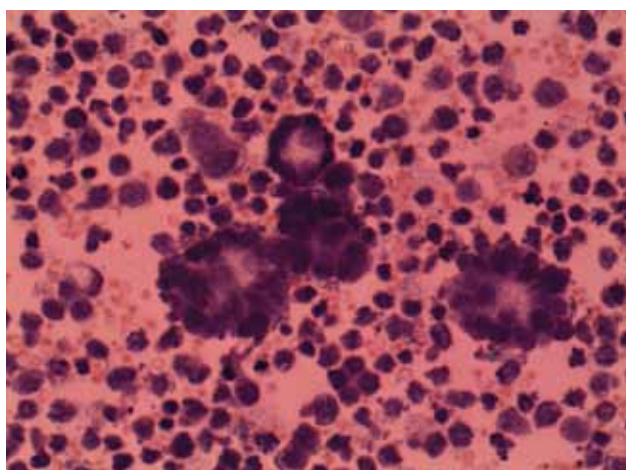


Рис 3. Клетки низкодифференцированной ОЯ в асцитической жидкости, клетки образуют комплексы, цитологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$

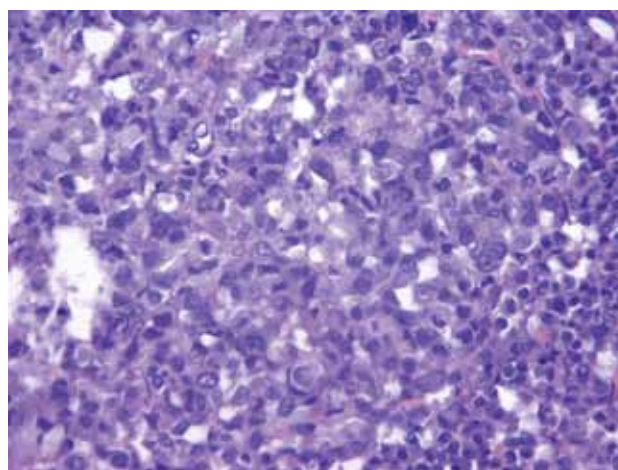


Рис 5. Метастаз низкодифференцированной ОЯ в мезентериальный лимфатический узел, гистологический препарат, окраска гематоксилин/эозином, $\times 400$



Рис. 6. Экспериментальная установка для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости у лабораторных животных



Рис. 7. Схема мехатронной перфузионной системы для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшной полости у лабораторных животных

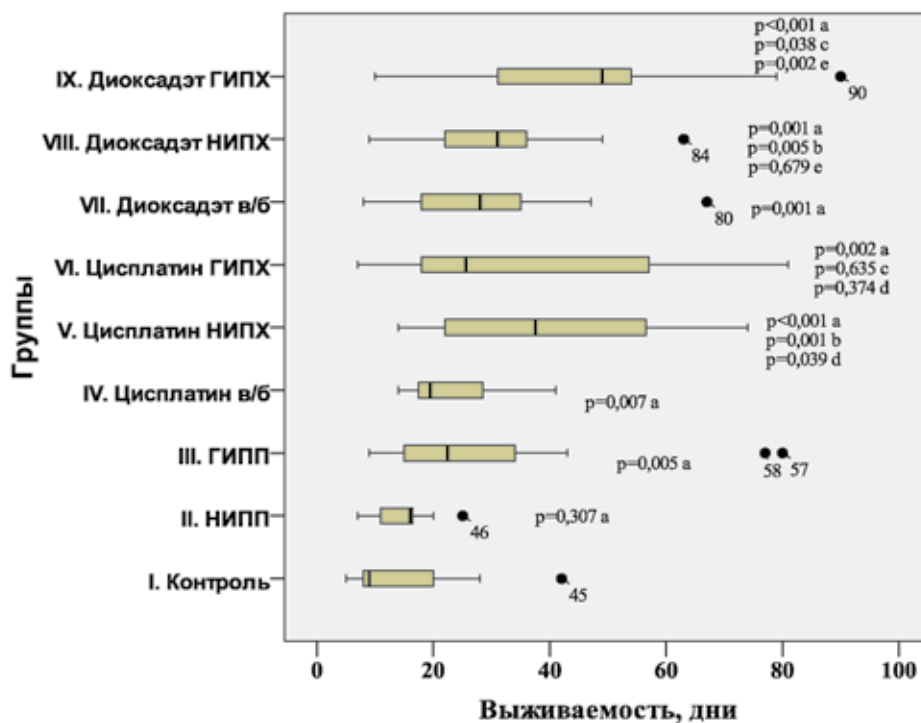


Рис. 8. Выживаемость крыс-самок в группах I–IX после перевивки ОЯ

Указаны значения p: а – по сравнению с I группой, b – по сравнению со II группой, c – по сравнению с III группой, d – по сравнению с IV группой, e – по сравнению с VII группой.

● – “выбросы”, значения экспериментальных данных, выпадающие из общей выборки

□ – интервал между верхним и нижним квартилями

| – медиана

— – минимальное значение

— – максимальное значение

Таблица 1.

Влияние диоксидата и цисплатина при обычном и химиооперфузионном в/б введении на продолжительность жизни крыс самок после перевивки ОЯ

Группа	Показатель			
	Число крыс в группе	СПЖ, сутки	МПЖ, сутки	УПЖ по сравнению с I группой
I. Контроль	19	14,4±2,28	9	
II. НИПП	11	14,8±1,52	16	78%
III. ГИПП	14	29,6±6,13	22,5 ^a	150%
IV. Цисплатин в/б	12	22,8±2,41	19,5 ^{ab}	117%
V. Цисплатин НИПХ	12	39,3±5,67	37,5 ^{abd}	317%
VI. Цисплатин ГИПХ	14	34,6±6,48	25,5 ^a	183%
VII. Диоксидат в/б	19	28,5±3,24	28 ^{ab}	211%
VIII. Диоксидат НИПХ	14	30,14±3,95	31 ^{ab}	244%
IX. Диоксидат ГИПХ	13	46,2±6,44	49 ^{ace}	444%

Разница статистически значима: ^a – по сравнению с I группой, ^b – по сравнению со II группой, ^c – по сравнению с III группой, ^d – по сравнению с IV группой, ^e – по сравнению с VII группой.

УПЖ – увеличение продолжительности жизни, %

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки РФ «Разработка инновационной технологии лечения диссеминированного рака яичника», Соглашение 8305, 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 химиооперфузионного лечения канцероматоза брюшины».

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Багненко С.Ф., Рухляда Н.В. Внутривнутрибрюшинная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости. – СПб.: ЭЛБИ – СПб. – 2007. – 254 с.
2. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю. и др. Химиооперфузионное лечение злокачественных опухолей // Медлайн экспресс. – 2011. – № 2–3. – С. 58–65.
3. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В. и др. Противоопухолевое действие диоксидата в сравнении с цисплатином на модели асцитной опухоли яичника у крыс // Вопр. онкол. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 770–774.
4. Высоцкий М.М. Новое в морфогенезе и эпидемиологии рака яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 2. – С. 39–43.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.

6. Каирбаева М.Ж. Анализ результатов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников // Сиб. онкол. журнал. – 2009. – № 4. – С. 71–74.
7. 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.
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. Chua T.C., Robertson G., Liauw W. et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 135. – P. 1637–1645.
10. de Bree E., Helm C.W. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: rationale and clinical data // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2012. – Vol. 12. – P. 895–911.
11. De Souza R., Zahedi P., Moriyama E.H. et al. Continuous docetaxel chemotherapy improves therapeutic efficacy in murine models of ovarian cancer // Mol. Cancer Ther. – 2010. – Vol. 9. – P. 1820–1830.
12. Facy O., Radais F., Ladoire S. et al. Comparison of hyperthermia and adrenalectomy to enhance the intratumoral accumulation of cisplatin in a murine model of peritoneal carcinomatosis // J Exp Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 30:4. – <http://www.jeccr.com/content/30/1/4>
13. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Cancer incidence and mortality worldwide // IARC Cancer Base № 10. – France, Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010. – <http://globocan.iarc.fr>.
14. Goff B.A., Mandel L.S., Drescher C.W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection // Cancer. – 2007. – Vol. 109. – P. 221–227.
15. Helm C.W., Richard S.D., Pan J. et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2010. – Vol. 20. – P. 61–69.
16. Kemp Z., Ledermann J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma // Int. J. Womens Health. – 2013. – Vol. 5. – P. 45–51.
17. 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 // Cancer Biol. Ther. – 2003. – Vol. 2 (4 Suppl. 1). – P. 134–139.
18. Mackay H.J., Provencher D., Heywood M. et al. Phase II/III study of intraperitoneal chemotherapy after neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: ncic ctg ov.21 // Curr. Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 84–90.
19. Muenyi C.S., States V.A., Masters J.H. et al. Sodium arsenite and hyperthermia modulate cisplatin-DNA damage responses and enhance platinum accumulation in murine metastatic ovarian cancer xenograft after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) // J Ovarian Res. – 2011. – Vol. 4:9. – <http://www.ovarianresearch.com/content/4/1/9>.
20. Wu Y.J., Muldoon L.L., Dickey D.T. et al. Cyclophosphamide enhances human tumor growth in nude rat xenografted tumor models // Neoplasia. – 2009. – Vol. 11. – P. 187–195.

Поступила в редакцию 01.11.2013 г.

O.A. Belyaeva, V.G. Beshpalov, K.Yu. Senchik, G.S. Kireeva, A.N. Stukov, V.A. Aristova, A.O. Ivantsov, E.A. Vyshinskaya, M.A. Maidin, A.L. Semenov, V.A. Alexandrov, A.M. Belyaev

Experimental technology of chemoperfusion treatment for abdominal carcinomatosis in ovarian cancer

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

An experimental technology of normothermic intraperitoneal chemoperfusion and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with cisplatin and dioxadet has been elaborated to treat abdominal carcinomatosis in ovarian cancer. Antitumor effects of the treatment were evaluated for the duration of animal life. Normothermic intraperitoneal chemoperfusion and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with cisplatin and dioxadet in comparison with the standard intraperitoneal administration significantly increased the median life expectancy by 75-92%. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with dioxadet demonstrated potentiation of antitumor effect of hyperthermia and dioxadet. Experimental technology is recommended for testing new drugs and methods of chemoperfusion for malignant tumors affecting the peritoneum.

Key words: peritoneal carcinomatosis, ovarian cancer, normothermic and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion