

ПОВЫШЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ДИОКСАДЭТА И ЦИСПЛАТИНА ПРИ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ НА МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКА

УДК 618.11.001.57–006.6:576.53

Поступила 14.05.2014 г.



В.Г. Беспалов, д.м.н., руководитель лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии;
О.А. Беляева, к.б.н., научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии;
Г.С. Киреева, научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии;
К.Ю. Сенчик, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения анестезиологии, реанимации и паллиативной онкологии;
А.Н. Стуков, д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии;
А.М. Беляев, д.м.н., профессор, директор

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург, 197758, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Цель исследования — изучить противоопухолевую активность Диоксадэта и Цисплатина в режиме гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ) на модели канцероматоза брюшной полости крыс с асцитной опухолью яичника.

Материалы и методы. 103 крысам-самкам линии Вистар перевивалась опухоль яичника внутрибрюшинно в количестве $1 \cdot 10^7$ опухолевых клеток на особь. Животные после перевивки опухоли были рандомизированы на 6 групп: 1-я группа (n=19) — контроль (0,5 мл физиологического раствора внутрибрюшинно); 2-я группа (n=14) — гипертермическая интраперитонеальная перфузия физиологическим раствором (ГИПП); 3-я группа (n=12) — Цисплатин в физиологическом растворе 4 мг/кг внутрибрюшинно; 4-я группа (n=14) — ГИПХ Цисплатином 20 мг/кг; 5-я группа (n=19) — Диоксадэт в физиологическом растворе 1,5 мг/кг внутрибрюшинно; 6-я группа (n=13) — ГИПХ Диоксадэтом 15 мг/кг. Противоопухолевые эффекты оценивали по увеличению продолжительности жизни животных.

Результаты. По сравнению с контролем ГИПП с физиологическим раствором увеличивала медиану продолжительности жизни в 2,5 раза ($p=0,008$), внутрибрюшинное введение Цисплатина и Диоксадэта — в 2,2 ($p=0,007$) и 3,1 раза ($p=0,001$) соответственно, ГИПХ Цисплатином и Диоксадэтом — в 2,8 ($p=0,002$) и 5,5 раз ($p<0,001$) соответственно.

Заключение. Гипертермия сама по себе оказывает противоопухолевое действие на рост опухоли яичника у крыс, сопоставимое с эффектом внутрибрюшинного введения цитостатиков. Применение Цисплатина и Диоксадэта в режиме ГИПХ существенно увеличивает их противоопухолевую активность, при этом наиболее выраженный эффект получен при ГИПХ Диоксадэтом.

Ключевые слова: Диоксадэт; Цисплатин; гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия; ГИПХ; опухоль яичника.

English

Dioxadet and Cisplatin Anti-Tumor Activity Increase in Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion on Advanced Ovarian Carcinoma Model

V.G. Bespalov, D.Med.Sc., Head of Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology Laboratory;
O.A. Belyaeva, PhD, Research Worker, Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology Laboratory;

Для контактов: Беляева Олеся Александровна, e-mail: belolesya@yandex.ru

G.S. Kireeva, Research Worker, Cancer Chemoprevention and Oncopharmacology Laboratory;
K.Y. Senchik, D.Med.Sc., Leading Research Worker, the Department of Anesthesiology, Reanimation and Palliative Oncology;
A.N. Stukov, D.Med.Sc., Senior Research Worker, the Department of Therapeutic Oncology;
A.M. Belyaev, D.Med.Sc., Professor, Director

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Leningradskaya St., 68, Pesochny, Saint Petersburg, Russian Federation, 197758

The aim of the investigation was to study the antitumor activity of Dioxadet and Cisplatin in hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) on a rat model of peritoneal carcinomatosis with ascitic ovarian tumor.

Materials and Methods. 103 female Wistar rats were transfected ovarian carcinoma intraperitoneally, $1 \cdot 10^7$ tumor cells per an animal being injected. After tumor transfection the animals were randomized into 6 groups: group 1 (n=19) — control (0.5 ml normal saline, intraperitoneally); group 2 (n=14) — hyperthermic intraperitoneal perfusion with normal saline (HIPEP); group 3 (n=12) — Cisplatin in normal saline, 4 mg/kg intraperitoneally; group 4 (n=14) — HIPEC with Cisplatin, 20 mg/kg; group 5 (n=19) — Dioxadet in normal saline, 1.5 mg/kg intraperitoneally; group 6 (n=13) — HIPEC with Dioxadet, 15 mg/kg. Antitumor effects were assessed by extended life-span of the animals.

Results. Compared with control, HIPEP with normal saline increased the median survival of rats 2.5 times as much ($p=0.008$), intraperitoneal injection of Cisplatin and Dioxadet — by 2.2 ($p=0.007$) and 3.1 times ($p=0.001$), respectively, HIPEC with Cisplatin and Dioxadet — by 2.8 ($p=0.002$) and 5.5 times ($p<0.001$), respectively.

Conclusion. Hyperthermia itself has an antitumor effect on ovarian tumor growth in rats comparable to the effect of intraperitoneal administration of cytostatic agents. The administration of Cisplatin and Dioxadet in HIPEC significantly increases their antitumor activity, HIPEC with Dioxadet having the maximum effect.

Key words: Dioxadet; Cisplatin; hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion; HIPEC; ovarian carcinoma.

В современной клинической онкологии перспективным методом повышения эффективности лечения злокачественных новообразований является гипертермия, которая применяется в комбинации с хирургической циторедукцией, химио- и лучевой терапией [1–4]. Известно, что гипертермия сама по себе оказывает противоопухолевое действие, а также способствует повышению цитотоксичности противоопухолевых препаратов и усиливает их проникновение в ткани, однако данный метод пока не входит в стандарты лечения онкологических больных [5–7]. Одной из проблем, препятствующих распространению гипертермического лечения в клинике, является отсутствие технического оснащения и трудоемкость выполнения. Системы безопасности здоровья нации Нидерландов и Франции рекомендуют гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию (ГИПХ) в качестве стандарта лечения канцероматоза брюшины только при раке толстой кишки; в других странах Европы и в России ГИПХ применяют в зависимости от конкретного случая [2–4].

Мы считаем, что ГИПХ может более широко использоваться интраоперационно при циторедуктивных операциях на брюшной полости: как самостоятельный метод лечения опухолей, которые поражают стенку брюшной полости, а также для профилактики канцероматоза брюшины. Применяемые сегодня противоопухолевые препараты при ГИПХ отличаются сравнительно высокой местной и системной токсичностью: болями после введения, образованием спаек в брюшной полости; развитием лейкопении и тромбоцитопении; поражением почек, печени, нервной системы [8]. Для улучшения результатов лечения больных и снижения токсичности необходим поиск новых противоопухолевых препаратов. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (С.-Петербург, Россия) был разработан противоопухо-

левый препарат из группы алкилирующих соединений этилениминов — Диоксадэт, обладающий высоким контактным противоопухолевым действием и более благоприятным профилем токсичности в сравнении с другими алкилирующими цитостатиками [8, 9].

Цель исследования — изучить противоопухолевую активность Диоксадэта и Цисплатина в режиме гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии на модели канцероматоза брюшины после перевивки рака яичника.

Материалы и методы.

Животные и опухолевый штамм. Исследование проведено на 103 аутбредных крысах-самках линии Вистар с массой тела 200–260 г, полученных из разведения питомника «Рапполово» РАМН. Животные содержались в стандартных условиях вивария, получали полнорационный брикетированный комбикорм (рецепт ПК-120) производства компании «Лабораторкорм» (Россия) и водопроводную питьевую воду без ограничений. Обслуживание и уход за всеми экспериментальными животными осуществлялись согласно рекомендациям Этического комитета по защите животных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и в соответствии с Национальными рекомендациями.

Использован штамм опухоли яичника (ОЯ), полученный из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Штамм ОЯ перевивали внутрибрюшинно крысам в количестве $1 \cdot 10^7$ опухолевых клеток.

Технология химиоперфузионного лечения. Для химиоперфузионного лечения 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 также грелка (Microlife FH 80, 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), катетеры (KD Medical GmbH Hospital Products, Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 V/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, США), лекарственные препараты: гемобаланс (Nature Vet, Австралия), кетопрофен (Фламакс®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), тиопентал натрия (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия), цефтриаксон (MEDOCHEMIE LTD, Кипр), Цисплатин (Pharmachemie B.V., Нидерланды). Диоксадэт был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Россия) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом, подлинность подтверждена ¹H-ЯМР-спектроскопией, инфракрасной спектроскопией, высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 4,6×150 mm, 5µm (Agilent, США); содержание Диоксадэта составляло не менее 95%.

Для наркоза и аналгезии животным вводили подкожно кетопрофен 5 мг/кг массы тела и внутривенно — тиопентал натрия 60 мг/кг, после чего выполняли лапаротомию и устанавливали в брюшную полость катетеры на приток и отток, а также цифровые термометры. Абдоминальная стенка зашивалась в два слоя с использованием стерильного рассасывающегося шовного материала для мышечной ткани и нерассасывающегося — для кожи. С помощью перистальтического перфузионного насоса осуществляли нагнетание раствора по приточной магистрали в термостатирующую водяную баню, где он нагревался до 45–46°C и далее поступал в брюшную полость. Температура перфузата в брюшной полости составляла 40,5–41,5°C. Перфузия проводилась 45 мин, объем перфузата — 200 мл. На протяжении операции животное находилось на теплой грелке для предотвращения гипотермии организма. Температуру брюшной полости, частоту сердечных сокращений и ритм сердца контролировали с помощью цифрового термометра, электродных датчиков универсального кибернетического комплекса регистрации и анализа параметров витальных функций. Ректальную температуру измеряли цифровым термометром. После химиоперфузии проводили промывание брюшной полости 0,9% раствором натрия хлорида в течение 20 мин, катетеры и термометры вынимали и стенку брюшной полости зашивали в два слоя. Сразу после операции и через 24 ч животному вводили внутримышечно цефтриаксон 93 мг/кг, подкожно гемобаланс 0,1 мл и 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Экспериментальные группы и оценка противоопухолевых эффектов. Крысы после перевивки ОЯ были рандомизированы на 6 групп: 1-я группа (n=19) — контроль (0,5 мл физиологического раствора внутривенно); 2-я группа (n=14) — гипертермическая интраперитонеальная перфузия физиологическим раствором (ГИПП); 3-я группа (n=12) — Цисплатин в фи-

зиологическом растворе 4 мг/кг внутривенно; 4-я группа (n=14) — ГИПХ Цисплатином 20 мг/кг; 5-я группа (n=19) — Диоксадэт в физиологическом растворе 1,5 мг/кг внутривенно; 6-я группа (n=13) — ГИПХ Диоксадэтом 15 мг/кг. Внутривенное введение и ГИПХ противоопухолевыми препаратами проводили в ранее установленных максимально переносимых дозах. Все манипуляции осуществляли однократно через 48 ч после перевивки ОЯ. За животными наблюдали в течение 90 дней. Противоопухолевые эффекты лечения оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) животных, сравнивая медианы продолжительности жизни (МПЖ) крыс разных групп.

Обработка данных. Результаты эксперимента подвергали статистической обработке с помощью программ GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 17.0. При статистическом анализе показателей выживаемости использовали критерий Лиллиефорса, показателей МПЖ в группах — непараметрический критерий U (Манна–Уитни). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Результаты и обсуждение. Критерий Лиллиефорса, примененный к анализу результатов выживаемости, показал, что распределение не соответствует нормальному, поэтому выживаемость крыс в группах сравнивали только по МПЖ.

Влияние противоопухолевых препаратов при внутривенном введении и ГИПХ на выживаемость животных. УПЖ крыс в группе ГИПП физиологическим раствором (2-я группа) по сравнению с контролем (1-я группа) составляло 150% (p=0,008). При внутривенном введении Цисплатина (3-я группа) и Диоксадэта (5-я группа) УПЖ составило соответственно 117 (p=0,007) и 211% (p=0,001) по сравнению с контролем (1-я группа) (см. таблицу, рис. 1). Полученные результаты убедительно показывают, что гипертермия сама по себе оказывает противоопухолевое действие на рост ОЯ у крыс, сопоставимое с эффектом внутривенного введения цитостатиков.

Механизмы гибели опухолевых клеток при гипертермии являются многосторонними [3, 4, 10, 11]:

1) увеличение проницаемости мембраны клеток сосудов, что приводит к повышению доставки лекарственного вещества в опухолевые клетки, нарушению транспорта ионов (Ca²⁺, Na⁺, Mg²⁺, K⁺), свободнорадикальному окислению. Ca²⁺ может вовлекаться в гипертермическую клеточную смерть. Увеличение Ca²⁺ вне клетки стимулирует активность кальмодулинзависимых протеинкиназ, образование инозитолтрифосфата и другие сигнальные каскады;

2) индукция разборки цитоскелета, увеличение пор опухоли, изменение веретена деления, организация

центросом и денатурация белков приводят к образованию многоядерных неклональных клеток, способствуют апоптозу (отрыв клеток от клеток-соседей) и апоптозу;

3) ингибирование ДНК, РНК и синтеза белка. Гипертермия вызывает разрыв двойной спирали ДНК в результате денатурации и дисфункции белков, восстанавливающих температурные повреждения (таких как ДНК-полимераза), или из-за осаждения денатурированных белков на структуры ядерного хроматина, что создает барьер, препятствующий восстановлению ферментов с поврежденного участка;

4) индукция синтеза белков теплового шока (HSPs), которые защищают жизненно важные белки в нормальных клетках. Белки теплового шока при гипертермии могут активировать иммунную систему. Важность белков теплового шока, включая HSPs70 и HSPs90, в иммунных реакциях продемонстрирована разными исследователями, которые показали, что лечение нагреванием опухолевых клеток может выполнять вакциноподобную роль и вызывать противоопухолевый иммунитет [12].

Выраженность клеточной гибели при гипертермии зависит от клеточного цикла. Клетки S- и M-фазы подвергаются медленной гибели, в то время как клетки G1-фазы подвергаются быстрой гибели сразу после гипертермии. Микроскопический анализ клеток M-фазы, подвергнутых гипертермии, показал повреждения их митотического аппарата, приводящие к неэффективности митоза и полиплоидии. Клетки S-фазы также чувствительны к гипертермии, после которой в них наблюдали хромосомные повреждения [11].

При ГИПХ Цисплатином (4-я группа) и Диоксадэтом (6-я группа) по сравнению с контролем (1-я группа) УПЖ составило 183 ($p=0,002$) и 444% ($p<0,001$) соответственно, причем для Цисплатина статистически значимой разницы значений с таковыми при его внутрибрюшинном введении (3-я группа) и ГИПП физиологическим раствором (2-я группа) не отмечено. Диоксадэт при ГИПХ (4-я группа) по сравнению с его внутрибрюшинным введением (5-я группа) и ГИПП физиологическим раствором (2-я группа) увеличивал МПЖ соответственно на 75 ($p=0,002$) и 118% ($p=0,038$). УПЖ при ГИПХ Диоксадэтом было на 261% больше, чем при ГИПХ Цисплатином ($p=0,145$) (см. таблицу, рис. 1).

Применение Цисплатина и Диоксадэта в режиме ГИПХ увеличивает их противоопухолевую активность, что согласуется с литературными данными, согласно которым гипертермия проявляет синергизм с противоопухолевыми препаратами, такими как блеомицин, Адриамицин, производные платины [4]. В наших исследованиях наиболее высокая эффективность химиооперфузионного лечения установлена при ГИПХ Диоксадэтом, когда достигается потенцирование противоопухолевого действия гипертермии и цитостатика.

Эффективность интраперитонеального введения лекарственных веществ определяется молярной массой соединения, его растворимостью в липидах и воде, значением AUC (area under the curve — площадь под фармакокинетической кривой: концентрация–время) и другими показателями. Диоксадэт и препарат сравнения Цисплатин имеют сходный механизм действия. Они убивают клетки на всех стадиях кле-

Влияние Диоксадэта и Цисплатина при внутрибрюшинном и химиооперфузионном введении на продолжительность жизни крыс-самок с опухолью яичника

Группа	Число крыс в группе	Средняя продолжительность жизни, сут	МПЖ, сут	95% доверительный интервал		УПЖ по сравнению с контролем, %
				нижний предел	верхний предел	
Контроль (1-я группа)	19	14,40±2,28	9,0	9,6	19,2	—
ГИПП (2-я группа)	14	29,60±6,13	22,5 $p_1=0,005$	16,4	42,9	150
Цисплатин внутрибрюшинно (3-я группа)	12	22,80±2,41	19,5 $p_1=0,007$ $p_2=0,968$	17,5	28,1	117
Цисплатин ГИПХ (4-я группа)	14	34,60±6,48	25,5 $p_1=0,002$ $p_2=0,635$ $p_3=0,374$	20,6	48,6	183
Диоксадэт внутрибрюшинно (5-я группа)	19	28,50±3,24	28,0 $p_1=0,001$ $p_2=0,511$	21,7	35,3	211
Диоксадэт ГИПХ (6-я группа)	13	46,20±6,44	49,0 $p_1<0,001$ $p_2=0,038$ $p_3=0,003$ $p_4=0,002$ $p_5=0,020$	32,2	60,3	444

Примечание: p_1 — различия значений статистически значимы по сравнению с 1-й группой; p_2 — по сравнению со 2-й группой; p_3 — по сравнению с 3-й группой; p_4 — по сравнению с 4-й группой; p_5 — по сравнению с 5-й группой.

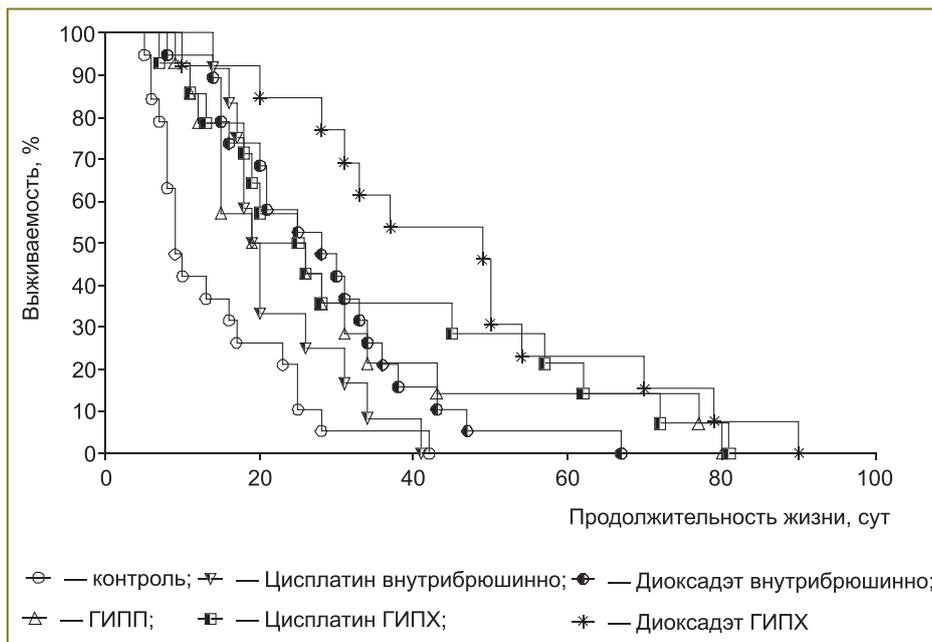


Рис. 1. Влияние Диоксадэта и Цисплатина при гипертермической интраперитонеальной перфузии на выживаемость животных с опухолью яичников (кривые Каплана–Мейера)

точного цикла, взаимодействуют с нуклеофильными группами ДНК, РНК и белка, образуют меж- и внутримолекулярные сшивки ДНК–белок и ДНК–ДНК [9, 13]. Молярная масса Диоксадэта ($M=322,36$ г/моль) незначительно больше, чем Цисплатина ($300,05$ г/моль). Одно из основных отличий физико-химических свойств между препаратами — растворимость в воде и липидах. Преимуществом диоксадэта является наличие амфифильных свойств, тогда как Цисплатин обладает только гидрофильными. Следовательно, в

опухолевую клетку оба препарата проникают одинаково и создают там высокую концентрацию, тогда как на ее поверхности и в пространстве вокруг опухоли высоким будет содержание только Диоксадэта в результате его липофильности [13, 14]. Значение AUC для Цисплатина составляет 12, для Диоксадэта — не установлено. По показателям растворимости и молярной массы Диоксадэт сходен с митомицином С, у которого AUC достигает 80. Исходя из этого мы можем предположить, что значение AUC Диоксадэта примерно такое же, как у митомицина С, что объясняет более высокий противоопухолевый эффект Диоксадэта по сравнению с Цисплатином при интраперитонеальном введении данных препаратов.

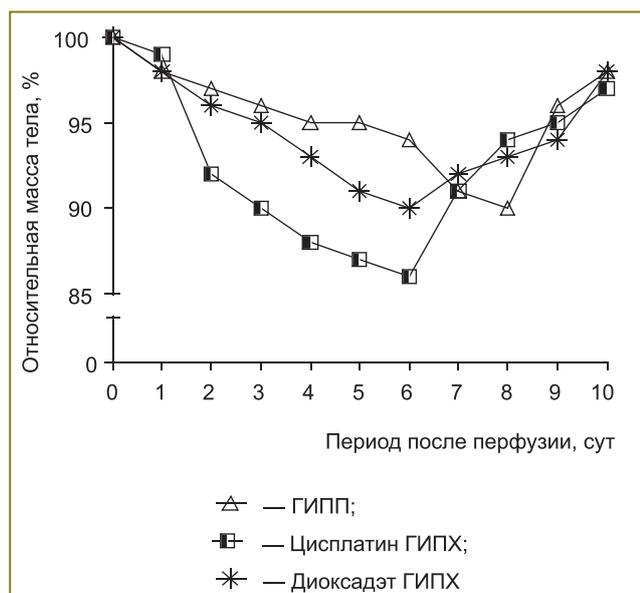


Рис. 2. Изменение средней относительной массы тела крыс-самок с опухолью яичника в течение 10 сут после гипертермической интраперитонеальной перфузии

При анализе изменения массы тела экспериментальных животных в первые 10 дней после гипертермической интраперитонеальной перфузии (рис. 2) максимальное снижение массы тела наблюдали в группе крыс, получавших ГИПХ Цисплатином (до 6-го дня после перфузии). Минимальные значения относительной массы тела в группах ГИПП и ГИПХ Диоксадэтом были равны. Полученные результаты могут быть обусловлены тем, что Цисплатин оказывает более выраженное токсическое действие, чем Диоксадэт, поэтому послеоперационный период у крыс в группе ГИПХ Цисплатином протекал тяжелее.

Перспективы ГИПХ для лечения канцероматоза брюшины. Полученные результаты дают возможность утверждать, что использование ГИПХ Диоксадэтом позволяет существенно повысить эффективность лечения канцероматоза брюшины у больных раком яичника. Преимуществом применения Диоксадэта для интраперитонеальной химиотерапии рака яичника служит более высокая эффективность по сравнению с Цисплатином и

то, что он не вызывает спаек в брюшной полости, тогда как осложнением при внутрибрюшинном введении препаратов платины является спаечный процесс. Кроме того, попадая в кровоток, Диоксадэт обладает только гематотоксичностью, тогда как препараты платины оказывают гематотоксическое, ототоксическое, нейротоксическое и нефротоксическое действия [9]. ГИПХ Диоксадэтом можно рекомендовать для дальнейших клинических испытаний с целью внедрения в практику лечения канцероматоза брюшины у больных с далеко зашедшими стадиями рака яичника. С учетом широкого спектра противоопухолевой активности Диоксадэта [9] следует предположить, что его высокодозная лекарственная форма может успешно применяться и в химиоперфузионном лечении канцероматоза брюшины, вызываемого злокачественными опухолями толстой кишки, желудка и других локализаций.

Заключение. На модели канцероматоза брюшины при раке яичника гипертермическая интраперитонеальная перфузия физиологическим раствором оказывает противоопухолевое действие, сопоставимое с эффектами внутрибрюшинного введения алкилирующих цитостатиков Цисплатина и Диоксадэта. При гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии Диоксадэт оказывает существенно более выраженное противоопухолевое действие, чем Цисплатин.

Финансирование исследования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России «Разработка инновационной технологии лечения диссеминированного рака яичника», соглашение №8305; стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики на 2012–2014 гг. «Разработка инновационного противоопухолевого лекарственного препарата для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшины»; программы «Участник Молодежного научно-инновационного конкурса» («У.М.Н.И.К.») Минобрнауки РФ (Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере, соглашения №9556р/14193 от 04.07.2011, №10810р/16939 от 13.08.2012, №141 ГУ1/2013 от 07.10.2013).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 487–497, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5).
2. Witkamp A.J., de Bree E., Van Goethem R., Zoetmulder F.A. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(6): 365–374, <http://dx.doi.org/10.1053/ctrv.2001.0232>.
3. Bettaieb A., Wrzal P.K., Averill-Bates D.A. Hyperthermia: Cancer treatment and beyond. In: *Cancer treatment — conventional and innovative approaches*. Edited by L. Range. InTech; 2013, <http://dx.doi.org/10.5772/55795>.

4. Current cancer treatment — novel beyond conventional approaches. Edited by Ö. Özdemir. InTech; 2011, <http://dx.doi.org/10.5772/897>.

5. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis. *Cancerologia* 2008; 3: 119–124.

6. Ceelen W.P., Peeters M., Houtmeyers P., et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 535–541, [c10.1245/s10434-007-9648-5](http://dx.doi.org/10.1245/s10434-007-9648-5).

7. Roviello F., Caruso S., Marrelli D., et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol* 2011; 20(1): e38–e54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2010.09.002>.

8. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В. и др. Противоопухолевое действие диоксадэта в сравнении с цисплатином на модели асцитной опухоли яичника у крыс. *Вопр Онкол* 2011; 57(6): 770–774.

9. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Киреева Г.С. и др. Противоопухолевое действие диоксадэта в интраперитонеальном химиоперфузионном лечении распространенного рака яичника в эксперименте. *Вопр Онкол* 2014; 60(2): 72–78.

10. Ahmed K., Zaidi S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(4): 504–508.

11. Hegyi G., Szigeti G.P., Szász A. Hyperthermia versus oncothermia: cellular effects in complementary cancer therapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, article ID 672873, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/672873>.

12. Smet L.De, Ceelen W., Remon J.P., Vervaet C. Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent. *The Scientific World Journal* 2013(2013), article ID 720858. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/720858>.

13. Roberts J.J., Thomson A.J. The mechanism of action of antitumor platinum compounds. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1979; 22: 71–133.

14. Hasovits C., Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(4): 203–224, <http://dx.doi.org/10.2165/11598890-000000000-00000>.

References

1. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8): 487–497, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5).
2. Witkamp A.J., de Bree E., Van Goethem R., Zoetmulder F.A. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(6): 365–374, <http://dx.doi.org/10.1053/ctrv.2001.0232>.
3. Bettaieb A., Wrzal P.K., Averill-Bates D.A. Hyperthermia: Cancer treatment and beyond. In: *Cancer treatment — conventional and innovative approaches*. Edited by L. Range. InTech; 2013, <http://dx.doi.org/10.5772/55795>.
4. Current cancer treatment — novel beyond conventional approaches. Edited by Ö. Özdemir. InTech; 2011, <http://dx.doi.org/10.5772/897>.
5. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis. *Cancerologia* 2008; 3: 119–124.

6. Ceelen W.P., Peeters M., Houtmeyers P., et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 535–541, c10.1245/s10434-007-9648-5.
7. Roviello F., Caruso S., Marrelli D., et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol* 2011; 20(1): e38–e54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2010.09.002>.
8. Bespalov V.G., Beljaeva O.A., Panchenko A.V., et al. Antitumor activity of dioxadet compared with cisplatin activity in ascitic ovarian tumor rat model. *Voprosy onkologii* 2011; 57(6): 770–774.
9. Bespalov V.G., Beljaeva O.A., Kireeva G.S., et al. Antitumor effect of dioxadet in intraperitoneal chemoperfusion treatment for advanced ovarian cancer in experimental setting. *Voprosy onkologii* 2014; 60(2): 72–78.
10. Ahmed K., Zaidi S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. *J Pak Med Assoc* 2013; 63(4): 504–508.
11. Hegyi G., Szigeti G.P., Szász A. Hyperthermia versus oncothermia: cellular effects in complementary cancer therapy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, article ID 672873, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/672873>.
12. Smet L.De, Ceelen W., Remon J.P., Vervaeke C. Optimization of drug delivery systems for intraperitoneal therapy to extend the residence time of the chemotherapeutic agent. *The Scientific World Journal* 2013(2013), article ID 720858, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/720858>.
13. Roberts J.J., Thomson A.J. The mechanism of action of antitumor platinum compounds. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1979; 22: 71–133.
14. Hasovits C., Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(4): 203–224, <http://dx.doi.org/10.2165/11598890-000000000-00000>.