

©С. І. Кіркільєвський¹, І. В. Жулкевич⁵, А. А. Машуков³, В. Є. Максимовський², А. І. Рибін², О. І. Ткаченко², Р. Р. Ярема⁴, Д. М. Осадчий², М. А. Огорчак⁴, В. В. Пирогов², В. А. Лінкевич²

Національний інститут раку¹

Одеський національний медичний університет²

КУ "Одеський обласний онкологічний диспансер"³

Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр⁴

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"⁵

МІСЦЕ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНО-ДИСЕМІНОВАНИЙ РАК ШЛУНКА

Резюме. Виконання поєднання гастректомії (ГЕ), перитонеоектомії (ПЕ) і внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (ВЧГТХП) при раку шлунка (РШ) є частиною специфічної медичної ідеології, яку впровадила група ентузіастів, об'єднаних під егідою PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International – Всесвітня медична спільнота з вивчення перитонеального канцероматозу). Очікується, що з часом ГЕ/ПЕ/ВЧГТХП стане стандартом комбінованого лікування хворих на канцероматоз при РШ. У статті представлено досвід Одеського центру реконструктивної та пластичної медицини і Одеського національного медичного університету щодо використання методики внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (ВЧГТХП або процедури HIPEC), у т.ч. в лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка. Коротко представлено огляд деяких етапів розвитку хірургії раку шлунка.

Мета дослідження – вивчити і дослідити виживання хворих на канцероматоз при використанні стандартної внутрішньочеревної хіміотерапії і процедури HIPEC.

Матеріали і методи. У дослідження включено 47 осіб, яких прооперовано з приводу канцероматозу очеревини в період 2015–2017 рр. У клініці реконструктивної та пластичної медицини Одеського національного медичного університету. Досліджували тільки радикально або умовно-радикально прооперованих хворих. Середній вік – 54,9 року, чоловіків – 14, жінок – 33. В усіх випадках діагноз було верифіковано гістологічно. Для порівняння виживання хворих після ПЕ/ВЧГТХП було набрано ретроспективну групу порівняння, в яку включили 22 хворих на канцероматоз черевної порожнини, для лікування яких застосовували тільки внутрішньочеревну системну хіміотерапію (СХ).

Результати досліджень та їх обговорення. Проведене власне спостереження, засноване на аналізі історій хвороби 47 хворих, яким провели ВЧГТХП при раку шлунка, раку яєчників, колоректальному раку і деяких інших видах злоякісної патології черевної порожнини. Порівнювали виживання хворих після процедури HIPEC і пацієнтів із канцероматозом черевної порожнини, яким виконали тільки внутрішньочеревну системну хіміотерапію (СХ). Виживання хворих після виконання циторедуктивних операцій (у статті використано Міжнародну аббревіатуру CRS – cytoreductive surgery), в т.ч. з приводу раку шлунка, була незначно гірше, ніж після СХ. Інтерес представляє можливість індивідуалізації схеми ВЧГТХП з точки зору призначення певного хіміопрепарату. У зв'язку з цим оформлено патент UA 121792 U від 11.12.2017. Машуков А. О., Максимовський В. Є., Четвериков С. Г., Лук'янчук О. В., Осадчий Д. М., Заволока С. О., Роша Л. Г., Пирогов В. В. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. При цьому застосовано індивідуальний підхід процедури HIPEC до виконання залежно від експресії того чи іншого маркера в пухлинній тканині. Перед процедурою виконують лапароскопію із забором достатньої кількості матеріалу з пухлинної тканини, з подальшим його імуногістохімічним дослідженням на основні маркера чутливості терапії: TOP2A, ERCC1, TS.

Висновки. З огляду на міжнародні дані й дані деяких вітчизняних онкологічних центрів (Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр), необхідний більш ретельний відбір хворих, ґрунтуючись на значенні перитонеального індексу канцероматозу (PCI – peritoneal carcinomatosis index) і рівні планованої циторедукції.

Ключові слова: внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія; канцероматоз черевної порожнини; рак шлунка; циторедуктивна хірургія; перитонеальний індекс канцероматозу; гастректомія; виживання; системна хіміотерапія.

ВСТУП Комбіноване лікування місцеворозповсюджених стадій раку шлунка диктує розробку нових і удосконалення існуючих методів лікування як для поліпшення виживання, так і для якості життя хворих. Методика внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (ВЧГТХП), яку застосовують при перитонеальному канцероматозі й саркоматозі, не претендує на те, щоб стати панацеєю. На сьогодні не існує єдиної думки щодо розповсюдження канцероматозу очеревини, тому було б ефективно застосувати цю методику. Чималу роль тут відіграє локалізація первинної пухлини і локалізація віддалених метастазів. Ще кілька десятиліть тому канцероматоз, тобто наявність дрібних множинних метастатичних висипань на очеревині черевної порожнини, вважали невиліковним. А можливість виконання перитонеоектомії для видалення канцероматозних висипань сприймали без особливого інтересу. Швидкий технологічний прогрес останніх років поступово змінює ситуацію. Ще 20–30 років тому виконання резекції шлунка у пацієнтів 70–80 років вважали межу онкохірурга. Рівень розвитку анестезіології дає хворому і його хірургу надію. Те, що раніше було технічно неможливим, через десятиріччя, у міру вдосконалення обладнання і методик, тепер швидко освоюють молоді покоління хірургів (рис. 1).

Хірургія раку шлунка (РШ) із самого її початку представляла безліч складнощів для хірургів, які нею займалися. Першу успішну резекцію шлунка виконав німецький хірург Теодор Більрот (1881) щодо раку антрального відділу шлунка. Етапи розвитку та становлення хірургії РШ залежали від удосконалення методики формування кишкового шва (Szerny; модифікований шов Альберта; серо-серозний шов Ламбера; вузлові шви Жобера; шви Пирогова–Баришівського–Матешука тощо), появи й удосконалення технік і технологій загальної анестезії, антибіотикопрофілактики. Надалі від появи лікарських препаратів, що блокують вибухонебезпечну секрецію підшлункової залози у післяопераційних пацієнтів, удосконалення тромбопрофілактики, появи анестезіології та реаніматології як окремих спеціальностей у середині ХХ ст. З'явилися атравматична шовна нитка і спеціалізо-



Рис. 1. Апарат "Performer Most". Різні перфузійні методики в одному флаконі: штучна печінка; плазмосорбція; гемофільтрація великих обсягів; TPE; терапевтична плазмозаміна; PAP; плазмосорбційна гемоперфузія; ВЧГТХП; ізольована гіпоксична перфузія; гіпертермічна ізольована перфузія органів (печінка, легені); SCUF, постійна ультрафільтрація; CVVH, постійна вено-венозна гемофільтрація; CVVHD, постійний вено-венозний гемодіаліз; CVVHDF, постійна вено-венозна гемодіалізофільтрація; CPFA, комбінована плазмодіалізація, абсорбція і гемодіаліз; ECLS, екстракорпоральне легеневе забезпечення, HP, гемоперфузія.

ваний хірургічний інструментарій (наприклад шлунковий жом Пайра, ранорозширювач Сігала-Кабанова, ретракторна система від Thompson тощо). У подальшому – поява електрохірургічного інструментарію, необхідного для менш травматичного препарування тканин (монополярна електрокоагуляція Valleylab, апарати Ethicon Harmonic Ultracision, "LigaSure" у складі "Форс Тріад", апарат для електрохірургії ЕКВЗ-300 ПАТОНМЕД, ультразвукові дисектори-аспіратори від Soring і SONOCA, аргоноплазмовий скальпель тощо) (рис. 2).

У певні періоди розвитку хірургії раку шлунка післяопераційна летальність складала 63 % (у 1933 р. світовий досвід становив 165 операцій). Протягом багатьох років високу частоту неспроможності езофагоєноанастомозу вважали стримульованим фактором № 1 для подальшого розвитку й удосконалення методик. Було запропоновано більше 30 модифікацій анастомозу, який упродовж десятиріч залишався справжньою ахілесовою п'ятою резекції шлунка.

Потрібно заглибитися в моменти історії хірургії раку шлунка і подивитися як все починалося. Наприклад, першу лімфодисекцію при раку шлунка виконав японський автор Каджітані в 1942 р., а стандартом вона стала лише в 2000–2001 рр. (XVI Всесвітній з'їзд з раку шлунка, Нью-

Йорк). У національні стандарти D2-лімфодисекція увійшла ще пізніше (у німецькі національні стандарти – в 2010 р.). У національні українські стандарти до сих пір не включена [24]. Серед вітчизняних авторів, великі лімфодисекції виконував ще у далекому 1959 р. доктор М. З. Сігал у м. Казань.

Першу в історії резекцію шлунка (РШ) виконав Jules-Emile Pean 4 квітня 1879 р. [5] у госпіталі Frere St. Jean de Dieu в Парижі (рис. 3). Операцію автор описав як "пілоректомію". Пацієнт помер на 5-ту післяопераційну добу. При виконанні патологоанатомічного розтину було відмовлено, однак сам Жюль Еміль відчував [1], що краще було б сформувати шов нерозсмоктувальним кетгуттом, а нерозсмоктувальним шовком [1]. З цієї тезою можна не погоджуватися, але вона цілком відображає сумніви піонерів "шлункової" хірургії тих часів. 19 місяців пізніше, 16 листопада 1880 р. "гордий" [1] польський хірург Людвіг фон Рідігер виконав пілоректомію у пацієнта віком 30 років зойно відкритий ним приватній клініці в Shelmo. Вважають, що він був першим, хто сформував гастроєноанастомоз (тобто його ім'ям могла б називатися методика БІІ). У 1880 р. він також виконав пілоректомію 63-річному Julius Mickotajewicz,



Рис. 2. Вид операційного поля після перитонеоектомії, видалення макропрепарату. Етап формування апаратного степлерного анастомозу. Стаціонарний металевий ранорозширювач за типом Томпсона.



Рис. 3. Госпіталь Frere St. Jean de Dieu в Парижі, де Жюль Еміль Пеан виконав першу резекцію шлунка.

який страждав від дуоденальної виразки. Було використано хлороформову анестезію протягом 4-годинної операції [5–7]. Пацієнт помер через 12 год після операції від серцево-судинної недостатності. Т. Більрот виконав успішно часткову гастректомію Therese Heller у 44-річної хворої, яка страждала від РШ. Цей крок став підсумком кількох років кропіткої експериментальної роботи [2] його хірургічного колективу, в який входили Czerny, von Mikulicz, Woelfler і von Hacker [3].

“Щоб заспокоїти тих, хто вважає оцю мою дію нерозважливо сміливим експериментом на людях, скажу, що це далеко не так. Резекція шлунка була ретельно розроблена анатомічно, фізіологічно і технічно моїми студентами і мною безпосередньо, як і будь-яка інша нова дія. Кожен хірург, який має досвід в експериментах на тваринах і на трупному матеріалі, розуміє, що резекція шлунка все одно матиме успіх. Встановити, що є показання та протипоказання, розробити техніку для широкого використання – має бути нашою наступною метою і об’єктом наших подальших вивчень”.

Першу тотальну гастректомію виконав американський хірург Phinneas Connor [8] з Cincinnati. У 1884 р. Фіннеес Коннор оперував 55-річну пацієнтку з розповсюдженим на кардію раком шлунка. На жаль, хвора померла на операційному столі після видалення препарату [8]. Першу ж успішну гастректомію виконав швейцарець Carl Schlatter [10] з Zurich. Він також був першим, хто сформував анастомоз між куксою стравоходу і петлею порожньої кишки. Хворий одужав і за 2 місяці набрав 3,6 кг. Усі наступні способи формування петлевого езофагоєюноанастомозу (Гіляровича, Шалімова, Бондаря тощо) – це по-суті, лише модифікації анастомозу за Шлаттером і продовження його хірургічного успіху.

Другий випадок успішної резекції шлунка описав Brigham [9] з Boston, Massachusetts у 1898 р., на цей раз анастомоз було сформовано між стравоходом і дванадцятипалою кишкою за допомогою гудзика Мерфі (Murphy's button), використовувати яку в хірургії почали ще 6 років тому. Саме гудзик Мерфі став прообразом степлера, (рис. 4) [11]. Тобто Brigham виконав операцію Накаями, завершивши її формуванням степлерного езофагодуоденоанастомозу, першого в історії світу. Навіть сьогодні, 120 років потому, це має величезне значення.

Чи варто говорити про те, що перші вісцеральні анастомози були взагалі однорядними?

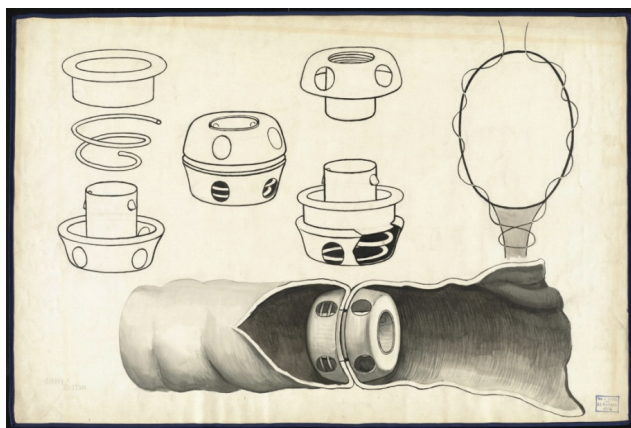


Рис. 4. Успішна гастректомія вперше із формуванням езофагодуоденоанастомозу за допомогою гудзика Мерфі, яку виконав Brigham.

Внутрішньочеревна гіпертермічна перфузія є методом паліативного лікування хворих на канцероматоз і саркоматоз. Історія ВЧГТХП починається ще у 80-х роках минулого століття, в 1988 р. У Chibo medical center японський хірург Фуджімото виконав першу процедуру. Циторедуктивна хірургія раку шлунка сьогодні асоціюється із видатними іменами Paul H. Sugarbaker [25], Glehen Oliver [25], Marcello Deraco [12, 13, 15, 25], John Spiliotis [16, 17] і багатьма іншими.

Застосування терміна “циторедуктивна хірургія” до лікування раку шлунка носить безумовно досить спірний характер. Контекстом його є популярні й ходові в практичній медичній англійській мові вирази “salvage therapy” і “debulking surgery”, відповідників яких немає в українській мові. А тому, не є частиною української медичної термінології. Як не є частиною пострадянської деонтології сама думка про те, щоб пацієнт був добре ознайомлений із деталями свого захворювання. Що, навпаки, є екзистенціальним стовпом західної медичної школи, що полягає в повазі до людини і до її вибору самому керувати своєю долею й обирати власне майбутнє. Така специфічна форма поваги не могла сформуватися протягом лише декількох поколінь. Швидше, навпаки, бере свій початок ще у фундаментальних християнських віровченнях, які історично формували світогляд Європи, а потім вже і Commonwealth of Nations, куди входять Великобританія, США, Австралія, Канада й усі інші країни і народи, об’єднані поняттям “Захід” або “Вільний Світ”. Хворого із самого початку інформує лікуючий лікар про наявність у нього занедбанного онкологічного процесу із застосуванням досить жорстоких статистичних прогнозів і формулювань. І тільки лише пацієнт може прийняти або відкинути певну методику, знаючи її незначну або спірну ефективність, високу вартість, відсутність у стандартах медичного мейнстриму, іноді експериментальний характер. Такого роду волонтерство має безліч парамедичних гіпостасей: згоду на вилучення органів після смерті заради порятунку чийогось життя, участь у клінічних дослідженнях, високу дискусію в медичному та громадському співтоваристві з питань евтаназії, сурогатного материнства, клонування та ін.

Знаючи про завершення власного життя і не перебуваючи в полоні брехні заради порятунку, людина по-іншому розпоряджається власними роками, тижнями, днями, годинами. Ми маємо справу зі спільнотами, для яких і Закон, і Конституція є такими ж медичними документами, як й Історія хвороби. Надання такого права хворому на рак шлунка з канцероматозом вважають благом. Саме тоді людина здатна правильно розпорядитися своїми ресурсами, чи фінансовими, сімейними, часом, соціальними і т.д. І ось саме в середовищі таких спільнот зародилися і “salvage therapy” і “debulking surgery”. Саме тоді пацієнт делегує свого хірурга “зробити щось, що здатне продовжити життя”, що і має на увазі (дуже) часткове видалення пухлини і саму “debulking surgery”. Хворий апелює до свого хіміотерапевта “провести нехай навіть паліативну хіміотерапевтичну процедуру, що має на увазі “salvage therapy”. Автор цих рядків мав досвід спілкування з пацієнтом, якому хірург не зробив паліативної операції, про що той хворий згодом дізнався. Його було прооперовано в іншій клініці, де цю дуже бажану їм паліативну процедуру була все ж виконано.

Не можливо не торкатися настільки спірних питань, навіть поверхнево обговорюючи методику ПЕ/ВЧГТХП. Ці питання назустріч, але ситуація майже не змінюється

через консервативність медичних співтовариств. “Терапія вибору” і “хірургія вибору” відрізняються від концепції “лікування за життєвими показаннями”. Швидше вони є двома екстремальними проявами способу лікування хвороб взагалі. Перші два дають надію невиліковним пацієнтам на продовження життя, останнє – порятунок у медичних ургентних і термінових ситуаціях. Так звані “листи очікування” для ПЕ/ВЧГТХП в державних страхових госпіталях за кордоном становлять 11–12 місяців. У середньому професор, який оперує, і його медичний колектив разом з усіма супроводжувальними службами виконують одну (!) таку операцію в тиждень. При бажанні пацієнта цей же лікар може виконати процедуру ПЕ/ВЧГТХП у приватному госпіталі значно швидше. Існує думка, що якась частина таких пацієнтів не доживає до операції, або РСИ-індекс за цей час, незважаючи на СХ, збільшується, що диктує видалення хворого з листа очікування. Дивно, що слово “паліативний” в медицині англійською мовою великих спеціалізованих спільнот, наприклад PSOGI, застосовують рідко. Немає його ні в доповідях, ні у презентаціях, ні в стендових доповідях. Слова “palliation”, “palliative” використовують як доповнення до слів “реабілітація”, “виходжування”, “симптоматична допомога” [30]. Розмовна мова практично кожного лектора насичена словосполученнями “salvage therapy” і “debulking surgery”.

Виконання циторедукції при РШ, навіть коли хірург каже про т. зв. операції СС-0 (complete cytoreduction), випирається в ряд ідеологічних питань. Чи виправдана настільки тяжка травма у старого пацієнта? Чи виправдане виконання одночасної резекції шлунка, лімфодисекції, перитонеоектомії, ВЧГТХП в один етап? Чи потрібно тоді робити лімфодисекцію? Часта в таких випадках резекція підшлункової залози? Наскільки ретельно повинен бути підбір хворих? Де та межа, до якої усі ці дії є юридично виправданими? Етично правильними? Колись адже напевно ці складні витратні травматичні методи (ПЕ/НІРЕС) стануть стандартом? Чи стануть? Чи виправдані такі значні фінансові витрати? Де той вік і певний ступінь тяжкості супутньої патології, до якого таке екстремальне (екстремістське)? Лікування ще можливо? Чи виправдана агітація хворих та їхніх родичів на користь виконання цих процедур? Ідеологія “salvage therapy” і є т. зв. “терапією порятунку”, тобто може і не привести до очікуваного ефекту, але практикується із розумінням наявності точного ефекту в певному відсотку випадків. На цьому принципі засновано фундамент філософії упровадження ПЕ/ПЕ/НІРЕС.

Метою дослідження було вивчити і дослідити виживання хворих на канцероматоз при використанні стандартної внутрішньовенної хіміотерапії і процедури НІРЕС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включено 47 осіб, оперованих з приводу канцероматозу очеревини в період 2015–2017 рр. Хворих прооперували в Клініці реконструктивної та пластичної медицини Одеського національного медичного університету. Досліджували тільки радикально або умовно-радикально прооперованих хворих. Середній вік – 54,9 року, чоловіків було 14, жінок – 33. В усіх випадках діагноз було верифіковано гістологічно: в 7 осіб була помірно диференційована карцинома, у 4 – низькодиференційований рак, в 1 – високодиференційований, ще в 1 – анаплазована карцинома, в інших випадках – змішаний характер диференціювання. Для порівняння виживання хворих після ПЕ/

ВЧГТХП було набрано ретроспективну групу порівняння, яку склали 22 хворих на канцероматоз черевної порожнини, і для їх лікування застосовували тільки внутрішньовенну системну хіміотерапію (СХ).

Для ВЧГТХП у 2 випадках використовували мітоміцин-С в дозах 18 і 20 мг. В інших – цисплатин у дозі 80–90–100 мг або поєднання цисплатину і доксорубіцину в дозах 20–24–25–28–30–47–50 мг. Найчастіше застосовували поєднання хіміопрепаратів – у 14 хворих. У 19 випадках використовували тільки ВЧГТХП, в інших – поєднання ПЕ/ВЧГТХП. Тільки ВЧГТХП практикували в профілактичному ад’ювантному режимі. У 2 пацієнтів процедуру провели з приводу колоректального раку, в 7 – РШ, в 1 – раку ендометрія, в 2 – мезотеліоми очеревини, в інших – раку яєчників, у 1 – раку нирки. В 7 хворих процедура тривала 60 хв, у більшості пацієнтів – 90 хв. У 12 випадках виконували лапароскопічний доступ. При використанні 2 препаратів редукції для ВЧГТХП дозування цисплатину зазвичай не виконували, доза складала 75–77–80–85–88–90–97–100 мг. В 1 випадку ПЕ/ВЧГТХП провели з приводу саркоматозу черевної порожнини у 55-річної хворої з діагнозом рецидивної лейоміосаркоми тіла матки. Прогресування захворювання після оперативного лікування (2016), стан після 2 курсів паліативної ПХТ. Мітоміцин-С використовували хворим на метастатичний колоректальний рак. У дослідження включали пацієнтів із канцероматозом і підтвердженою відсутністю віддалених метастазів в інші органи. Для підтвердження даного факту широко застосовували ПЕТ/КТ. Середнє дозування доксорубіцину становило (29,15±15,0) мг, середня доза цисплатину становила (92,85±5,0) мг.

Контрольну групу склали 22 хворих на абдомінальний канцероматоз, яким проводили виключно СХ. Було включено 15 жінок і 7 чоловіків, середній вік 58,6 року, в 9 хворих було верифіковано рак яєчників, у 8 – рак товстої кишки, в 5 – рак шлунка. У 8 випадках був G₂, в 6 випадках – G₃, у 1 – G₁, у решти – пухлина мала змішаний характер диференціювання. Як правило, пацієнтам призначали поліхіміотерапію з використанням цисплатину в дозі 100–140–150 мг, 5-фторурацилу в дозуванні 720–1000–2800 мг, кальцію фолінату 300–360–600 мг, фторафуру в курсовій дозі 16 800 мг, оксаліплатину – 150–250 мг, доцетакселу – 120–140–160 мг, паклітакселу – 260–300 мг, епірубіцину – 90 мг. Також у багатьох випадках застосовували гемцитабін, вінорельбін, етопозид, ендоксан, кселоду. Середня використана доза цисплатину складала при цьому (138,00±25) мг, доцетакселу – (133,33±10) мг. Найчастіше застосовували в хіміотерапії РШ, згідно з літературними даними [21], є такі препарати, як “5-фторурацил” (5-ФУ, частота об’єктивного ефекту 21 %), “Метотрексат” (об’єктивний ефект 11 %), “Гемцитабін” (об’єктивний ефект 0 %), UFT (об’єктивний ефект 28 %), S1 (об’єктивний ефект 49 %), гідроксисечовина (об’єктивний ефект 19 %), “Мітоміцин-С” (об’єктивний ефект 30 %), “Доксорубіцин” (частота об’єктивного ефекту 17 %), “Епірубіцин” (об’єктивний ефект 19 %), “Цисплатин” (об’єктивний ефект 19 %), “Карбоплатин” (об’єктивний ефект 5 %), “Паклітаксел” (об’єктивний ефект 17 %), “Доцетаксел” (об’єктивний ефект 21 %), “Іринотекан” (частота об’єктивного ефекту 23 %), “Топотекан” (об’єктивний ефект 6 %). При цьому цисплатин показує ефективність, подібну до таксанів. Відносно мало використовують у лікуванні раку шлунка іринотекан і мітоміцин-С. Незаслужено незареєстровані в Україні S1

і UFT (у них більш слабка фармацевтичне лобі на ринках Європи і Північної Америки, хоча обидва активно застосовують у Південній Америці, Азії, Іспанії і особливо Японії). Вони мають зручний для пацієнта амбулаторний режим прийому і володіють найвищими показниками ефективності. UFT являє собою комбінацію фторафуру й урацилу в поєднанні 1:4. S1 складається з поєднання фторафуру, 5-хлоро-2,4-дигідропіримідину й оксонату калію в молярному відношенні 10:4:10. Оксонат калію гальмує фосфорилування метаболітів 5-ФУ в стінці шлунково-кишкового тракту, що приводить до зменшення токсичних ефектів. 5-хлор-2,4-ДПД є інгібітором дигідропіримідину дегідрогенази (ДПД), високі концентрації якої приводять до швидкого розпаду 5-ФУ. Тут доречно також згадка ще про один фторпіримідин, який не зареєстровано в Україні – томудекс (ралтитрексид). Томудекс є незворотним блокатором ферменту тимідилатсинтази (ТС) в пухлині [32]. ТС бере участь у метаболізмі пухлинної ДНК. До сих пір ТС рутинно не досліджують, тому логічно було б використовувати томудекс для модуляції активності 5-фторурацилу, фторафуру і капецитабіну. Оскільки ТС – фізіологічний антагоніст 5-фторурацилу, дезоксиридинмонофосфат (дУМФ) під впливом ТС переходить в тимідинмонофосфат (ТМФ), що під дією тимідинфосфорилази (ТФ) переходить у тимідинтрифосфат (ТТФ). Також відомо, що ТФ – каталізатор переходу фторафуру в 5-фторурацил, а ТС каталізує перехід фолієвої кислоти в пурини і піримідини ДНК. Дигідропіримідин дегідрогеназа (ДПД) стимулює розпад 5-ФУ і нівелює його активність в тканинах пухлини. Вважають, що оксаліплатин пригнічує роботу ферменту ДПД (також є модулятором катаболізму 5-ФУ). Саме тому настільки ефективно поєднання оксаліплатину і 5-ФУ в схемах типу FOLFOX4. За повідомленнями М. Р. Лічініцер та співавторів [32] за тією ж причиною препарат UFT ефективніший від фторафуру і капецитабіну, так як в його склад входить ще й урацил, що також як і оксаліплатин є інгібітором роботи ДПД. І нарешті, майже 50 % частота об'єктивних ефектів S1 також зумовлена властивостями його молекули до блокади роботи ДПД і катаболізму фторпіримідинів. Таким чином, найкращий пухлинний фенотип із точки зору активності та ефективності фторпіримідинів – це “ТС-, ТФ-, ДПД-”. При “ТС+, ДПД+” 5-ФУ неефективний, як наприклад, і при позитивному тесті на мікросателітну нестабільність [32]. Томудекс зареєстровано в РФ, де активно застосовують з початку 2000 років. Вважають, що імуністохімічно досліджують ДПД у тканинах організму (наприклад у букальному зіскрібку), тому що його активність індивідуально генетично запрограмована у людини ще з народження і є константою. ТС і ТФ досліджують безпосередньо в пухлині, тому що експресія їх варіює при різних видах пухлин і може змінюватися.

Маркер активності ферменту тимідилатсинтази (ТС, синонім метилентетрагідрофолат метилтрансфераза) оцінено як “позитивний” у 6 хворих, які увійшли в дослідження з приводу раку шлунка. Фермент каталізує метилування дезоксиридинмонофосфату (дУМФ) з перетворенням його в тимідинмонофосфат (ТМФ). Дана його властивість актуально з точки зору оцінки ефективності терапії фторпіримідинами (зокрема фторафуром, капецитабіном, 5-фторурацилом тощо). Використовували клон моноклональних антитіл компанії DACO – TS106. Оцінювали вираженість реакції у певній кількості клітин, наприклад, позитивна реакція помірного ступеня (2 бали) при-

близно в 80 % клітин пухлини (3 бали), загальний бал 2x3=6 експресія помірна (2+). Експресія TS відображала чутливість до цитостатичної терапії. Оцінка її в балах становила: 8; 0; 2; 2; 2. Значення експресії “0” відображало високу чутливість до терапії, значення “8” – повну нечутливість. Звертає увагу висока, близька до 80 %, позитивна кореляція між експресією цього маркера і розмірами видаленої пухлини шлунка ($\rho_{\text{Спірмена}} = 79,32\%$); $\rho_{\text{Спірмена}} = 66,67\%$ – між TS і ступенем залучення пухлинного судинного русла (ν , класифікація JGCA, рубрика 2.1.6.3.2), середня негативна кореляція $\rho_{\text{Спірмена}} = -51,81\%$ з Ki-67. Висока позитивна кореляція з p53, $\rho_{\text{Спірмена}} = 84,04\%$.

Порівняння загального виживання у групі ВЧГТХП в дослідженні здійснювали із хворими, які перенесли тільки поліхіміотерапію, яку призначали внутрішньовенно. Для системної хіміотерапії хворих на рак шлунка використовували схеми ЦЕЛФ (PELF: цисплатин, епірубіцин, лейковорин, 5-ФУ), ЕЦФ (ECF: епірубіцин, цисплатин, 5-ФУ), ЦФ (CF, PF: цисплатин, 5-ФУ), ЕЛФ (ELF: етопозид, лейковорин, 5-ФУ), ФАМ (FAM: 5-ФУ, доксорубіцин, мітоміцин-С) і деякі інші.

Performer-LRT – це апарат для виконання процедури HIPEC. Це багатофункціональна комп'ютеризована система, що підтримує ряд режимів гіпертермічної хіміотерапії, за допомогою екстракорпорального циркулювання спеціалізованого розчину, який готуються ex tempore (рис. 5). Хемотерапевтичні препарати високотоксичні. ВЧГТХП створює середовище для локального впливу високих доз токсичних хіміопрепаратів у черевній порожнині. Циркуляторні параметри процедури – температура, об'єм, швидкість інфузії – коригуються протягом процедури HIPEC.

Комплекс обладнання включає в себе наступні пристрої: нагрівальну систему, 8 медичних температурних зондів, 4 перистальтичних насоси, інфузомат, контролер балансу рідин, монітор тиску потоку, монітор сатурації і гематокриту, датчик контролю повітря і клапанну засувку, датчик можливих витоків крові, акумулятор на випадок перепаду потужності струму, РК монітор, карта пам'яті й принтер.

Порівняння тривалості життя хворих, які перенесли ПЕ/ВЧГТХП проводили шляхом побудови кривих виживання за Капланом–Майером. У жодному разі поки не було показано збільшення тривалості життя пацієнтів після процедури HIPEC порівняно з контрольною групою. Криві

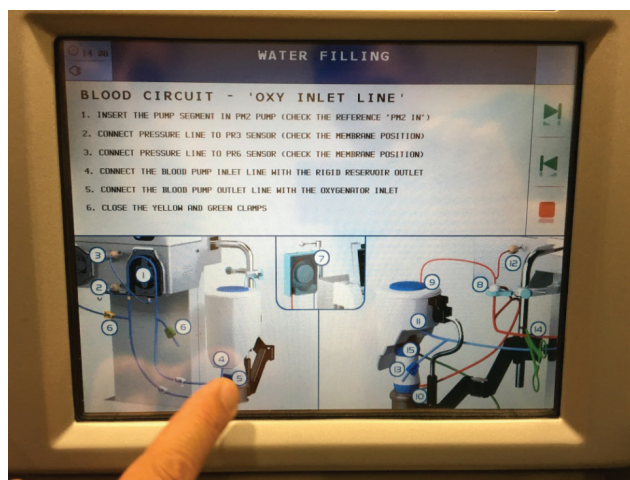


Рис. 5. Програмне забезпечення апарату “Performer-LRT” містить детальну покрокову інструкцію для точного виконання процедури.

виживання були побудовані для 3 основних локалізацій, які увійшли в дослідження: раку шлунка, раку яєчників і колоректального раку (рис. 6–8). Незважаючи на значну хірургічну травму, інтраопераційну хіміотерапію, ми не спостерігали скільки-небудь тяжких ускладнень, пов'язаних із самою процедурою. Гематологічної токсичності не було.

Усі хворі перенесли задовільно процедуру CRS/HIPEC. Зокрема, ми відстежили 11 лабораторних показників. Досліджували рівні гемоглобіну, лейкоцитів, тромбоцитів, загального білка, білірубину, глюкози сироватки крові, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, тимолову пробу, протромбіновий індекс і фібриноген. Найзначніші показники не зазнали істотних змін після проведення процедури CRS/HIPEC. Відмічали не-

значно виражену негативну динаміку гемоглобіну на 6 г/л. Рівень лейкоцитів піднявся на 2 Г/л. Була більш негативна динаміка в тромбоцитах – їх рівень зменшився на $61 \times 10^9/\text{л}$. Концентрація загального білка сироватки крові знизилася на 7 г/л. Також незначно змінилися й інші показники загальноклінічних тестів. Таким чином, процедура CRS/HIPEC не вплинула негативно на лабораторні показники. Відмічено схильність до гіперкоагуляції, гіпопротеїнемії і гіперглюкозомії, що легко корегується призначенням стандартної інфузійної терапії (рис. 9).

Гематологічна токсичність має загальне негативне тло під час хіміотерапії. Найнегативніший вплив серед усіх спеціальних методів лікування в онкології пов'язаний з проведенням променевої і хіміотерапії [27]. Це важливий

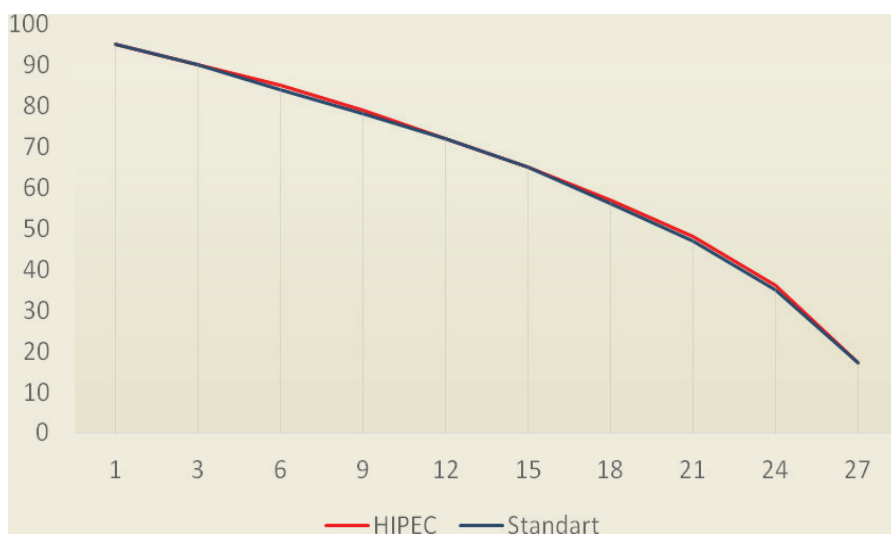


Рис. 6. Криві кумулятивного виживання хворих на рак яєчників, які перенесли процедуру HIPEC в поєднанні з циторедуктивною операцією, порівняно з групою пацієнтів із абдомінальним канцероматозом, яким виконували стандартну хіміотерапію.

Примітка. По осі абсцис – місяці життя хворих, по осі ординат – відсоток тих, хто вижив. Медіана в обох групах склала 21 місяць. Червоним кольором показаний графік виживання хворих CRS/HIPEC групи, синім – там, де виконано тільки внутрішньовенну поліхіміотерапію. Зроблено висновок про те, що виживання в обох групах мало подібні значення і межі. Виживання за Капланом–Майєром.

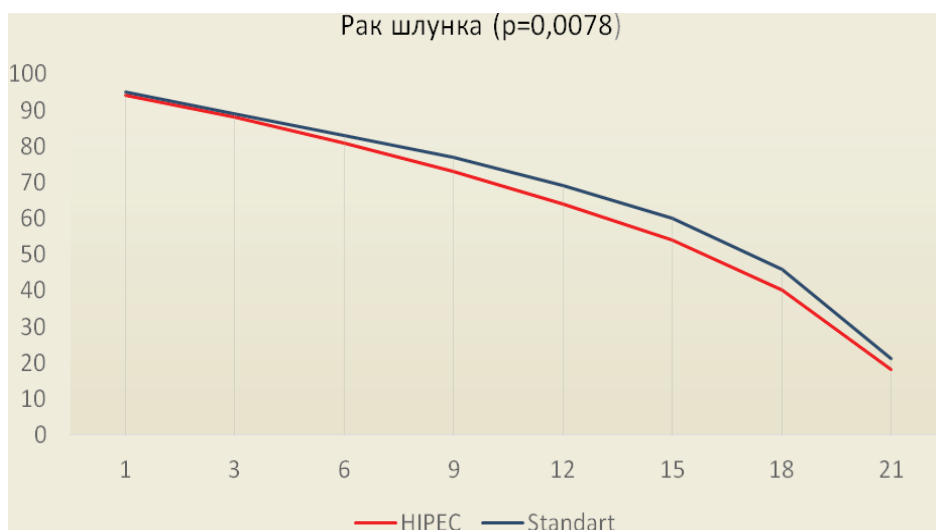


Рис. 7. Криві виживання хворих на рак шлунка, після процедури HIPEC у поєднанні з CRS, порівняно з групою пацієнтів з абдомінальним канцероматозом, яким проводили виключно СХ.

Примітка. По осі абсцис – місяці життя хворих, по осі ординат – відсоток тих, хто вижив. Медіана в обох групах склала 16,5 і 17 місяців, більше в групі СХ. Червоним кольором показано графік виживання хворих після процедур CRS/HIPEC групи, синім – там, де проведено тільки внутрішньовенну поліхіміотерапію.

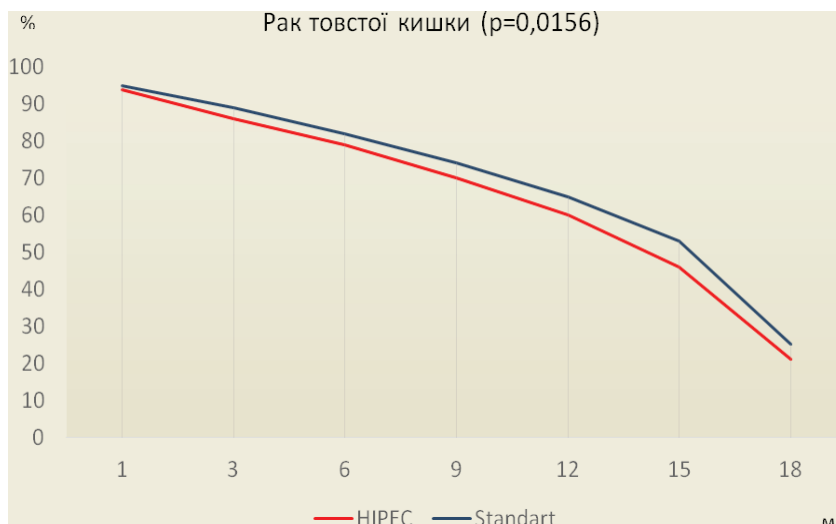


Рис. 8. Графіки виживання хворих на рак товстої кишки, після процедури HIPEC в поєднанні з CRS, порівняно із групою хворих з абдомінальним канцероматозом, яким проводили виключно стандартну хіміотерапію.

Примітка. По осі абсцис – місяці життя хворих, по осі ординат – відсоток тих, хто вижив. Медіана в обох групах склала 14 і 16 місяців. Червоним кольором показаний графік виживання хворих після HIPEC, синім – там, де проведено тільки внутрішньовенну ПХТ. Виживання за Капланом–Майєром.



Рис. 9. Криві кумулятивного виживання хворих з основними формами абдомінальних канцероматозів після процедури HIPEC у поєднанні з циторедуктивною операцією, порівняно з групою, де проводили стандартну хіміотерапію.

Примітка. По осі абсцис – місяці життя хворих, по осі ординат – відсоток тих, хто вижив. Червоним кольором показаний графік виживання хворих після процедури HIPEC, синім – там, де проведено тільки внутрішньовенну поліхіміотерапію. Виживання за Капланом–Майєром.

фрагмент загальної симптоматики, від якої на пряму залежить активність проведеної терапії. Виникнення тяжкої лейкопенії диктує необхідність її припинити, або призначити редукції дозування препарату. Наприклад, схема FLOT (F – 5-фторурацил, L – лейковорин, O – оксаліплатин, T – доцетаксел) відрізняється за тяжкістю гематологічної токсичності від XELOX (кселода + оксаліплатин). З огляду на відсутність інших ускладнень ВЧГТХП, гематологічний вплив процедури CRS/HIPEC становить значний інтерес [26].

Після виконання циторедукції в черевну порожнину встановлюють 5 ПХВ дренажів; спеціалізовані температурні датчики в черевну порожнину в малий таз й епігастральний простір, операційну рану зашивають наглухо. Процедуру HIPEC виконують на пристрої "Performer-LPT"

за допомогою насосів, нагнітають і евакуюють розчин хіміопрепарату з черевної порожнини.

Після досягнення температури (розчин ще не міститься в тілі хворого, а в системі апарату) 41°C, мітоміцин-С – 25 мг/мл, цисплатин – 100 мг/мл розчиняють в 5000,0 мл інфузійного розчину. В цей момент 0,9 % фізіологічний розчин циркулює в пристрої "Performer-LPT" зі швидкістю 700–800 мл/хв протягом 60 хв. Достатній обсяг розчину, що міститься в черевній порожнині, щомиті становить близько 3000 мл, коригується системою залежно від показників on line. Температуру, яку вимірюють спеціалізованими температурними датчиками, інстальованими в тіло пацієнта, коливається в межах від 41 до 43°C. Таким чином, увесь період роботи апарату можна описати кількома фазами: включення, самодіагностика, введення

розчину в систему, період нагрівання розчину в системі, період введення ліків у черевну порожнину, період охолодження черевної порожнини і період промивання від хіміопрепаратів. Основна частина процедури займає за часом від 45 до 90 хв. Протягом процедури в клініці контролюють такі показники: наявність гістологічного діагнозу і верифікованого гістологічно перитонеального канцероматозу, ступінь повноти циторедукції, серцевий індекс, середній артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, гемоглобін, сатурацію гемоглобіну киснем, наявність тяжкої серцевої або легеневої недостатності після процедури, зміну ударного обсягу серця, середній артеріальний тиск протягом процедури, індекс оксигенації, парціальний тиск кисню, парціальний тиск вуглекислого газу, pH крові тощо.

З метою збереження персональних даних пацієнта і клініки протокол не наведено в повному обсязі, проте навіть і так видно, наскільки детально відбувається моніторинг пацієнта. Здійснюють його за кількома групами даних: стан респіраторної системи, стан гемодинаміки, внутрішньочеревний тиск, тромбоеластограма (коагулограма), газовий склад крові тощо (рис. 10).

Інтерес представляє можливість індивідуалізації схеми ВЧГТХП з точки зору призначення певного хіміопрепарату. З приводу всіх основних форм пухлин можуть застосовувати 3–4 основні хіміопрепарати як основу процедури HIPEC. Це може бути доксорубіцин, як уже вищезазначалося. Його і цисплатин використовували найчастіше, також можуть бути оксаліплатин і мітоміцин-С. Роль маркерів чутливості пухлини до того чи іншого хімотерапевтичного засобу до сих пір не затверджено. Нижче наведено таблицю чутливості пухлин до різних хімотерапевтичних препаратів залежно від експресії того чи іншого маркера (табл.).

Також, як і для BRCA-асоційованого раку молочної залози, наявність ампліфікації цього гена при РШ означає резистентність до хімотерапевтичних режимів на основі таксанів [33] і антрациклінів й чутливості до мітоміцину-С [34], цисплатину і PARP-інгібіторів (полі-АДФ-рибоза-полімераза інгібітори: ПАРІБА [35]), перспективність імунотерапії [36]. Her-2neu позиціонується не тільки як фактор чутливості до терапії трастузумабом, але і чутливості терапії епірубіцином, доксорубіцином [37], ліпосомальну доксорубіцином. У зв'язку з цим оформлено патент UA 121792 У від 11.12.2017. Машуков А. О., Максимовський В. Є., Четверіков С. Г., Лук'ячук О. В., Осадчий Д. М., Заволока С. О., Роша Л. Г., Пирогов В. В. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцерома-

Рис. 10. Протокол спостереження за хворим протягом процедури ВЧГТХП в одній із клінік Італії.

тозом черевної порожнини. При цьому виконано індивідуальний похід до виконання HIPEC залежно від експресії того чи іншого маркера в пухлинній тканині. Перед процедурою виконують лапароскопію із забором достатньої кількості матеріалу з пухлинної тканини з подальшим його імуногістохімічним дослідженням на основні маркера чутливості до терапії: TOP2A, ERCC1. Такий індивідуальний підхід використали поки що лише в декількох пацієнтів і суттєво не вплинув на виживання (рис. 11).

CRS – "citoreductive surgery" [16, 17] належить до виконання перитонеоектомії (ПЕ), що передує внутрішньо-

Таблиця. Залежність виду ІГХ маркера і чутливості раку шлунка до конкретного виду хіміопрепарату

Вид маркера, що експресується в пухлину	Розшифрування	
	чутливий	резистентний
Іринотекан	Високий ** TOP01	Низький ** TOP01
Доксорубіцин	Високий ** TOP2A	Низький ** TOP2A
Оксаліплатин	Низький ** ERCC1	Високий ** ERCC1
Фторпіримідини-1	Низький ** TS	Високий ** TS
Фторпіримідини-2	Mut DPD	Wild DPD
Таксани-1	Низький ** TUBB3	Високий ** TUBB3
Таксани-2	Високий ** TLE3	Низький ** TLE3

Примітка. ** – рівень експресії маркера в пухлині.

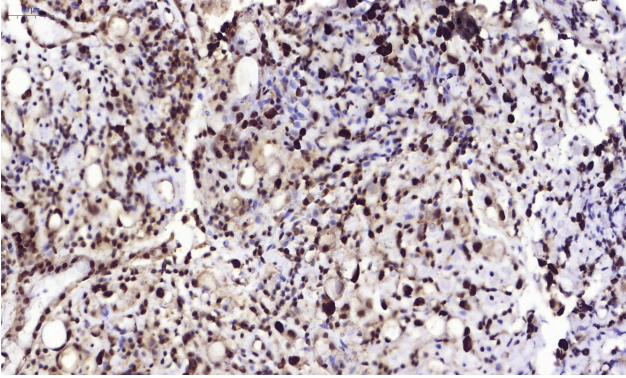


Рис. 11. Експресія топоізомерази-II-альфа в клітинах дискорганізуючої аденокарциноми шлунка. Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до TOP2A (DAKO, клон Ki-S1). Зб. 200.

черевній гіпертермічній хіміоперфузії (ВЧГТХП). ГЕ/ПЕ/НІРЕС відноситься і до “salvage therapy” і до “debulking surgery”, що являє собою те, що у “вітчизняній” онкологічній школі називають паліативним комбінованим лікуванням. Хірургічні підходи щодо видалення очеревини детально опрацював понад 20 років тому проф. Paul Sugabacker, тому не може виникнути чогось принципово нового. Ні ВЧГТХП, ні ПЕ не існують як окремі явища доказової медицини сьогодення [14]. Обидва терміни і можна використовувати для опису ідеології ПЕ/ВЧГТХП [16, 17]. Методика найефективніша при мезотеліомі й псевдоміксомі очеревини (процедуру виконують при PCI>20 балів), при раку яєчників (PCI<15), при колоректальному раку (PCI<12), дещо менш ефективна при раку шлунка (відносним максимумом вважають PCI=10, при обов'язковості дотримання повноти ступеня циторедукції CC-0) [13]. Перитонеальний індекс канцероматозу PCI може коливатися від 0 до 39. При цьому черевна порожнина, а саме вся поверхня парієтальної і вісцеральної очеревини, ділиться на 13 ділянок, кожна з яких може мати ступінь дисемінації від 0 до 3. Парієтальну очеревину поділено на 9 зон: центральну, праву верхню, епігастральну, ліву верхню, лівий фланк, ліву нижню, тазову, праву нижню, правий фланк. Залежно від розмірів пухлинної тканини в кожній ділянці, пухлинні ураження кваліфікують від LS_0 до LS_3 : LS_0 – немає пухлини в даній ділянці очеревини, LS_1 – розміри вогнищ до 5 мм, LS_2 – розміри вогнищ від 5 до 50 мм.

Англомовний термін “hyperthermic intraperitoneal chemotherapy” [15] можна використовувати для заміни абревіатури ВЧГТХП. Крім НІРЕС розвиваються інші подібні до неї методики: НІТОС (термічна хіміоперфузія плевральної порожнини), НІВЕС (гіпертермічна перфузія розчином хіміопрепарату порожнини сечового міхура), а також ізольована гіпертермічна хіміоперфузія кінцівок ІЛР, ізольована перфузія печінки та ін. Клініка реконструктивної та пластичної хірургії Одеського національного медичного університету є першою в Україні, де виконали процедуру ізольованої гіпертермічної хіміоперфузії при нерезектабельних пухлинах як нижньої, так і верхньої кінцівок. Вдалося зберегти нижню кінцівку (рис. 12).

На відміну від процедури ВЧГТХП, при цьому необхідна участь судинних хірургів і трансфузіолога, тому що система циркуляції включає складний артеріо-венозний судинний доступ, артеріо-венозну ізоляцію кінцівки на час процедури, а також введення в циркуляційний контур

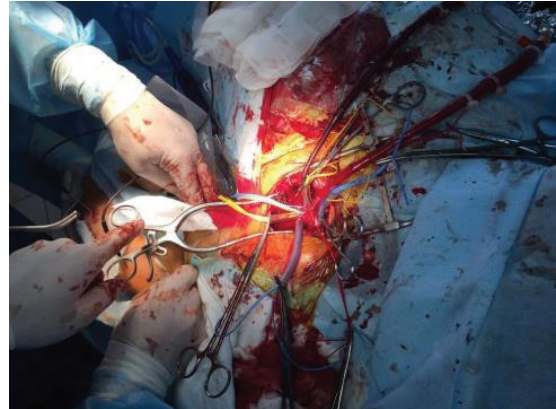


Рис. 12. Хворому з саркомою нижньої кінцівки виконано процедуру ІЛР – ізольовану гіпертермічну хіміоперфузію кінцівки.

високих доз хіміопрепарату. Якщо циркуляційно кінцівка ізольована не в повному обсязі, потрапляння алкерану в системний кровообіг негайно призведе до масивного некрозу ниркових канальців і гострої ниркової недостатності. Після проведення процедури хворий живе без ознак прогресування, ампутація не знадобилася. На рис. 12 зліва-направо – комбінований артеріо-венозний доступ; оксигенатор апарату “Performer-LPT”, заповнений сумішшю крові хворого Н. і хіміопрепарату.

Широке значення отримали апарати “Performer-LPT” I–III покоління від італійської компанії RanD (м. Модена). Методика ефективна при метастатичному раку яєчників [13], мезотеліомі очеревини і плеври, псевдоміксомі очеревини, метастатичному колоректальному раку, дисемінованому заочеревинному раку шлунка. У всіх цих випадках категоричним протипоказанням є наявність віддалених метастазів інших локалізацій. Поєднують хірургічно виконану перитонеоектомію [14] і ВЧГТХП. ВЧГТХП без виконання перитонеоектомії виконують у монорежимі, відразу після резекції шлунка, при відсутності канцероматозу, позитивних змивах з очеревини. Виконують як відразу після резекції шлунка, так і як компонент процедури “second look surgery”.

У 2016 р. у Washington Hospital Center було проведено дослідження MedStar [18]. У рандомізованому дослідженні взяло участь 105 пацієнтів (середній вік 71 рік і молодше) з метастатичним колоректальним раком при ізольованому перитонеальному канцероматозі, яким проводили хірургічну циторедукцію в поєднанні з HIPEC (дослідники використовували мітоміцин-С), або ж тільки системну хімотерапію (5-фторурацилом у поєднанні з лейковорином). Пацієнти, які отримували комбіноване лікування в обсязі GE/PE/HIPEC, (гастректомія, перитонеоектомія, ВЧГТХП), мали статистично кращу медіану виживання: 22,4 місяця проти 12,6 місяця, тобто жили після операції майже в 2 рази довше. В іншому дослідженні [19] було проведено порівняння пацієнтів із перитонеальним канцероматозом унаслідок раку шлунка, які отримували лікування в обсязі GE/PE/HIPEC, і тих хворих, які отримували СХ. Загальне виживання склало 20,5 місяця GE/PE/HIPEC проти 11,1 місяця при СХ. Медіана склала 15,3 місяця GE/PE/HIPEC проти 10,4 місяця у групі лише системної хімотерапії, тобто більше ніж на 30 % (рис. 13).

Світловідбиваювальною металічною фольгою закрити трубка, через яку в черевну порожнину надходить нагрітий апаратом “Performer-LPT” розчин для уникнення втрати тепла. Використовують закритий контур, так званий Closed technique, задля уникнення випаровування парів розчину хіміопрепарату в повітря операційної. Ця методика є більш безпечною, ніж методика Coliseum, коли порожнина і контур є відкритими.

Метааналіз [20] за ВЧГХП включав в себе 15 рандомізованих клінічних досліджень із загальною чисельністю 1713 хворих, в якому показано, що внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія в поєднанні з ад'ювантою СХ асоціювалася з істотним збільшенням загального виживання ($p=0,01$). При цьому хворі мали багаторічний тривалий період спостереження (3; 5; 10 років), і ймовірність метастазів знижувалася на 73 %. Результати дослідження 2-ї фази [21], проведеного в Швеції, оцінювали ефективність неоад'ювантної системної хімотерапії із подальшою циторедуктивною хірургією (CRS), гіпертермічною внутрішньочеревною хімотерапією (HIPEC) і ранньою

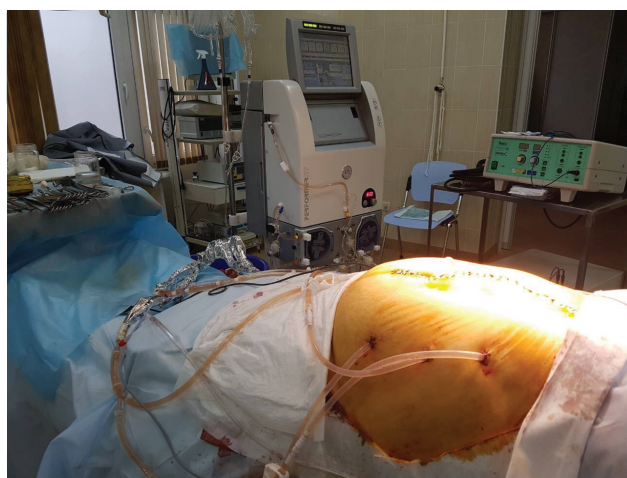
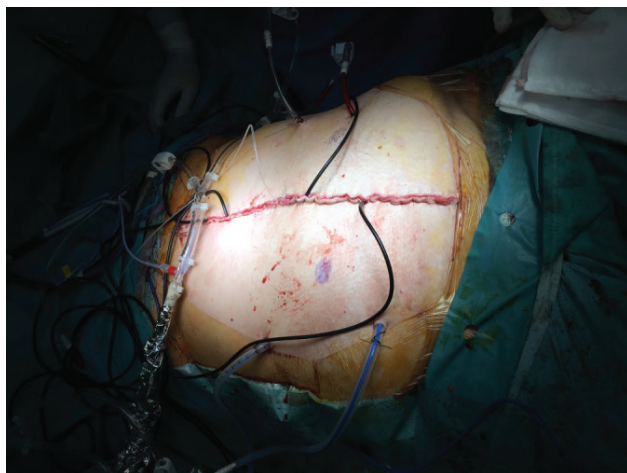


Рис. 13. Виконання ВЧГТХП із гнучкими температурними датчиками, встановленими в черевну порожнину.

післяопераційною внутрішньочеревною хімотерапією (EPIC) у пацієнтів із перитонеальним карциноматозом (ПК) при раку шлунка. Дослідження склали 18 пацієнтів (середній вік 57 років, діапазон від 38 до 74), яким планували 3-місячну неоад'ювантну системну хімотерапію, а потім GE/PE/HIPEC+EPIC. Під час операції перитонеальну дисемінацію по черевній порожнині оцінили як тотальну в усіх пацієнтів ($PCI>20$). Тільки 8 хворих змогли пройти повний курс лікування. Загальне виживання склало 14,3 місяця (діапазон від 6,1 до 34,3 місяця). В 6 осіб виконали макроскопічно радикальну операцію, і для цієї підгрупи загальне виживання склало 19,1 місяця (діапазон від 6,1 до 34,3 місяця). Післяопераційна летальність становила 10 % (протягом періоду в 90 днів помер один пацієнт), а частота періопераційних побічних ефектів за Clavien–Dindo [23] II–IV – 62,5 %. Було зроблено висновок про те, що неоад'ювантна хімотерапія, що супроводжувалася GE/PE/HIPEC+EPIC, мабуть, не впливає на загальне виживання пацієнтів із великим канцероматозом при РШ, якщо не досягнуто макроскопічної радикальної операції (CC-0 рівень циторедукції). З огляду на високий рівень ускладнень, не можна рекомендувати метод впровадження в якості стандартної терапії.

ВИСНОВКИ Поєднання ВЧГТХП і ПЕ з циторедуктивними хірургічними втручаннями є досить безпечною процедурою для хворих із давніми стадіями пухлинного

процесу. За даними, наявними в нашому розпорядженні, HIPEC не дає відчутного приросту виживання при коло-ректальному раку. Останні доступні результати рандомізованих досліджень при перитонеальному дисемінованому колоректальному раку підтверджують цю тезу [28].

Потрібний більш ретельний відбір хворих для виконання CRS/HIPEC [29]. Можливо потрібна індивідуалізація призначення схеми ВЧГТХП згідно з аналізом експресії маркерів чутливості TS, ERCC1, TOP2A. Дослідження триває.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Robinson J. O. The History of Gastric Surgery / J. O. Robinson, M. Chir. // Postgrad. Med. J. – 1960. – Vol. 36 (422). – P. 706–713. PMID: PMC2482051
- Billroth Th. Ein Beitrag zu den Operationen am Magen. Gastrorrhäpie / Th. Billroth // Wien.med. Wschr. – 1877. – Vol. 27. – P. 913.
- Billroth Th. Open letter to Dr. L. Wittelshofer / Th. Billroth // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 1881. – Vol. 31 (1). – P. 162–166.
- Peau J. E. De l'ablation de tumeurs de l'estomac par la gastrectomie / J. E. Peau // Gaz. Hop. (Paris). – 1879. – Vol. 52. – P. 473.
- Von Rydygier L. Wyciecie raka odzwiernika zoladkowego smierc w 12 godzinach / L. Von Rydygier // Przegląd Lekarski. – 1880. – Vol. 19. – P. 637–640.
- Von Rydygier L. Die erste Magenresektion beim Magengeschwür / L. Von Rydygier // Berlin. Klin. Wschr. – 1882. – Vol. 19. – P. 39.
- Von Rydygier L. Bericht über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie / L. Von Rydygier // Zentralblatt für Chirurgie. – 1882. – Vol. 9. – P. 198.
- Connor P. S. Report of a case of complete resection of the stomach / P. S. Connor // Med. News. – 1884. – Vol. 45. – P. 578.
- Brigham C. B. Case of removal of the entire stomach for carcinoma; successful esophagoduodenostomy; recovery / C. B. Brigham // Boston Med. Surg. J. – 1898. – Vol. 138. – P. 415–419.
- Schlatter C. Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens – Oesophagoenterostomie – beim Menschen / C. Schlatter // Bruns. Beitr. Klin. Chir. – 1897. – Vol. 19. – P. 757–776.
- Kaula W. J. Teaching watercolor of the components of and final placement of Murphy's button for intestinal surgical anastomosis [Electronic resource] / W. J. Kaula. – 1896. OnView: Digital Collections & Exhibits, <http://collections.countway.harvard.edu/onview/items/show/13351>. Accessed Dec. 4, 2018.
- Nizri E. Blood transfusion in cytoreductive surgery: Better not at all / E. Nizri, S. Kusamura, M. Deraco // Ann. Surg. Oncol. – 2018. doi: 10.1245/s10434-018-6814-x.
- Multi-institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: An introduction of the peritoneal surface disease severity score / J. M. Foster, R. Sleightholm, L. Smith [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 114 (7). – P. 779–784. – 2018. – Vol. 118 (4). – P. 720.
- Learning curve, training program, and monitorization of surgical performance of peritoneal surface malignancies centers / S. Kusamura, S. González-Moreno, E. Nizri, [et al.] // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2018. – Vol. 27 (3). – P. 507–517. doi: 10.1016/j.soc.2018.02.009.
- Deraco M. Comment on the review entitled "A critical appraisal of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of advanced and recurrent ovarian cancer" by Chiva L. M. and Gonzalez-Martin A / M. Deraco, S. Kusamura, D. Baratti // Gynecol. Oncol. Rep. – 2015. – Vol. 15. – P. 7–8. doi: 10.1016/j.gore.2015.11.002.
- Mehta S. Is there an oncological interest in the combination of CRS / HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? Results of a multicenter international study / S. Mehta L. Schwarz J. Spiliotis [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 44 (11). – P. 1786–1792. doi: 10.1016/j.ejso.2018.05.021.
- Quality of life after cytoreductive surgery and HIPEC: A single centre prospective study / N. Kopanakis, E. O. Argyriou, D. Vassiliadou [et al.] // J BUON. – 2018. – Vol. 23 (2). – P. 488–493. PMID: 29745097
- Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone / R. Mirnezami, A. M. Mehta, K. Chandrakumaran [et al.] // British Journal of Cancer. – 2014. – Vol. 111 (8). – P. 1500–1508. doi: 10.1038/bjc.2014.419.
- Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis / L. M. Ellison, Y. Man, A. Stojadinovic [et al.] // Chinese Journal of Cancer Research. – 2017. – Vol. 29 (1). – P. 86–92. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10.
- Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis / J. Y. Huang, Y. Y. Xu, Z. Sun [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2012. – Vol. 13 (9). – P. 4379–4385.
- Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy / B. Hultman, P. Lind, B. Glimelius [et al.] // Acta Oncol. – 2013. – Vol. 52 (4). – P. 824–830. doi: 10.3109/0284186X.2012.702925.
- Evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: Two pathogenetic types based study / R. Yarema, T. Fetsych, N. Volodko [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 117 (8). – P. 1806–1812. doi: 10.1002/jso.25087.
- The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P. A. Clavien, J. Barkun, M. L. de Oliveira [et al.] // Ann. Surg. – 2009. – Vol. 250 (2). – P. 187–196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Онкологія" МОЗ "Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих": наказ № 554 від 17.09.07 р.
- Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Textbook and video atlas 2nd edition / P. H. Sugarbaker, M. Deraco, O. Glehen [et al.]. Product ID: CRS102. – 2012. – 244 p.
- Dose-dependent effect of red blood cells transfusion on perioperative and long-term outcomes in peritoneal surface malignancies treated with cytoreduction and HIPEC / E. Nizri, S. Kusamura, G. Fallabrino [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 25 (11). – P. 3264–3270. doi: 10.1245/s10434-018-6630-3.
- A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. / F. Quenet, D. Elias, L. Roca [et al.]. // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36, no. 18. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503
- Complete cytoreduction for ovarian cancer: Is it enough for long-term survival? / R. Yarema, T. Fetsych, N. Volodko [et al.] // J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 118. – P. 593–594.
- Delbrück, H. Rehabilitation and palliation of cancer patients / H. Delbrück. Springer-Verlag France : Springer. Paris, 2007. URL: <https://doi.org/10.1007/978-2-287-72827-3>.
- Горбунова В. А. Лікарське лікування раку шлунка, коло-ректального раку / В. А. Горбунова, Н. С. Бесова, А. А. Маркович. – Littera, 2011 р. – С. 21.

31. Тимідилатсинтетаза (ТС), тимідинфосфорилаза (ТФ) і дигідропіримідини – дегідрогеназа (ДГД) при саркомах м'яких тканин : обґрунтування перспектив використання капецитабіну / А. Ю. Барішніков, Б. Ю. Бохан, М. М. Петровичев [та ін.] // Питання онкології. – 2005. – № 3. – С. 314–329.

32. HER2 overexpression and doxorubicin in adjuvant chemotherapy for resectable breast cancer / A. Moliterni, S. Ménard, P. Valagussa [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, No. 3. – P. 458–462 doi: 10.1200/JCO.2003.04.021.

33. Munroe M. Olaparib for the treatment of BRCA-mutated advanced ovarian cancer / M. Munroe, J. Kolesar // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2016. – Vol. 73 (14). – P. 1037–1041.

34. Evidence for clinical efficacy of mitomycin C in heavily pretreated ovarian cancer patients carrying germ-line BRCA1 mutation / V. M. Moiseyenko, V. A. Chubenko, F. V. Moiseyenko [et al.] // Med. Oncol. – 2014. – Vol. 31 (10). – P. 199. doi: 10.1007/s12032-014-0199-x.

35. The efficacy of taxane chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / M. Kriege, A. Jager, M. J. Hoening [et al.] // Cancer. – 2012. – Vol. 118 (4). – P. 899–907.

36. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study / R. Nanda, L. Q. Chow, E. C. Dees [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2016. – Vol. 34 (21). – P. 2460–2467. doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931.

Отримано 03.09.2018

Електронна адреса для листування: mashukster@gmail.com

©S. I. Kirkilevsky¹, A. A. Mashukov³, I. V. Zulkevych, V. E. Maksimovsky², A. I. Rybin², O. I. Tkachenko², R. R. Yarema⁴, D. M. Osadchy², M. A. Ohorchak⁴, V. V. Pirogov², V. A. Linekevich²

National Cancer Institute¹

Odesa National Medical University²

Odesa Regional Oncological Center³

Lviv Oncological Regional Center for Treatment and Diagnostic⁴

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University⁵

THE ROLE OF INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PERITONEAL-DISSEMINATED CANCER OF THE STOMACH

Summary. The combination of gastrectomy (GE), peritoneoectomy (PE) and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IPHTC) with gastric cancer (GC) is a part of a specific medical ideology, has been implemented by a group of enthusiasts united under PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International – the global medical community for the study of peritoneal carcinomatosis). Over time, GE/PE/IPHTC is expected to become the standard for the combined treatment of patients with carcinomatosis in patients with gastric cancer. The experience of the Odesa Center for Reconstructive and Plastic Medicine and the Odesa National Medical University on the use of the method of intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IPHTC) is presented in the paper. A brief prequel of some stages in the development of gastric cancer surgery was reviewed.

The aim of the study – to consider the controversialities of world experience in the use of IPHTC (the results vary from extremely positive to rather negative), it was necessary to study the survival of patients with carcinomatosis using standard chemotherapy and HIPEC.

Materials and Methods. All in the study included 47 people who were operated in the period 2015–2017. The patients were operated at the Clinic of Reconstructive and Plastic Medicine of Odesa National Medical University. The study included only radical or conventionally radically operated patients. Average age 54.9 years, men – 14, women – 33. In order to compare the survival of patients after PE / IPHTC, a retrospective comparison group was selected, which included 22 patients with abdominal cancers, for which only intravenous systemic chemotherapy (SCh) was used.

Results and Discussion. Own observation based on the analysis of case histories of 47 patients who underwent IPHTC in stomach cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, and some other types of malignant abdominal pathology. The survival rate of patients after HIPEC and patients with carcinomatosis of the abdominal cavity, who received only systemic chemotherapy, was compared. Survival after HIPEC was slightly worse than after systemic chemotherapy. Interest is represented by the possibility of individualization of the scheme of the IPHTC in terms of the appointment of a certain chemotherapeutic drug. In this connection, the patent UA 121792 U dated 11.12.2017 is issued. Mashukov A.O., Maksimovsky V.E., Chetverykov S.H., Lukiancuk O.V., Osadchy D.M., Zavaloka S.O., Rosha L.H., Pyrohov V.V. Method of treating gastric cancer complicated by abdominal cavity canceromatosis. Before the procedure, a laparoscopy is carried out with a sufficient amount of material taken from the tumor tissue, followed by its immunohistochemical study on the main marker of sensitivity: TOP2A, ERCC1, TS.

Conclusions. It was concluded that, taking into account international data and data of some domestic oncology centers (Lviv Oncological Regional Center for Treatment and Diagnostic), more careful patient selection is needed based on the value of the peritoneal carcinomatosis index (PCI) and the level of planned cytoreduction.

Key words: intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion; abdominal carcinomatosis; gastric cancer; cytoreductive surgery; peritoneal carcinomatosis index; gastrectomy; survival rate; systemic chemotherapy.

©С. И. Киркилевский¹, И. В. Жулкевич⁵, А. А. Машуков³, В. Е. Максимовский², А. И. Рыбин², А. И. Ткаченко², Р. Р. Ярема⁴, Д. Н. Осадчий², М. А. Огорчак⁴, В. В. Пирогов², В. А. Линькевич²

Национальный институт рака¹

Одесский национальный медицинский университет²

КУ "Одесский областной онкологический диспансер"³

Львовский онкологический региональный лечебно-диагностический центр⁴

ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"⁵

МЕСТО ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНО-ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Резюме. Выполнение сочетания гастрэктомии (ГЭ), перитонеозэктомии (ПЭ) и внутрибрюшной гипертермической химиооперфузии (ВБГТХП) при раке желудка (РЖ) является частью специфической медицинской идеологии, внедряемой группой энтузиастов, объединенных под эгидой PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International – Всемирное медицинское сообщество по изучению перитонеального канцероматоза). Ожидается, что со временем ГЭ/ПЭ/ВБГТХП станет стандартом комбинированного лечения больных канцероматозом при РЖ. В статье представлен опыт Одесского центра реконструктивной и пластической медицины и Одесского национального медицинского университета по использованию методики внутрибрюшной гипертермической химиооперфузии (ВБГТХП или процедуры HIPEC), в т.ч. в лечении больных раком желудка (РЖ). Кратко представлен обзор некоторых этапов развития хирургии рака желудка.

Цель исследования – изучить и исследовать выживаемость больных канцероматозом при использовании стандартной внутривенной химиотерапии и процедуры HIPEC.

Материалы и методы. В исследование включено 47 человек, оперированных по поводу канцероматоза брюшины в период 2015–2017 гг. в Клинике реконструктивной и пластической медицины Одесского национального медицинского университета. Исследовали только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст – 54,9 лет, мужчин – 14, женщин – 33. Для сравнения выживаемости больных после ПЭ/ВБГТХП было набрано ретроспективную группу сравнения, в которую включены 22 больных канцероматозом брюшной полости, для лечения которых применяли только внутривенную системную химиотерапию (СХ).

Результаты исследований и их обсуждение. Проведено собственное наблюдение, основанное на анализе историй болезни 47 больных, которым провели ВБГТХП при раке желудка, раке яичников, колоректальном раке и некоторых других видах злокачественной патологии брюшной полости. Сравнивали выживаемость больных после процедуры HIPEC и больных канцероматозом брюшной полости, которым провели только внутривенную системную химиотерапию (СХ). Выживаемость больных после выполнения циторедуктивных операций (в статье использована Международная аббревиатура CRS – cytoreductive surgery), в т.ч. по поводу рака желудка, была незначительно хуже, чем после СХ. Интерес представляет возможность индивидуализации схемы ВБГТХП с точки зрения назначения определенного химиопрепарата. В связи с этим оформлен патент UA 121792 U от 11.12.2017. Машуков А. А., Максимовский В. Е., Четвериков С. Г., Лукьянчук А. В., Осадчий Д. Н., Заволока С. А., Роша Л. Г., Пирогов В. В. Способ лечения рака желудка, осложненного канцероматозом брюшной полости. При этом применен индивидуализированный подход к выполнению процедуры HIPEC в зависимости от экспрессии того или иного маркера в опухолевой ткани. Перед процедурой выполняется лапароскопия с забором достаточного количества материала с опухолевой ткани, с последующим его иммуногистохимическим исследованием на основные маркеры чувствительности терапии: TOP2A, ERCC1, TS.

Выводы. Учитывая международные данные и данные некоторых отечественных онкологических центров, необходим более тщательный отбор больных, основываясь на значении перитонеального индекса канцероматоза (PCI – peritoneal carcinomatosis index) и уровни планируемой циторедукции.

Ключевые слова: внутрибрюшная гипертермическая химиооперфузия; канцероматоз брюшной полости; рак желудка; циторедуктивная хирургия; перитонеальный индекс канцероматоза; гастрэктомия; выживаемость; системная химиотерапия.