

УДК 616.381-006.6-08.019.941

**Циторедуктивна хірургія при хіміо- та радіорезистентних пухлинах  
черевної порожнини. Клінічний випадок**

С. Г. Четверіков<sup>1</sup>, Д. В. Атанасов<sup>1</sup>, В. І. Онищенко<sup>2</sup>,

В. В. Четверікова-Овчинник<sup>1</sup>, М. С. Четверіков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка),

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**Ключові слова:** циторедуктивна хірургія, хіміорезистентність, радіорезистентність, HIPEC, лейоміосаркома матки

**Debulking surgery in chemo- and radiation therapy resistant tumors of  
abdominal cavity. Case report**

S.H. Chetverikov<sup>1</sup>, D.V. Atanasov<sup>1</sup>, V.I. Onyshchenko<sup>2</sup>,

V.V. Chetverikova-Ovchynnyk<sup>1</sup>, M.S. Chetverikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic)

<sup>2</sup>Odessa national medical university, Odesa, Ukraine

**Keywords:** debulking surgery, chemoresistance, radioresistance, HIPEC, uterine leiomyosarcoma.

**Вступ.**

Досягнення сучасної онкології дозволили зменшити протипоказання до оперативних втручань. Проте, через несвоєчасну діагностику пухлин черевної порожнини проведення радикальних операцій у частини хворих не є можливим. При “неоперабельних” пухлинах черевної порожнини на первинному етапі лікування доводиться формувати обхідні анастомози та колостоми, що значно погіршує якість життя хворого та ускладнює можливе наступне оперативне втручання. Для деяких первинних локалізацій пухлин черевної порожнини (наприклад рак яєчника, колоректальний рак) доведена ефективність циторедуктивної хірургії, яка створює сприятливе підґрунтя для подальшої

протирадикальної медикаментозної або променевої терапії. Але практично у всіх хворих постають питання доцільності та можливості проведення циторедуктивних операцій, особливо при соматично тяжкому стані хворого та ускладненнях пухлини. Ще однією групою пацієнтів, у яких можливе проведення циторедуктивних операцій, є хворі з радіо- та хіміорезистентними пухлинами черевної порожнини, радикальне видалення яких не можливе, а альтернативна терапія відсутня.

Відомо багато морфологічних та функціональних характеристик пухлини, що відповідають за формування радіо- та хіміорезистентності. Згідно з даними літератури, зростаючі енергетичні потреби стовбурових клітин пухлини призводять до адаптивних змін їх мікрооточення для секреції нових метаболітів, які стануть альтернативним джерелом нутрієнтів, необхідних для росту пухлини. Цим зумовлюється ухилення пухлинних клітин від імунної системи, подальший ріст пухлини, метастазування та резистентність до терапії [1]. Метаболічно-активні пухлинно-асоційовані фібробласти знижують окислювальне пошкодження пухлинних клітин переносячи цистеїн, який конвертується в глутатіон, потужний антиоксидант, що збільшує резистентність клітин до променевої та хіміотерапії [2]. Описана концепція ініціюючих стовбурових клітин пухлини (СКП), які сприяють медикаментозній резистентності і відповідають за відновлення пухлини і подальше метастазування. Існуючі схеми хіміотерапевтичного лікування направлені на швидко-проліферуючі пухлинні клітини, однак, СКП, через їх пасивний фенотип, резистентні до стандартної терапії. У результаті, СКП зберігаються як мінімальна «резидуальна» хвороба навіть після ефективною медикаментозною терапії [3]. Збільшення споживання глюкози, синтез лактату та АТФ зумовлені зростанням гліколітичних можливостей СКП через експресію онкогену Мус, що спостерігається при деяких типах радіорезистентного раку молочної залози, нозофарингеальній та гепатоцелюлярній карциномі [4]. При протоковій карциномі підшлункової залози прийом 3-бромпірувату, який є інгібітором гліколізу, знижує самовідновлення активно синтезуючих альдегід дегідрогеназу

СКП, що дозволяє подолати резистентність до гемцитобіну [5]. Пухлинно-асоційовані макрофаги M2 фенотипу зумовлюють хіміорезистентність через активацію STAT3/NFκB сигнального шляху, блокуючи протипухлинні CD8 лімфоцити, а також секретуючи колонієстимулюючий фактор росту, фактор росту ендотелію судин та хемокіни 2, 3, 4 та 5 під час хіміотерапевтичного лікування [6]. Деякі фенотипи циркулюючих в асцитичній рідині СКП раку яєчника експресують CD133, ABCC4, MSH6 та інші фактори хіміорезистентності [7]. Експресію АТФ-зв'язуючого касетного транспортеру В1, поліхіміорезистентно-асоційованого протеїну 1 та легеневого резистентно-залежного проротеїну пов'язують з формуванням резистентності до доксирубіцину при саркомі матки [8].

Таким чином хіміо- та радіорезистентність пухлин забезпечує мала за чисельністю субпопуляція пухлинних клітин, що залишаються після лікування в резидуальній тканині. Вони мають специфічне мікрооточення, мітотично малоактивні та мають генетичні та біохімічні характеристики, що забезпечують подальше відновлення пухлинної маси.

Гіпертермічна інтраопераційна хіміоперфузія черевної порожнини (НІРЕС) дозволяє знизити хіміорезистентність пухлини за рахунок пригнічення під час гіпертермії ферменту супероксид дисмутази, який дозволяє пухлинним клітинам подолати окислювальну стресорну дію хіміотерапевтичних препаратів [9].

В даній роботі представлений клінічний випадок ефективності етапних циторедуктивних операцій та процедури НІРЕС при хіміорезистентній лейоміосаркомі матки.

#### **Клінічний випадок.**

Хвора Г. 1960 р. народження. В січні 1992 року за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого тазу виявлений *субсерозний міоматозний вузол діаметром до 13мм*. В червні 2015 року звернулася до лікаря зі скаргами на гострий біль в гіпогастральній області, підвищення температури тіла до 38°C. На УЗД органів малого тазу виявлено:

*«Матка розмірами 205x182x176мм, форма бугриста. Порожнина матки розширена, деформована. Міометрій неоднорідний з ехопозитивним утворенням по передній стінці розмірами 92x89мм з потовщеною капсулою та ехопозитивним утворенням в області дна матки розмірами 116x94мм. Ехоструктура вузлів неоднорідна». Госпіталізована для ургентного оперативного лікування з попереднім діагнозом: Міома матки, вузлова форма. Некроз міоматозного вузла. Виконано операцію: «Лапаротомія. Біопсія пухлини матки з проведенням термінового інтраопераційного гістологічного дослідження. (лейоміосаркома матки.) Пангістеректомія з додатками. Оментектомія». За даними післяопераційного гістологічного дослідження (ПГД): «G-2 лейоміосаркома матки розмірами 20x12x10мм, в правому яєчнику метастаз лейоміосаркоми», за даними імуногістохімії (ІГХ): «Ki 67=20%, Smooth Muscle Actine (1A4) - позитивна реакція». Заключний клінічний діагноз: «Лейоміосаркома матки T3aN1M0, G-2, стадія III C, клінічна група 2».*

У грудні 2015 року звернулася до лікаря зі скаргами на болі в животі, здуття, затримку стулу та епізоди падіння артеріального тиску, запаморочення, утруднення дихання та відчуття серцебиття. Пальпаторно: гігантська пухлина, займаюча всю праву половину черевної порожнини. За даними комп'ютерної томографії (КТ): «Нижче дистального краю печінки візуалізується утворення неоднорідної структури розмірами 187x225x145мм щільністю від -20 од.Х. до +18 од.Х. з солідними структурами до 55 од.Х. Два вузли в нижніх відділах розмірами 50x41мм та 54x35мм, щільність 77 од.Х. Утворення прилягає до судинного пучку, правих клубових судин, петель кишечника, зміщуючи петлі латерально вліво, звужуючи просвіт нижньої порожнистої вени, зміщуючи судини брижі вліво, прилягає для передньої черевної стінки, звужує правий сечовід на рівні прилягання до клубових судин (мал. 1 )»

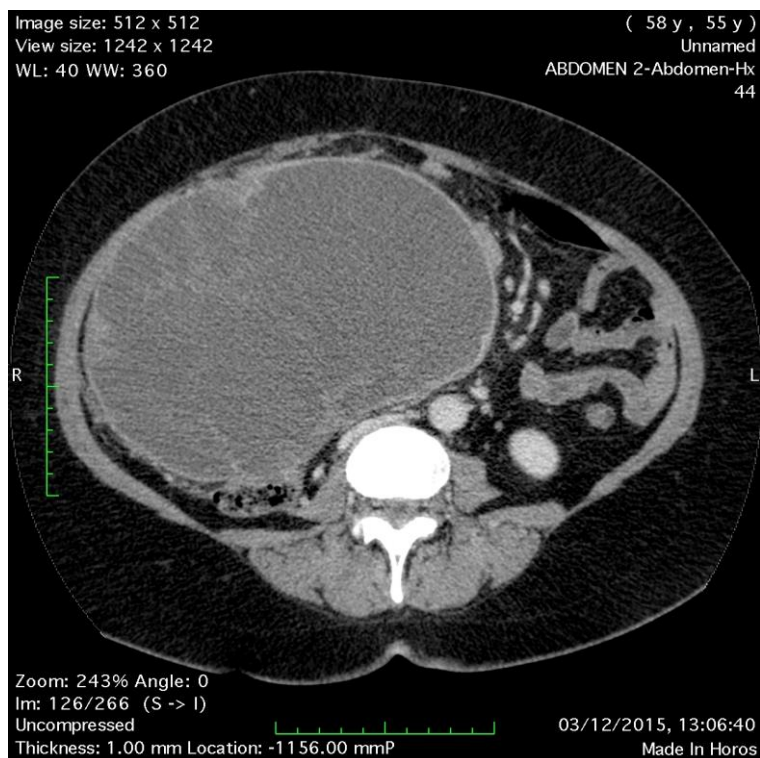


Рис.1 . КТ пацієнтки Г. з рецидивною лейоміосаркомою матки перед першим циторедуктивних втручанням.

З цього етапу розвитку хвороби виконання радикального оперативного втручання було неможливим. За існуючими клінічними онкологічними протоколами пацієнтці можливо було призначити IV клінічну групу та направити на симптоматичне лікування. Але в Національному інституті раку хвору підготували та виконали першу циторедуктивну операцію: «Видалення пухлини заочеревинного простору, заочеревинної клітковини. Резекція петлі тонкого кишечника. Апендектомія. Цистектомія кістоми VIII сегменту печінки». За даними ПГД та ІГХ: *«Лейоміосаркома матки з вираженим поліморфізмом клітин, міксоматозними полями, високою мітотичною активністю та некрозами, вогнищеві лімфоїдні інфільтрати в кишкової бріжі з елементами пухлинного росту, G-3, Ki 67=70%»*. Спостерігалась прогресуюча втрата диференцировки пухлини до рівня G-3.

У квітні 2016 року госпіталізована в хірургічне відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету (УК ОНМедУ) з аналогічною клінічною картиною. За даними КТ: *«Нижче дистального краю печінки візуалізується*

новоутворення розмірами 300x232x193мм неоднорідної структури, прилягає до судинного пучку, звужуючи просвіт нижньої порожнистої вени, зміщує петлі кишечника латерально вліво (мал. 2)». Виконано операцію: «Видалення гігантської пухлини малого тазу, черевної порожнини та заочеревинного простору. Правобічна геміколектомія. Видалення метастазу пухлини в післяопераційному рубці».

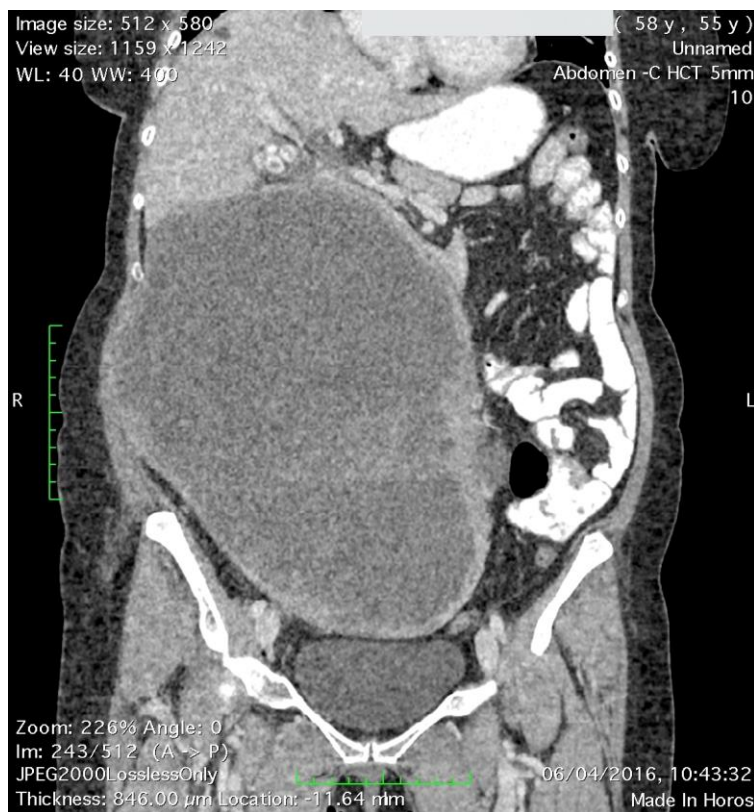


Рис. 2. КТ пацієнтки з рецидивною гігантською пухлиною через 4 місяці після першого циторедуктивного втручання.

Проведено 2 курси поліхіміотерапії за схемою CYVADIC (циклофосфамід, вінкрістин, доксірубіцин та дакарбазин), яка є терапією вибору першої лінії при м'якотканних саркомах. Але за даними багатьох досліджень, ця, як і інші схеми, має низьку ефективність при саркомах матки через високу кількість серед них хіміорезистентних пухлин, що проявляється малим/відсутнім періодом без прогресії пухлини [10]. Це спостерігалось і в даному клінічному випадку. Медико-соціальною експертною комісією пацієнтці присвоєно II групи інвалідності.

У червні 2016 року госпіталізована в УК ОНМедУ, за даними УЗД органів малого тазу: *«Множинні утворення до 15 мм діаметром»*. Виконано операцію: *«Лапароскопія. НІРЕС (доксірубіцин 20 мг, цисплатин 80 мг). Дренування черевної порожнини»*. Виконання процедури НІРЕС, на нашу думку, пригнітило розвиток дрібних метастазів на поверхні органів черевної порожнини та полегшало проведення наступних циторедуктивних втручань.

У грудні 2016 року госпіталізована в УК ОНМедУ зі скаргами на тягнучі болі в області правої здухвинної ділянки. За даними КТ: *«Об'ємне утворення правої здухвинної ділянки розмірами 66x69x47мм»*. Виконано операцію: *«Лапаротомія. Видалення пухлини правої здухвинної ділянки. Алогерніопластика передньої черевної стінки»*.

У липні 2017 року госпіталізована в УК ОНМедУю За даними КТ: *«Картина карциноматозу очеревини, асцити. Кіста правої долі печінки. Холецистолітіаз»*. Виконано операцію: *«Видалення рецидивних пухлин черевної порожнини. Резекція тонкої кишки»*. За даними ПГД: *«Тканина лейоміосаркоми, з некрозами, вростаюча в стінку тонкої кишки»*.

У листопаді 2017 року наступна госпіталізаціяю За даними КТ: *«Поодиноке гіперваскулярне утворення 24x24x23мм в брижі сигмоподібної кишки»*. Виконано операцію: *«Видалення пухлинних вузлів порожнини малого тазу»*. За даними ПГД: *«Три вузли 35x35x35мм, 15x7x4мм та 20x12x10мм з гістологічною будовою лейоміосаркоми»*.

У травні 2018 року госпіталізована в УК ОНМедУ з клінікою хронічної тонкокишкової непрохідності, гострого оклюзивного тромбоза загальної та поверхневої стегнових та підколінної вени правої ноги з розповсюдженням на зовнішню клубову вену, лімфедемою підшкірної жирової клітковини в нижній кінцівці, голені, кахексією. За даними КТ: *«Гігантська пухлина черевної порожнини розмірами 236x223x180мм та 50x49x20мм неоднорідної структури, з чіткими контурами (мал. 3)»*. Виконано операцію: *«Видалення рецидивних пухлин черевної порожнини розміром 300x300x250мм з резекцією тонкої кишки, відновленням цілісності кишки формуванням єюно-єюно та ілео-*

трансверзоанастомоза». За даними ПГД: *«Пухлинні вузли з некрозами та крововиливами G-3 лейоміосаркоми з ділянками тонкої кишки»*

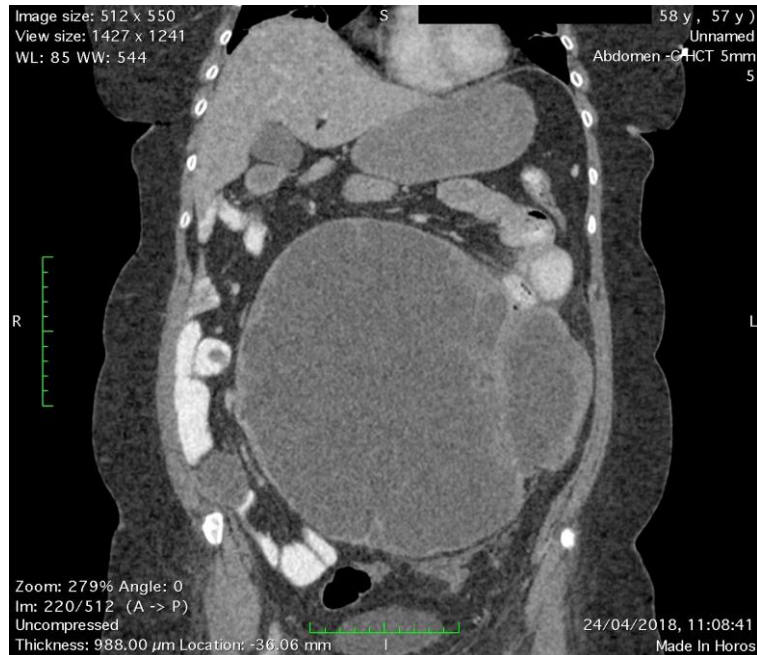


Рис.3. КТ хворої Г. перед сьомою циторедуктивною операцією.

У **вересні 2018 року** госпіталізована в УК ОНМедУ з ознаками загострення хронічного калькульозного холециститу, хронічної виразки дванадцятипалої кишки з пенетрацією в жовчний міхур, рецидивними пухлинами черевної порожнини. За даними КТ: *«Пухлинні вузли розмірами 129x122мм в порожнині тазу та 109x100мм в правому підребер'ї неоднорідної консистенції, неправильної форми, без чітких контурів»*. Виконано операцію: *«Видалення пухлини черевної порожнини загальними розмірами 200x200x150 мм. Холецистектомія. Видалення виразки дванадцятипалої кишки з інвазією в жовчний міхур з виконанням пілородуоденопластики за Джадом»*. За даними ПГД: *«Хронічний холецистит. Ділянка стінки дванадцятипалої кишки з фокусом виразки зі склеротичними змінами та дифузною змішаноклітинною інфільтрацією в стінці. Фрагменти вузлів лейоміосаркоми з некрозами та крововиливами»*. Післяопераційний період ускладнився частковою недостатністю швів ділянок ушивання десерозації сигмоподібної кишки, яка пролікована консервативно завдяки адекватному інтраопераційному дрениванню черевної порожнини навколо пошкодженої кишки. За період



спостереження були відсутні ознаки перитоніту. Хвора виписана в задовільному стані.

При контрольному КТ дослідженні у січні 2019 року рецидиву захворювання не виявлено. На даний момент у пацієнтки з червня 2015 року загалом виконано 9 оперативних втручань. Лише перше проведене в так званому «радикальному об'ємі» з екстирпацію матки з додатками, оментектомією, що не зупинило прогресії захворювання. З грудня 2015 року всі втручання були в циторедуктивному обсязі та супроводжувалися та видаленням пухлинної маси загальним об'ємом більше 50 літрів. Пацієнтка знаходиться на другій групі інвалідності, проте продовжує працювати, здатна до самообслуговування та виконання соціально-побутових функцій. До і через місяць після кожної операції починаючи з травня 2016 року хвора проходила опитування за SF-36. Якість життя в післяопераційному періоді як за фізичним, так і за психічним компонентами поновлювалась до задовільного рівня. Продовжується скринінгове спостереження за цією пацієнткою.

### **Висновки**

1. Проведення циторедуктивних операцій у хворих з хіміо- та радіорезистентними пухлинами черевної порожнини є єдиним методом лікування даної групи хворих крім симптоматичної терапії.
2. Етапна оптимальна циторедукція з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів дозволяє зменшити вірогідність виникнення пухлинної кахексії, інтоксикації, анемії, тромбозів та геморагій, набряків та порушення функцій травної та сечовивідної систем. Це забезпечує подовження тривалості життя та збільшення його якості.

Конфлікт інтересів: автори заявляють, що у них не має конфлікту інтересів.

Окремого фінансування викладена вище робота не мала. Клінічна частина дослідження проводилась на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетської клініки) Одеського національного медичного університету та фінансувалась в межах державного фінансового забезпечення цього медичного закладу.

Інформація про особистий внесок кожного учасника.

Автори (П.І.Б.)	Участь
Четверіков С.Г.	Концепція і дизайн роботи. Редагування тексту статті
Атанасов Д.В.	Участь у виконанні клінічної частини роботи
Онищенко В.І.	Збір та узагальнення клінічного матеріалу
Четверікова-Овчинник В.В.	Участь у виконання клінічної частини роботи
Четверіков М.С.	Аналіз інформації щодо використання циторедуктивних втручань при хіміо- та радіо резистентних пухлинах. Написання тексту статті.

## References

1. Ahmed N, Escalona R, Leung D, Chan E, Kannourakis G. Tumour microenvironment and metabolic plasticity in cancer and cancer stem cells: Perspectives on metabolic and immune regulatory signatures in chemoresistant ovarian cancer stem cells. *Seminars in Cancer Biology*. 2018 Dec; 53: 265-81. doi:10.1016/j.semcancer.2018.10.002
2. Zhang W, Trachootham D, Liu J, Chen G, Pelicano H, Garcia-Prieto C *et al.* Stromal control of cystine metabolism promotes cancer cell survival in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Cell Biol*. 2012 March 3; 14: 276-86. doi:10.1038/ncb2432
3. Vermeulen L. de Sousa e Melo F, Richel DJ, Medema JP. The developing cancer stem-cell model: clinical challenges and opportunities. *Lancet Oncol*. 2012 Feb 2; 13: e83-9. doi:10.1016/S1470-2045(11)70257-1

4. Sancho P, Barneda D, Heeschen C. Hallmarks of cancer stem cell metabolism. *Br. J. Cancer*. 2016; 114: 1305-12. doi: 10.1038/bjc.2016.152
5. Isayev O, Rausch V, Bauer N, Liu L, Fan P, Zhang Y *et al*. Inhibition of glucose turnover by 3-bromopyruvate counteracts pancreatic cancer stem cell features and sensitizes cells to gemcitabine. *Oncotarget*. 2014 Jul 5; 13: 5177-89. doi:10.18632/oncotarget.2120
6. Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, Belt BA, Zhu Y, Sanford DE *et al*. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res*. 2013 Feb 3; 73: 1128-41. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-2731
7. Ahmed N, Greening D, Samardzija C, Escalona RM, Chen M, Findlay JK, Kannourakis G. Unique proteome signature of post-chemotherapy ovarian cancer ascites-derived tumour cells. *Sci. Rep*. 2016; 6: 30016. doi:10.1038/srep30061
8. Celestino AT, Levy D, Maria Ruiz JL, Bydlowski SP. ABCB1, ABCC1, and LRP gene expressions are altered by LDL, HDL, and serum deprivation in a human doxorubicin-resistant uterine sarcoma cell line. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2015 Feb (4. 20); 457: 664-8. doi:10.1016/j.bbrc.2015.01.045
9. Lehmann K, Rickenbacher A, Jang JH, Oberkofler CE, Vonlanthen R, von Boehmer L *et al*. New Insight Into Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Induction of Oxidative Stress Dramatically Enhanced Tumor Killing in In Vitro and In Vivo Models. *Annals of Surgery*. 2012 Nov 5; 256: 730-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182737517
10. Ray-Coquard I, Rizzo E, Blay JY, Casali P, Judson I, Hansen AK *et al*. Impact of chemotherapy in uterine sarcoma (UtS): review of 13 clinical trials from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) involving advanced/metastatic UtS compared to other soft tissue sarcoma (STS) patients treated with first line chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2016 Jul; 142(1): 95-101. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.05.016

Chetverikov Sergiy H. - MD, PhD (Med), Professor  
Surgery department No.4 with oncology course  
Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic)  
Odessa national medical university  
8 Tenista St., Odesa, Ukraine, 65009  
[chetverikov@rambler.ru](mailto:chetverikov@rambler.ru)  
+38 050 336 43 36  
[orcid.org/0000-0001-6280-8054](https://orcid.org/0000-0001-6280-8054)

Atanasov Dmitro V. – Assistant Professor  
Surgery department No.4 with oncology course  
Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic)  
Odessa national medical university  
8 Tenista St., Odesa, Ukraine, 65009  
[dmitriyatanasov@gmail.com](mailto:dmitriyatanasov@gmail.com)  
+38 067 906 56 53  
[orcid.org/0000-0003-4349-9131](https://orcid.org/0000-0003-4349-9131)

Onyshchenko Viacheslav I. - Assistant Professor  
Department of simulation medicine  
Odessa national medical university  
2 Valichovskiy lane, Odesa, Ukraine, 65082  
[vicedeanodessa@gmail.com](mailto:vicedeanodessa@gmail.com)  
+38 0971813887  
[orcid.org/0000-0002-5879-0506](https://orcid.org/0000-0002-5879-0506)

Chetverikova-Ovchynnyk Valeriia V. – Internship doctor  
Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic)  
Odessa national medical university  
8 Tenista St., Odesa, Ukraine, 65009

+38 063 194 45 86

ovchinnik.val@yahoo.com

orcid.org/0000-0001-9025-9320

Chetverikov Mykhailo S. – Internship doctor

Center of Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic)

Odessa national medical university

8 Tenista St., Odesa, Ukraine, 65009

+38 050 492 00 82

chetvericov@yahoo.com

orcid.org/0000-0001-7255-9733