

2. Ендоскопічна хірургія : навчальний посібник / Запорожан В. М., Грубнік В. В., Грубнік Ю. В., Малиновський А. В. Київ : Медицина, 2019. 592 с.

3. Гладчук І. З., Волянська А. Г., Назаренко О. Я. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи при апоплексії яєчників. Частина 1. *Вісник морської медицини*. 2015. № 2. С. 112–117.

4. Спосіб реінфузії автокрові з черевної порожнини при лапароскопічній гінекологічній операції : Деклараційний пат. 22716, Україна : МПК6 А61В17/00. № u 2006 13335 ; заявл. 18.12.2006 ; опубл. 25.04.2007, Бюл. № 5.

5. Gasless laparoendoscopic single-site surgery with intraoperative autologous blood transfusion for management of ectopic pregnancy with significant hemoperitoneum: a retrospective observational study / Akihiro Takeda et al. *Gynecological Surgery*. 2019. Vol. 16 (1). P. 1–8.

6. Medvediev M. V., Malvasi A., Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Dec. Vol. 17 (4). P. 300–9.

7. Chethalan P., Garg R. Sonographic Spectrum of Hemorrhagic Cysts of the Ovary on Trans-Vaginal

Sonography: A Study of 50 Cases. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017 Aug. Vol. 6 (8). P. 318–21.

8. Bottomley C., Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Mar 17. Vol. 23 (5). P. 21–3.

REFERENCES

1. Lykhachev VK. *Praktycheskaia hynekolohiia s neotlozhnymi sostoianniemy: a guide for doctors*. Moscow: MYA; 2013. 840 p. (In Russian).

2. Zaporozhan VM, Hrubnik VV, Hrubnik YuV, Malynovskyi AV. *Endoskopichna khirurgiia: navchalnyi posibnyk [Endoscopic surgery: a textbook]*. Kyiv: Medytsyna; 2019. 592 p. (In Ukrainian).

3. Hladchuk IZ, Volianska AH, Nazarenko OYa. *Suchasni diahnozychni ta likuvalni pidkhody pry apopleksii yaiechnykyv*. Chastyna 1. *Visnyk morskoi medytsyny* 2015;2;112-117. (In Ukrainian)

4. Hladchuk IZ, Kashtalian MA, Nazarenko OIa, Yakymenko OV. *Sposib reinfuzii avtokrovi z cherevnoi porozhnyny pry laparoskopichnii hynekolohichnii operatsii*. Deklaratsiinyi patent Ukrainy na vynakhid 22716, Ukraina : МПК6 А61В17/00. № 2006

13335; zaiavl. 18.12.2006 ; opubl. 25.04.2007, Biul. № 5. (In Ukrainian).

5. Akihiro Takeda et al. Gasless laparoendoscopic single-site surgery with intraoperative autologous blood transfusion for management of ectopic pregnancy with significant hemoperitoneum: a retrospective observational study. *Gynecological Surgery*. 2019: 16(1):1-8.

6. Medvediev MV, Malvasi A, Tinelli A. Hemorrhagic corpus luteum: Clinical management update. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Dec.;17(4):300-309.

7. Paul Chethalan, Ravi Garg. Sonographic Spectrum of Hemorrhagic Cysts of the Ovary on Trans-Vaginal Sonography: A Study of 50 Cases. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2017 Aug;8:318-321.

8. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009 Mar;17;23(5):21-23.

Надійшла до редакції
05.10.2021 р.

Прийнята до друку 09.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
spraidunkateryna@gmail.com

УДК 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков, В. Є. Максимовський,
Д. В. Атанасов, М. С. Четверіков, В. В. Четверікова-Овчинник

ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ НА КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ШЛУНКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков, В. Є. Максимовський, Д. В. Атанасов,
М. С. Четверіков, В. В. Четверікова-Овчинник

ВПЛИВ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОРЕДУКТИВНОЇ ХІРУРГІЇ ТА ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ НА КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ РАКОМ ШЛУНКА

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Розглянуто результати лікування 34 пацієнтів з метастатичним раком шлунка, які були розподілені на дві групи: контрольна — 24 пацієнти, яким виконувалося на першому етапі первинне циторедуктивне оперативне втручання (CRS) в повному обсязі з ад'ювантною хімотерапією (ACT) за схемою FLOT, та дослідна — 10 пацієнтів, яким виконувалося на першому етапі CRS в повному обсязі в комбінації з HIPEC і ACT. При порівнянні частоти післяопераційних ускладнень у групах контрольна та дослідна $p > 0,05$. При порівнянні частоти побічних ефектів хімотерапев-

© В. М. Соколов, О. В. Бондар, С. Г. Четверіков та ін., 2021



тичного лікування у групах контрольна та дослідна $p > 0,05$. У результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень або побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів.

Ключові слова: рак шлунка, циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія.

UDC 616.33-006.6

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-5

V. M. Sokolov, O. V. Bondar, S. G. Chetverikov, V. Ye. Maksymovskiy, D. V. Atanasov, M. S. Chetverikov, V. V. Chetverikova-Ovchynnyk

THE EFFECT OF CYTOREDUCTIVE SURGERY AND INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOPERFUSION ON THE CLINICAL OUTCOME OF TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine

Introduction. For gastric cancer (GC), metastatic peritoneal carcinomatosis (PC) is a typical process. PC and its consequences usually lead to the death of 20–40% of patients with GC. For carefully selected patients, intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion can be applied.

The **aim** of the study was to investigate the effect of cytoreductive surgery in combination with HIPEC on the clinical course of the postoperative period, the frequency of postoperative complications and side effects of chemotherapeutic drugs in the treatment of advanced GC.

Materials and methods. The results of treatment of 34 patients with advanced GC were analyzed. The patients were divided into two groups: IA group — 24 patients with advanced GC, who first underwent complete primary cytoreductive surgery (CRS) with adjuvant chemotherapy (ACT) according to the FLOT scheme and IB group — 10 patients with advanced GC treated by CRS + ACT + HIPEC.

Results. Comparing the number of patients with postoperative complications in groups IA (CRS + ACT) and IB (CRS + HIPEC + ACT) using the exact bilateral Fisher's test $p > 0.05$. Comparing the frequency of side effects of chemotherapeutic treatment in the FLOT mode in groups IA (CRS + ACT) and IB (CRS + HIPEC + ACT), the values of $\chi^2 = 20.750$, $\chi^2_{Cr} = 28.568$ ($p = 0.0622$) were obtained.

Conclusions. The usage of HIPEC in combination with complete CRS and ACT is a promising method of treatment of this group of patients. As a result of this study, it was proved that there is no statistically significant effect on the clinical course of the postoperative period due to the increase in the frequency of postoperative complications or side effects of chemotherapeutic drugs.

Key words: gastric cancer, cytoreductive surgery, HIPEC.

Вступ

Перитонеальний карциноматоз (ПК) — вид метастатичного ураження очеревини, що являє собою відкладення пухлинних експоліатів злоякісних епітеліальних пухлин різних первинних локалізацій на парієтальній та вісцеральній очеревині. Рідше перитонеальні метастази виникають з мезодермальних або лімфоїдних клітинних ліній (перитонеальний саркоматоз або перитонеальний лімфоматоз відповідно). Досі ПК залишається актуальною проблемою для своєчасної діагностики та лікування в усьому світі. Точна статистика захворюваності на первинний та рецидивний ПК невідома, оскільки більшість аналітичних, візуалізаційних, онкологічних досліджень орієнтовані саме на первинний пухлинний процес.

Для раку шлунка (РШ) метастатичне розповсюдження очеревиною у вигляді ПК є також типовим процесом. Перитонеальний карциноматоз при РШ присутній при первинному діагнозі у 15–50 % випадків [1, 2]. При стадії первинної пухлини T2 та більше (за інфільтрації серозного шару шлунка) перитонеальний рецидив розвивається у 35–60 % таких пацієнтів після радикальної операції. Єдиним місцем метастазування у 40–60 % пацієнтів з РШ є ПК [3, 4]. Хворі, які мають ПК при РШ, зазвичай помирають протягом першого року в 20–40 % випадків [2].

Для РШ лікувальний протокол Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) не рекомендує виконання циторедуктивних операцій за наявності перитонеального карциноматозу, окрім паліативної гастректомії при

шлунковій кровотечі або стенозі, однак розглядає можливим виконання резекції солітарних метастазів печінки після неoad'ювантного хіміотерапевтичного лікування [5]. Подібний підхід до лікування метастатичного РШ представлений і в протоколі NCCN, однак там для ретельно відібраних пацієнтів розглянута можливість виконання внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії (HIPEC). У дослідженні Bonnot P. E. et al. у хворих з ПК при РШ після циторедуктивної операції та подальшої ад'ювантної хіміотерапії медіана загальної виживаності досягла 12,1 міс., а п'ятирічна виживаність 6,43 % [6], тимчасом як при паліативній хіміотерапії загальна виживаність в середньому становить 8 міс., а при симптоматичному лікуванні (best supportive care) — 5 міс. [7]. В огляді Ji Z. H. et al. про-



демонстровані гірші результати: медіана загальної виживаності у хворих на РШ з ПК дорівнювала 5,4–7,9 міс. [8]. Важливим аспектом при метастатичному РШ є виконання циторедукції в повному обсязі, як продемонстровано в оглядах [9, 10]. Отже, питання раціональності виконання циторедуктивних операцій та HIPEC при метастатичному РШ залишається остаточно не вирішеним і потребує подальшого дослідження.

Мета роботи — дослідити вплив застосування циторедуктивної хірургії в комбінації з внутрішньочеревною гіпертермічною хіміоперфузією на клінічний перебіг післяопераційного періоду, частоту післяопераційних ускладнень і побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів у пацієнтів з метастатичним раком шлунка.

Матеріали та методи дослідження

Розглянуто результати лікування 34 пацієнтів з метастатичним РШ, які проходили хірургічне лікування на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) Одеського національного медичного університету з 2013 по 2020 рр. Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на дві групи: контрольну та дослідну.

Контрольна група — 24 пацієнти з метастатичним РШ, яким виконувалося на першому етапі чотири цикли неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT (5-фторурацил 2600 мг/м² в/в повільно — 24 год, лейковорин 200 мг/м² в/в повільно — 2 год, оксаліплатин 85 мг/м² в/в повільно — 2 год, доцетаксел 50 мг/м² в/в краплинно з повторенням щодва тижні) з позитивною клініч-

ною відповіддю (регресія або стабілізація пухлини), на другому етапі — циторедуктивне оперативне втручання (CRS) в повному обсязі з ад'ювантною хіміотерапією (ACT) за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тиж. після оперативного втручання.

Дослідна група — 10 пацієнтів з метастатичним РШ, яким виконувалося на першому етапі чотири цикли неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю, на другому етапі — CRS у повному обсязі в комбінації з HIPEC та ACT за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тиж. після оперативного втручання.

Усі хворі були поінформовані та надали згоду на участь у науково-дослідному процесі та використання їхньої клінічної інформації відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Середній вік хворих у контрольній групі становив (56,2±10,2) року, в дослідній групі — (54,3±8,5) року, до контрольної групи увійшли 16 жінок і 7 чоловіків, до дослідної групи — 7 жінок і 3 чоловіки. Вивчали аліментарний статус, обтяженість сімейного анамнезу, наявність супровідної патології та вторинної анемії. За кожним показником визначена статистична однорідність груп ($p>0,05$).

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародних класифікацій TNM 8-го видання (2017 р.). За даними післяопераційного стадіювання, пацієнти обох груп мали IV стадію: pT2 — 13 (54,2 %) пацієнтів контрольної групи та 6 (60 %) пацієнтів дослідної групи, pT3 — 8 (33,3 %) пацієнтів контрольної групи та 3 па-

цієнти дослідної групи, pT4 — 3 (12,5 %) пацієнти контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи; pN0 — 5 (20,8 %) пацієнтів контрольної групи та 2 (20 %) пацієнти дослідної групи, pN1 — 10 (41,7 %) пацієнтів контрольної групи та 5 (50 %) пацієнтів дослідної групи, pN2 — 7 (29,2 %) пацієнтів контрольної групи та 2 (20 %) пацієнти дослідної групи, pN3 — 2 (8,3 %) пацієнти контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи; pM1reg — метастатичне ураження очеревини в усіх пацієнтів. За даними гістологічного дослідження, пацієнти обох груп мали аденокарциному шлунка: G1 — 14 (58,3 %) пацієнтів контрольної групи та 6 (60 %) пацієнтів дослідної групи, G2 — 9 (37,5 %) пацієнтів контрольної групи та 3 (30 %) пацієнти дослідної групи, G3 — 1 (4,2 %) пацієнт контрольної групи та 1 (10 %) пацієнт дослідної групи.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцитів, ураження очеревини та великого сальника, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. За кожним показником визначена статистична однорідність груп ($p>0,05$).

Згідно зі стандартами діагностики і лікування, на всіх етапах дослідження хворих на РШ (на доопераційному етапі з метою визначення розповсюдженості процесу, діагностики ускладнень, пов'язаних з проведенням спеціального лікування, для оцінки ефекту проведеної АСТ, з метою виявлення рецидивів та прогресії



процесу) використовували такі методи діагностики:

— фізикальне обстеження, у тому числі гінекологічне ректовагінальне дослідження;

— лабораторне дослідження крові (загальний аналіз з формулою, біохімічні аналізи, коагулограма, RW, ВІЛ — при узгодженні з пацієнтом) та сечі;

— електрокардіографія;

— ультразвукове дослідження органів малого таза і черевної порожнини, заочеревинного простору, групи периферичних лімфовузлів;

— фіброгастродуоденоскопія та фіброколоноскопія;

— екскреторна урографія;

— комп'ютерна томографія (СТ) з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням або DWI/MRI органів малого таза та черевної порожнини, в окремих випадках PET/CT;

— рентгенографія або СТ органів грудної порожнини;

— консультація хірурга-онколога і/або гінеколога-онколога і/або уролога-онколога, хіміотерапевта, радіолога;

— консультація анестезіолога, терапевта та інших фахівців за показаннями.

Процедуру HIPEC виконували за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, та ізольованої (частини тіла і органи) гіпертермічної перфузії. За допомогою апарата Performer HT проводиться екстракорпоральна циркуляція рідини або крові (залежно від терапевтичного режиму). Можливість моделювати параметри температури перфузійного розчину протягом процедури, виходячи з даних температурних датчиків, є важливою перевагою апарата.

Також в онлайн-режимі під час процедури контролюються швидкість потоку перфузійно-

го розчину, об'єм перфузії (контроль рідинного балансу пацієнта) та проводиться 6-канальний контроль тиску перфузійного розчину в системі. Система Performer HT надає можливість тимчасово припинити циркуляцію перфузійного розчину всередині порожнини при збереженні параметрів перфузії (температури тощо). Також за допомогою апарата дані пацієнтки і параметрів процедури зберігалися на зовнішньому пристрої через вбудований USB-порт. Для РШ сьогодні не існує уніфікованих режимів або консенсусу щодо температури, дозування препаратів та оптимального часу перфузії при HIPEC. Запропонована методика проведення процедури була однаковою для всіх пацієнтів, які отримували HIPEC. Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводили тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюсу (7,5 г/м²) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м²) протягом 12 год.

Загальна тривалість процедури HIPEC становила 120 хв, включаючи період перфузії протягом 90 хв. Середня швидкість потоку 800–900 мл/хв протягом 90 хв. Циркуляція хіміопрепарату забезпечувалася за допомогою двох попм (насосів, які закачують і евакуюють рідину в черевній порожнині), температурного охолоджувача та стерильного закритого контуру. Процедуру проводили за допомогою техніки «закритого живота», яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком HIPEC, а введення та евакуацію рідини проводять за допомогою п'яти силіконових трубок, установлених через окремі розрізи під

час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41 °С цисплатин дозою 50 мг/м² та доксорубіцин дозою 15 мг/м² розчиняли у 4–6 л перфузату (об'єм перфузату залежав від маси пацієнта 60 мл/кг). Під час процедури проводився моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та об'єму отриманої сечі. Виділення сечі підтримувалося у кількості мінімально 1 мл/кг на годину під час HIPEC і протягом 3 год після операції.

На завершальному етапі після перфузії гіпертермічним розчином хіміопрепаратів проводили охолодження черевної порожнини. Після виконаного втручання всіх пацієнтів переводили на одну добу до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

Результати дослідження та їх обговорення

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах рівномірно розподілені ($p > 0,05$).

У дослідну групу (CRS + HIPEC + ACT) дослідження увійшли пацієнти, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від розповсюдження пухлинного процесу (табл. 1, 2).

Середній індекс перитонеального карциноматозу (PCI) у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) становив $7,2 \pm 2,4$ і був більшим, ніж у контрольній групі (CRS + ACT) — $6,1 \pm 1,2$,



**Виконаний обсяг циторедукції у контрольній (CRS + ACT)
і дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах, n (%)**

| Обсяг циторедукції | Група хворих | |
|--|------------------------------|------------------------------------|
| | Контрольна (CRS + ACT), n=24 | Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10 |
| Оментектомія | 22 (91,7) | 9 (90) |
| Бурсектомія | 19 (79,2) | 7 (70) |
| Резекція глісонової капсули | 5 (20,8) | 1 (10) |
| Резекція діафрагми | 6 (25) | 2 (20) |
| Апендектомія | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Резекція тонкої кишки | 5 (20,8) | 2 (20) |
| Резекції товстої кишки (включаючи множинні) у т. ч. обструктивні: | 7 (29,2) | 2 (20) |
| — правобічна геміколектомія | 3 (12,5) | 1 (10) |
| — лівобічна геміколектомія | 1 (4,2) | 0 (0) |
| — резекція сигмоподібної кишки | 1 (4,2) | 1 (10) |
| — резекція прямої кишки | 2 (8,3) | 0 (0) |
| Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії) | 3 (12,5) | 1 (10) |
| Резекція сечовода | 4 (16,7) | 1 (10) |
| Резекція печінки | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Холецистектомія | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Дистальна резекція підшлункової залози | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Спленектомія | 18 (75) | 7 (70) |
| Перитонектомія: | | |
| — тотальна | 1 (4,2) | 1 (10) |
| — тазова | 2 (8,3) | 1 (10) |
| — ліва піддіафрагмальна | 5 (20,8) | 2 (20) |
| — передня парієтальна | 6 (25) | 2 (20) |
| — права піддіафрагмальна | 5 (20,8) | 3 (30) |
| Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки | 6 (25) | 2 (20) |

Таблиця 2

**Інтраопераційні характеристики у контрольній (CRS + ACT)
і дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах**

| Показник | Середня інтраопераційна крововтрата, мл | Середня тривалість оперативного втручання, хв | Інтраопераційна гемотрансфузія, мл |
|------------------------------------|---|---|------------------------------------|
| Контрольна група (CRS + ACT) | | | |
| n | 610±320 | 194,3±42,4 | 640±252 |
| min-max | 130–1950 | 72–380 | 440–2650 |
| Дослідна група (CRS + HIPEC + ACT) | | | |
| n | 560±352 | 340,1±46,4 | 750±292 |
| min-max | 140–2100 | 225–390 | 450–1480 |

адже HIPEC частіше пропонували хворим із великим значенням PCI. Однак при порівнянні PCI хворих контрольної (CRS + ACT) та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп за критерієм

Манна — Уїтні Укр. < Уемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає.

Інтраопераційні характеристики хворих наведені у табл. 2.

Середня тривалість оперативного втручання у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) становила (340,1±46,4) хв (225–390 хв), що є статистично більшим значенням, ніж середня



тривалість у контрольній групі (CRS + ACT) — Укр. > Уемп. за критерієм Манна — Уїтні. Середній об'єм інтраопераційної крововтрати (560±352) мл (140–2100 мл). При порівнянні з аналогічним показником у контрольній групі (CRS + ACT) за критерієм Манна — Уїтні статистично значущої різниці не отримано (Укр. < Уемп.). Інтраопераційну гемотрансфузію проводили у 4 пацієнтів. Середній об'єм гемотрасфузії у пацієнтів, яким вона виконувалася, дорівнював (750±±292) мл (450–1480 мл) на пацієнта, що є статистично більшим значенням, ніж у контрольній групі (CRS + ACT): Укр. > Уемп. за критерієм Манна — Уїтні.

Середній термін перебування у стаціонарі пацієнтів до-

слідної групи (CRS + HIPEC + ACT) становив (12,5±3,2) доби (5–26 діб), що є тривалішим, ніж у контрольній групі (CRS + ACT), але статистично значущої різниці між двома вибірками при порівнянні за критерієм Манна — Уїтні не отримано (Укр. < Уемп.). При порівнянні терміну перебування пацієнтів у стаціонарі в контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах за критерієм Манна — Уїтні отримано Укр. < Уемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає. Післяопераційні ускладнення зафіксовано у 5 (50 %) пацієнтів (у 4 пацієнтів — у ранньому післяопераційному періоді, в 1 — у пізньому післяопераційному періоді). Перелік та частоту зу-

стрічальності ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) наведено у табл. 3 та 4. Смертей інтраопераційно та у післяопераційному періоді не було. Стома була сформована у 2 пацієнтів, з них в 1 — дивертивна ілеостома з подальшою реконструкцією.

При порівнянні кількості пацієнтів з післяопераційними ускладненнями у контрольній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($p = 0,643$), тобто статистично значущої різниці не отримано. При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у хворих дослідної групи (CRS + HIPEC + ACT) частіше виникали гіпер-

Таблиця 3

Ранні післяопераційні ускладнення хворих контрольної (CRS + ACT) та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп, n (%)

| Ранні післяопераційні ускладнення (до 7-ї доби) | Група хворих | |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| | Контрольна (CRS + ACT), n=24 | Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10 |
| Перфорація тонкої кишки внаслідок гострої виразки | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Коагулопатична внутрішньоочеревинна кровотеча | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Неспроможність товстокишкового анастомозу | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Неспроможність тонкокишкового анастомозу | 0 (0) | 1 (10) |
| Релапаротомія | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Евентерація | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Ілеус | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Гнійно-септичні ускладнення | 3 (12,5) | 2 (20) |
| Гіпертермія | 4 (16,7) | 3 (30) |
| Гостра ниркова недостатність | 2 (8,3) | 2 (20) |
| Гостра печінкова недостатність | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Плевральний випіт | 3 (12,5) | 2 (20) |
| Пневмоторакс | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Тромбоемболія легеневої артерії | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Післяопераційна пневмонія | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Тромбоз глибоких вен | 0 (0) | 1 (10) |
| Інфаркт міокарда | 0 (0) | 0 (0) |
| Порушення мозкового кровообігу | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Анемія в післяопераційному періоді | 4 (16,7) | 2 (20) |
| Смерть | 0 (0) | 0 (0) |



Пізнi післяопераційні ускладнення у хворих контрольної (CRS + ACT)
та дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп, n (%)

| Пізнi післяопераційні ускладнення (з 8-ї по 30-ту добу) | Група хворих | |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|
| | Контрольна (CRS + ACT), n=24 | Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10 |
| Неспроможність товстокишкового анастомозу | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Релапаротомія | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Формування кишкової фістули | 0 (0) | 1 (10) |
| Гнійносептичні ускладнення | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Евентерація | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Післяопераційна грижа | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Анемія у післяопераційному періоді | 3 (12,5) | 1 (10) |
| Тромбоз глибоких вен | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Післяопераційна пневмонія | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Інфаркт міокарда | 0 (0) | 0 (0) |
| Порушення мозкового кровообігу | 0 (0) | 0 (0) |
| Гостра ниркова недостатність | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Гостра печінкова недостатність | 0 (0) | 0 (0) |
| Смерть | 0 (0) | 0 (0) |

термія та гостра ниркова недостатність, ніж у контрольній групі (CRS + ACT), що, ймовірно, було викликано як дією хіміотерапевтичних препаратів, так і власне тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Однак для обох ускладнень при порівнянні за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($p = 0,19437$ та $p = 0,3221$ відповідно).

У дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) статистично доведено збільшення тривалості оперативного втручання та об'єму гемотрансфузії порівняно з контрольною групою (CRS + ACT). Збільшення часу оперативного втручання у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) зумовлене тривалістю процедури HIPEC (120 хв). Відсоток післяопераційних ускладнень у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) та середня тривалість перебування у стаціонарі після проведення

циторедуктивного втручання є більшими, ніж аналогічні дані в контрольній групі (CRS + ACT), однак різниця є статистично незначущою частково через малі обсяги вибірок.

Хворих дослідної групи (CRS + HIPEC + ACT) оцінювали на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних і лабораторних показників. Після HIPEC на 2-гу та 5-ту добу, а також перед кожним курсом хіміотерапії та між третім і шостим днем кожного курсу проводили контроль електрокардіограми та гематологічних параметрів, виконували біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних із проведенням хіміотерапії, не зареєстровано. Аналіз побічних ефектів 3–4-го ступенів тяжкості наведено у табл. 5.

Отримані дані у дослідній групі (CRS + HIPEC + ACT) подібні таким, як у контрольній

групі (CRS + ACT). Найпоширенішими проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія та лейкопенія у 5 (50 %) та у 3 (30 %) хворих відповідно).

До ранніх і негайних (до 7-ї доби) негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше належали нудота й блювання, діарея (протягом перших 24 год у 3 (30 %) хворих та у 3 (30 %) хворих протягом першого тижня). Серед пізніх відтермінованих (7 днів–1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше спостерігалася периферична нейропатія у 6 (60 %) хворих. Для пізніх (від 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найбільш характерним було порушення статевої функції у 6 (60 %) хворих.

При порівнянні частоти зустрічальності побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі FLOT у контроль-



Побічні ефекти хіміотерапії в режимі FLOT 3–4-го ступенів тяжкості у хворих контрольної (CRS + ACT) і дослідної (CRS + HIPEC + ACT) груп

| Побічні ефекти | Група хворих | |
|---|------------------------------|------------------------------------|
| | Контрольна (CRS + ACT), n=24 | Дослідна (CRS + HIPEC + ACT), n=10 |
| Негайні побічні ефекти хіміотерапії (до 24 год) | | |
| Алергічні реакції | 5 (20,8) | 1 (10) |
| Печіння або біль у місці інфузії | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Нудота/блювання (> 5 епізодів на добу) | 7 (29,2) | 3 (30) |
| Ранні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (24 год–7 днів) | | |
| Нудота/блювання (> 5 епізодів на добу) | 3 (12,5) | 1 (10) |
| Мієлотоксичність: | | |
| — еритропенія (< 70 г/л) | 5 (20,8) | 2 (20) |
| — лейкопенія (< 1·10 ⁹ /л) | 7 (29,2) | 3 (30) |
| — тромбоцитопенія (< 20·10 ⁹ /л) | 13 (54,2) | 5 (50) |
| — нейтропенічна лихоманка | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Втома | 5 (20,8) | 2 (20) |
| Мукозити (множинні зливні ерозії слизових оболонок, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні, та/або некрози) | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Діарея (> 7 епізодів на добу) | 7 (29,2) | 3 (30) |
| Запор | 2 (8,3) | 0 (0) |
| Знижений апетит | 5 (20,8) | 2 (20) |
| Пізні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (7 днів–1 міс.) | | |
| Алопеція | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Сухість шкіри або пігментація | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Зміни нігтів | 5 (20,8) | 2 (20) |
| Бактеріальна інфекція | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Периферична нейротоксичність | 13 (54,2) | 6 (60) |
| Нефротоксичність | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Гепатотоксичність | 1 (4,2) | 1 (10) |
| Пізні побічні ефекти хіміотерапії (від 1 міс.) | | |
| Кардіотоксичність | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Центральна нейротоксичність | 2 (8,3) | 1 (10) |
| Ототоксичність | 1 (4,2) | 0 (0) |
| Порушення сексуальної функції | 14 (58,3) | 6 (60) |

ній (CRS + ACT) та дослідній (CRS + HIPEC + ACT) групах отримані значення $\chi^2=20,750$; $\chi^2_{\text{Кр}} = 28,568$ ($p=0,0622$). Отже, у цих групах не виявлено статистично достовірної різниці між частотою зустрічальності токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4-го ступенів тяжкості.

Висновки

Онкологічні результати комбінованого лікування розповсюдженого черевною порожниною раку шлунка з наявністю перитонеального карциноматозу досить низькі та незначно перевищують застосування поліхіміотерапії як єдиного ме-

тоду лікування. Застосування HIPEC у комбінації з повною циторедукцією та поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів за даними літератури [8, 9]. У результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопе-



раційного періоду за рахунок відсутності збільшення частоти післяопераційних ускладнень ($p=0,643$) і побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів ($p=0,0622$). Комбіноване лікування метастатичного раку шлунка із застосуванням HIPEC потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів та порівняння із CRS + АСТ без HIPEC.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: рак шлунка, циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія.

ЛІТЕРАТУРА

1. A Case of Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis Treated Successfully with Nivolumab. / Tazawa H. et al. *Case Rep Oncol.* 2019 Jul 16. Vol. 12 (2). P. 523–528. DOI: 10.1159/000501717.
2. Mura G., Verdelli B. The features of peritoneal metastases from gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2016. Vol. 2. P. 365–374. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2016.19>.
3. Sushkov O. I., Achkasov S. I. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (review). *Coloproctology.* 2016. Vol. 4 (58). P. 69–79.
4. Dong X. D. Right sided colon cancer and peritoneal carcinomatosis. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019. Vol. 4. P. 72–72. DOI: 10.21037/ales.2019.07.10.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021. Vol. 24. P. 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>.
6. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study). A Propensity Score Analysis / Bonnot P. E. et al. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10. Vol. 37 (23). P. 2028–2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guide-

lines in oncology: gastric cancer (version 4.2021). 2021 Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

8. Current status and future prospects of clinical trials on CRS + HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases / Ji Z. H. et al. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug. Vol. 33 (5). P. 562–570. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065.

9. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis / Ellison L. M., Man Y., Stojadinovic A., Xin H., Avital I. *Chin J Cancer Res.* 2017 Feb. Vol. 29 (1). P. 86–92. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10.

10. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis / Coccolini F. et al. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul. Vol. 41 (7). P. 911–919. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.

REFERENCES

1. Tazawa H, Suzuki T, Komo T, Kubota H, Tahara S, Sada H, et al. A Case of Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis Treated Successfully with Nivolumab. *Case Rep Oncol.* 2019 Jul 16;12(2):523-528. DOI: 10.1159/000501717.
2. Mura G, Verdelli B. The features of peritoneal metastases from gastric cancer. *J Cancer Metastasis Treat.* 2016;2:365-374. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2016.19>.
3. Sushkov OI., Achkasov SI. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (review). *Coloproctology.* 2016;4(58):69-79.
4. Dong XD. Right sided colon cancer and peritoneal carcinomatosis. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery.* 2019;4:72–72. DOI: 10.21037/ales.2019.07.10.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021;24:1-21. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>.
6. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10;37(23):2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
7. National Comprehensive Cancer

Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology:gastric cancer (version 4.2021). 2021 Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.

8. Ji ZH, Peng KW, Yu Y, Li XB, Yonemura Y, Liu Y, Sugarbaker PH, Li Y. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017 Aug;33(5):562-570. DOI: 10.1080/02656736.2017.1283065.

9. Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res.* 2017 Feb;29(1):86-92. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10.

10. Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Montori G, Ansaloni L. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Jul;41(7):911-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.

Надійшла до редакції
05.11.2021 р.

Прийнята до друку 26.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
chetvericov@yahoo.com

