

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МАКСИМОВСЬКИЙ В'ЯЧЕСЛАВ ЄВГЕНІЙОВИЧ

УДК 616.381–006.6–06:617.5–006.6–033.2]–085–089

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
З ПЕРИТОНЕАЛЬНИМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ ТА ІНШИМИ
ІНТРААБДОМІНАЛЬНИМИ МЕТАСТАЗАМИ РІЗНОГО ПЕРВИННОГО
ПОХОДЖЕННЯ**

14.01.07 «Онкологія»
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ В.Є. Максимовський

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Максимовський В. Є. Оптимізація комбінованого лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 «Онкологія». – Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі сучасної онкології – збільшенню тривалості та покращенню якості життя хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань (CRS), покращеного відновлення після операції, системної поліхіміотерапії в неoad'ювантному та ад'ювантному режимах, а також внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії.

За даними Національного канцер-реєстру, в 2020 р. кожен п'ятий випадок злоякісних новоутворень в Україні виявлений на етапі наявності метастатичного ураження. Протягом останніх десятиліть метастатичне ураження очеревини (з наявністю інших інтраабдомінальних метастазів або ізольоване) вважалось безнадійною та термінальною стадією неопластичної хвороби через його негативний прогноз на тривалість життя хворого. У більшості випадків перитонеальний канцероматоз є характерним для злоякісних гінекологічних (рак яєчників (РЯ) та шлунково-кишкових пухлин (колоректальний рак, рак шлунка), а також для первинних злоякісних пухлин очеревини. Перитонеальний канцероматоз супроводжується наявністю інших інтраабдомінальних метастазів у 8–61 % випадків (показники варіюють залежно від первинної локалізації ураження). Хірургічне лікування таким хворим не рекомендувалось. Паліативна системна хіміотерапія залишалась єдиною альтернативою симптоматичного лікування у хворих зі збереженим

соматичним статусом. Середня виживаність пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, які отримують симптоматичну терапію або паліативну хіміотерапію, зазвичай не перевищує 3–14 міс.

Отже, наукові дослідження з удосконалення методів діагностики та лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, є актуальними, як для України, так і для всього світу.

Мета дослідження. Збільшення тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального периоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

Завдання дослідження

1. Визначити найбільш інформативні методи оцінки розповсюдженості пухлинного процесу з метою відбору кандидатів для циторедуктивного оперативного втручання.
2. Сформувати алгоритм периопераційного ведення пацієнтів з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.
3. Описати роль та особливості лапароскопії як етапу діагностики та можливого оперативного доступу у хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.
4. Сформулювати критерії підбору хворих для проведення процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії, дослідити її вплив на перебіг операції, ранні та пізні післяопераційні ускладнення.
5. Проаналізувати вплив повноти циторедукції на перебіг операції, післяопераційного періоду, розвиток післяопераційних ускладнень та якість життя пролікованих хворих.
6. Оцінити клінічні та онкологічні результати, якість життя хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами

первинного раку яєчників при застосуванні первинної та інтервальної циторедукції у складі комбінованого лікування.

7. Оцінити вплив процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії на результати лікування хворих первинним раком яєчників з перитонеальним канцероматозом.

8. Визначити можливості застосування первинної циторедукції та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в лікуванні поширеного черевною порожниною колоректального раку.

9. Дослідити клінічні та онкологічні результати лікування, якість життя хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами раку шлунка при застосуванні циторедуктивних операцій та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

10. Визначити можливості циторедуктивної хірургії та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії мезотеліоми, хіміо- та радіорезистентних пухлин рідкісних первинних локалізацій.

У дисертаційному дослідженні проаналізовано результати клінічного обстеження та лікування 318 випадків госпіталізації пацієнтів з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом з або без інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження.

Цим хворим було встановлено діагноз:

- 126 епітеліальних карцином яєчників (первинний рак з перитонеальним канцероматозом – 74 пацієнтки, рецидивний – 52);
- 140 колоректальних аденокарцином (рак з синхронним перитонеальним канцероматозом – 117 хворих, рак з метакронним перитонеальним канцероматозом – 23 хворих);
- 30 аденокарцином шлунка;
- 8 злоякісних мезотеліом очеревини.

Окремо обстежені та проліковані 14 пацієнтів з саркоматозом (7 – лейоміосаркоми, 3 – ліпосаркоми, 4 – GIST-пухлини). На цьому клінічному матеріалі побудована дослідницька частина дисертаційної роботи.

З метою встановлення діагнозу, а також 1 раз на три міс. під час виконання спеціального лікування та в перший рік після закінчення спеціального лікування (в подальшому – 1 раз на півроку) хворим виконувалась комп'ютерна томографія (СТ) з внутрішньовенним контрастуванням або магнітно-резонансна томографія (MRI) в протоколі, що містить T_1 та T_2 , контрастно-підсилену T_1 та дифузно-зважені послідовності (DWI/MRI) органів малого таза та черевної порожнини, у окремих випадках позитронно-емісійна комп'ютерна томографія.

Процедура гіпертермічної інтраопераційної інтраперитонеальної хіміоперфузії (HIPEC) виконувалась за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, і ізольованої (частини тіла і органи) гіпертермічної перфузії.

На даний момент 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. Перфузія перитонеальної порожнини розчином, що містив хіміопрепарати, здійснювалась за температури 41°C з метою зменшення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з гіпертермією (неспроможності анастомозів, перфорації кишки або утворення шлунково-кишкової нориці). Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводився тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюсу ($7,5 \text{ г/м}^2$) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м^2) протягом 12 год. Загальна тривалість процедури HIPEC займала 120 хв, включаючи період перфузії протягом 90 хв з середньою швидкістю потоку 800–900 мл/хв. Процедура проводилась за допомогою техніки «закритого живота», яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком HIPEC, а введення та евакуація рідини проводиться за допомогою 5 силіконових трубок, встановлених через окремі розрізи під час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41°C цисплатин у дозі 50 мг/м^2 та доксирубіцин у дозі 15 мг/м^2 розчинялись в 4–6 л перфузата (об'єм перфузата залежав від ваги пацієнтки 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.

Оцінка якості життя хворих виконувалась за допомогою міжнародних шкал Short Form-36 (SF-36) та European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3, а також специфічного для раку яєчника додатку Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28).

У хворих з перитонеальним канцероматозом, індекс перитонеального канцероматозу (PCI), як показник розповсюдженості пухлинного процесу черевної порожнини, відіграє важливу роль в аналізі можливості виконання повної циторедукції та необхідності виконання неoad'ювантної хіміотерапії (НАСТ), адже виконання неоптимальних та субоптимальних циторедуктивних втручань значно погіршує загальну виживаність (OS) таких хворих. В якості доопераційних методик оцінки PCI можуть бути використані СТ або DWI/MRI. Нами було порівняно обидві методики серед хворих з $PCI \leq 10$, $10 < PCI < 20$ та $PCI \geq 20$ із контрольними інтраопераційними значеннями. Для хворих з $PCI \leq 10$ та $10 < PCI < 20$ доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці PCI. Для хворих з $PCI \geq 20$ не доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці розповсюдженості перитонеального канцероматозу у порівнянні з СТ. Отримані результати дозволяють рекомендувати DWI/MRI для доопераційної оцінки PCI серед хворих з $PCI < 20$. Для хворих з $PCI \geq 20$ обидва методи інтраскопічної діагностики можна рекомендувати в однаковій мірі з огляду на відсутність різниці у їх інформативності. Однак, порівняно висока вартість, тривалий час дослідження та наявність абсолютних протипоказань ставлять DWI/MRI на другу лінію для виявлення та оцінки розповсюдженості пухлин черевної порожнини.

Проаналізовано результати імплементації протоколу «Покращеного відновлення після операції» (ERAS) серед хворих, яким виконувались циторедуктивні оперативні втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія. Протокол ERAS включав періопераційний підхід до лікування

пацієнтів багатопрофільною операційною бригадою, включаючи хірургів-онкологів, анестезіологів, клінічних онкологів, а також урологічних, гінекологічних та судинних хірургів. Протокол ERAS змінював передопераційне, інтраопераційне та післяопераційне ведення пацієнтів.

Передопераційний догляд був індивідуалізованим і залежав від віку пацієнтів, супутніх захворювань, функціонального стану, пухлинного навантаження, рівня альбуміну та наявності передопераційної анемії. Інтраопераційний етап протоколу ERAS включав антимікробну профілактику, підготовку шкіри, захисну механічну вентиляцію, моніторинг серцевого викиду, використання нервово-м'язових антагоністів, мультимодальну анестезію, включаючи епідуральну анестезію, профілактику гіпо- та гіпертермії, раціональну інфузійну терапію, ранню екстубацію, відсутність планової катетеризації центральних вен, мінімальну кількість дренажів у черевній порожнині. Післяопераційний етап протоколу ERAS включав адекватну мультимодальну післяопераційну анестезію, раціональне післяопераційне харчування, ранню мобілізацію і вертикалізацію пацієнтів та раннє видалення дренажів з черевної порожнини.

Отримані результати свідчать, що впровадження протоколу ERAS для покращення відновлення пацієнтів після циторедуктивних операцій та HIPEC дозволило прискорити відновлення функції травлення з 3,6 (1–6) днів до 1,7 (1–4) днів ($U_{кр.}=105 > U_{емп.}=39$; $p = 0,05$), покращити, за даними опитувальника EORTC QLQ-C30, «глобальний стан здоров'я» протягом міс. після операції ($U_{кр.} > U_{емп.}$ на рівні значущості $p = 0,05$) при частоті післяопераційних ускладнень у 23,5 %.

Лапароскопічний доступ при циторедуктивних оперативних втручаннях може бути альтернативою лапаротомному. Лікувальні та діагностичні можливості лапароскопічного хірургічного доступу на даний час обмежені лише кваліфікацією операційної бригади, наявним обладнанням та раціональністю такого доступу, беручи до уваги розміри препарату, що має бути видалений. Основними цілями лапароскопії, як діагностичного етапу ведення пацієнта з розповсюдженим черевною порожниною онкологічним

процесом, є верифікація та стадіювання процесу. З цією метою виконується візуальний огляд черевної порожнини, біопсія первинного пухлинного ураження та, при необхідності, метастатичних уражень очеревини та внутрішніх органів, а також перитонеальні змиви для виключення наявності вільно циркулюючих в черевній порожнині пухлинних клітин при відсутності видимих ознак наявної дисемінації пухлинного процесу.

Розвиток засобів лапароскопічної візуалізації, а також поява новітнього обладнання для дисекції (електрокоагуляція, аргонплазмова коагуляція, ультразвукова коагуляція) та зшивання тканин та органів значно зменшило тривалість лапароскопічних оперативних втручань, наявні протипокази до їх проведення та криву навчання для виконання цих оперативних втручань.

Порівняно дані пацієнтів з лапароскопічним хірургічним доступом (L-CRS) (54 хворих) та хворих, яким було виконано операцію з лапаротомним доступом (O-CRS) (250 хворих). Критерії відбору були однаковими. Проаналізовано післяопераційні та онкологічні результати.

Лапароскопія на діагностичному етапі показана для виключення пацієнтів, яким неможливо виконати циторедукцію в оптимальному обсязі, а на лікувальному – у пацієнтів з пухлинами, доступними для лапароскопічного видалення, та $PCI \leq 10$.

У групі L-CRS було визначено коротший період стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ (3–15) днів проти $(10,1 \pm 2,3)$ (4–35) днів) ($p < 0,05$) та менший інтервал до початку ад'ювантної хіміотерапії (AST) (в середньому $(4,1 \pm 1,2)$ (3–7) тижнів і в середньому $(7,2 \pm 1,5)$ (4–33) тижнів відповідно) ($p < 0,05$), ніж у групі O-CRS. Не було виявлено статистично значущої різниці у параметрах тривалості операції, періопераційної гемотрасфузії та післяопераційної смертності. У групі L-CRS не було ранніх локорегіонарних рецидивів. Виживаність, оцінена за методикою Каплан-Майєра, статистично не відрізнялась між обома групами ($p > 0,05$).

Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($\chi^2=14,56$; $p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ дні

проти ($10,1 \pm 2,3$) дні ($t = 14,58$; $p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії ($4,1 \pm 1,2$) тижні і ($7,2 \pm 1,5$) тижні відповідно ($t = 14,29$; $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

Планування виконання HIPEC після CRS починається на доопераційному етапі, а остаточне рішення щодо проведення HIPEC приймається після виконання циторедуктивного етапу операції. Однак, на сьогодні немає загальновизнаних рекомендацій щодо критеріїв відбору пацієнтів для проведення CRS + HIPEC.

Проаналізовані клінічні результати лікування 57 хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій, яким було виконано CRS + HIPEC. Кожний хворий з перитонеальним канцероматозом, якому виконувалась процедура HIPEC, на доопераційному етапі був оцінений за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), шкалою Карновського та шкалою Американського суспільства анестезіологів (ASA). Значну роль відіграло визначення PCI у передопераційному періоді за допомогою інтраскопічних методів дослідження. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень II–IV ступенів тяжкості за Clavien-Dindo серед хворих з ECOG 0, ECOG 1 та ECOG 2 статусами $\chi^2 = 6,295$, $p = 0,043$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з оцінкою 100–90 %, 80–70 % та 60–50 % за шкалою Карновського $\chi^2 = 6,988$; $p = 0,031$. При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з ASA I–IV $\chi^2 = 8,126$; $p = 0,044$. Отже, можна рекомендувати оцінку за шкалою ECOG, за шкалою Карновського та шкалою ASA, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання CRS + HIPEC. Хворі з оцінкою ECOG 0–1, 100–70 % за шкалою Карновського та ASA I–III є кращими кандидатами для виконання CRS + HIPEC, адже їх початковий соматичний статус дозволяє їм переносити такі оперативні втручання з меншою ймовірністю виникнення післяопераційних ускладнень. Вік пацієнта < 65 років можна також віднести до доопераційних критеріїв відбору хворих для виконання CRS + HIPEC ($p = 0,031$). Однак, такий критерій не можна вважати

абсолютним і необхідно індивідуально оцінювати соматичний статус кожного з пацієнта старечого та похилого віку.

Беручи до уваги можливу глибину проникнення цитостатиків за даними інших досліджень, виконання HIPEC є патогенетично виправданим при досягненні CC 0 та CC 1 циторедукції. А отже, при фінальній оцінці повноти циторедукції (CC) після видалення усієї резектабельної пухлинної маси стає зрозумілим доцільність виконання HIPEC. Таким чином абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання процедури HIPEC є досягнення CC 0–1. Важливим критерієм для прийняття рішення щодо доцільності виконання HIPEC є PCI хворого, адже високий PCI асоційований з меншим процентом CC 0 – CC 1 циторедукцій. При порівнянні частоти досягнення CC 0–1 у хворих з $PCI < 10$, $10 \leq PCI \leq 20$ та $PCI > 20$ $\chi^2 = 7,359$; $p = 0,026$.

Досліджено 304 хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій (247 пацієнтів, яким було виконано CRS + АСТ, та 57 пацієнтів, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ).

Середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні серед хворих, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ становила $(12,4 \pm 5,1)$ днів, що більше, ніж серед хворих, яким було виконано CRS + АСТ, $(9,7 \pm 5,9)$ днів ($p < 0,01$). Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за Clavien-Dindo мали місце серед 50,2 % хворих без HIPEC та серед 56,1 %, яким було виконано HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp}} = 0,653$), тобто статистично значущої різниці не отримано). При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів після HIPEC гіпертермія та гостра ниркова недостатність зустрічалися частіше, ніж у хворих без HIPEC (для обох ускладнень $p < 0,05$), що, ймовірно, було спричинено впливом хіміотерапевтичних препаратів та тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Загальна смертність становила 2,0 % серед хворих без HIPEC та 0 % – у хворих після HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{\text{emp}} = 0,626$), тобто статистично значущої різниці не отримано).

Застосування HIPEC сприяло погіршенню відновлення кишкової функції в післяопераційному періоді (відновлення перистальтики черз $(1,9 \pm 0,5)$

(1–4) днів без НІРЕС проти $(3,5 \pm 1,0)$ (1–6) днів після НІРЕС та дефекація через $(3,4 \pm 0,8)$ (2–8) днів проти $(5,6 \pm 1,2)$ (3–10) днів відповідно ($p < 0,01$).

При дослідженні якості життя у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій за SF-36 відсутня значна різниця в параметрах фізичного (РН) та психічного (МН) показників здоров'я у пацієнтів без НІРЕС та після НІРЕС на всіх етапах анкетування (до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії) ($p > 0,05$).

Аналогічним чином хворі були анкетовані за QLQ-C30, отримані дані були проаналізовані відповідно до рекомендацій групи EORTC. Статистично значущої різниці між показниками функціональних, симптоматичних шкал та показником загальної якості життя до початку спеціального лікування серед хворих не було ($p > 0,05$). У ранньому післяопераційному періоді було отримано істотне збільшення показників за шкал болю ($p < 0,05$), нудоти та блювання ($p < 0,05$), затримки стулу ($p < 0,05$) у пацієнтів, які перенесли НІРЕС. Порівнюючи параметри функціональних шкал, інших симптомних шкал та загального рівня якості життя, різниця між хворими, які перенесли НІРЕС та хворими без НІРЕС, статистично незначна ($p > 0,05$). При порівнянні хворих немає суттєвої різниці між функціональними, симптомними шкалами та загальною якістю життя у пізньому післяопераційному періоді, після четвертого курсу АСТ та через 1 міс. після АСТ ($p > 0,05$).

Таким чином, погіршення якості життя пацієнтів, які перенесли НІРЕС, через збільшення показників болю, нудоти та блювання, затримки стулу та шлунково-кишкових симптомів спостерігалось лише в ранньому післяопераційному періоді. На наступних стадіях спеціального лікування та після його завершення не спостерігалось погіршення якості життя серед пацієнтів, які перенесли НІРЕС, порівняно з контрольною групою. Техніка НІРЕС продемонструвала свою клінічну безпеку при лікуванні перитонеального канцероматозу різних первинних локалізацій.

Повнота циторедуктивного оперативного втручання значно впливає на онкологічні результати лікування хворих на розповсюджені черевною порожниною пухлини. Для досягнення повних та оптимальних об'ємів циторедукції доводиться застосовувати мультиорганні резекції та перитонектомії. Проаналізовано 246 хворих з перитонеальним канцероматозом та з або без інших інтраабдомінальних метастазів. СС 0–1 циторедукцію досягнуто у 209 пацієнтів, у 37 пацієнтів досягнуто субоптимальну циторедукцію.

Середній строк перебування пацієнтів у стаціонарі серед хворих з СС 0–1 циторедукцією склав $(13,8 \pm 1,5)$ діб, що є тривалішим, ніж у групі серед хворих з СС 2–3 циторедукцією $(9,7 \pm 1,6)$ ($p < 0,01$). При оцінці середньої тривалості відновлення травної функції поява перистальтики у хворих з СС 0–1 циторедукцією спостерігалась через $(3 \pm 1,2)$ доби, а серед хворих з СС 2–3 циторедукцією – через $(2,5 \pm 0,9)$ доби ($p < 0,05$). Поява стулу відзначалась через $(6,2 \pm 2)$ доби та через $(5,7 \pm 1,5)$ доби відповідно ($p > 0,05$). Отже, збільшення радикальності оперативного втручання має неоднозначний вплив на відновлення травної функції в післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo мали місце серед 44,8 % хворих з СС 0–1 циторедукцією та серед 64,8 % хворих з СС 2–3 циторедукцією ($p > 0,05$).

Виконання циторедукції у повному або оптимальному обсягах (СС 0–1) у порівнянні з субоптимальною та неповною циторедукцією (СС 2–3) в 1,8 раза збільшує тривалість операції та в 1,4 раза – час лікування у стаціонарі ($p < 0,05$), вірогідно не впливає на обсяги інтраопераційної крововтрати, частоту ускладнень післяопераційного періоду та летальність ($p > 0,05$). При аналізі якості життя хворих за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 доведено статистично вірогідне погіршення в групі СС 0–1 в терміни спостереження від 3 до 20 діб ($p < 0,05$) і відсутність різниці на 30 добу післяопераційного періоду ($p > 0,05$).

Проаналізовані результати лікування хворих на первинний рак яєчника. До ретроспективного дослідження увійшли пацієнтки, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої

залишкової пухлинної маси). При порівнянні клінічних результатів лікування в групах ІА (PDS+ACT) та ІБ (NACT+IDS+ACT) статистично значущої різниці у кількості післяопераційних ускладнень, тривалості перебування хворих у стаціонарі не отримано ($p > 0,05$).

При порівнянні частоти побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах ІА та ІБ отримані значення $\chi^2 = 36,441$; $p = 0,019$. Таким чином доведено, що у групі ІБ токсичні ефекти хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості зустрічались достовірно частіше. Такі результати пов'язані з дозозалежним токсичним ефектом хіміопрепаратів, що реалізується у збільшенні частоти виникнення пізніх відтермінованих та пізніх побічних ефектів хіміопрепаратів у групі ІБ. Збільшення частоти виникнення негайних та ранніх відтермінованих побічних ефектів у групі ІБ пов'язане зі збільшенням кількості проведених циклів хіміотерапії.

Середній період спостереження у групі ІА склав 50,5 міс. Медіана загальної виживаності (OS) у цій групі становила 62 міс. 1-річна загальна виживаність у групі ІА склала 87,8 %, 3-річна – 70,7 %, 5-річна – 60,9 %. Медіана періоду без прогресії (PFS) у групі ІА становила 29 міс. 1-річна PFS у групі ІА склала 78 %, 3-річна – 14,6 %.

Середній період спостереження у групі ІБ склав 40 міс. Медіана OS у цій групі становила 44 міс. 1-річна загальна виживаність у групі ІБ склала 93,7 %, 3-річна – 56,3 %, 5-річна – 12,5 %. Медіана PFS у групі ІБ становила 23 міс. 1-річна PFS у групі ІБ склала 81,3 %, 3-річна – 18,7 %.

Первинна циторедукція змінює медіану загальної виживаності з 44 до 62 міс. (Log Rank, $\chi^2 = 1,987$; $p = 0,159$), медіану періоду без прогресії – з 23 до 29 міс. (Log Rank, $\chi^2 = 0,332$; $p = 0,564$), 3-річну виживаність – з 56,3 % до 70,7 % ($\chi^2 = 0,951$; $p = 0,329$) та збільшує 5-річну виживаність – з 12,5 % до 60,9 % ($\phi = 0,0012$; $p < 0,05$).

Питання етапності лікування первинного раку яєчників залишається актуальним. При порівнянні кількості пацієток з післяопераційними ускладненнями у групах ІА (PDS+ACT) та ІБ (PDS+HIPEC+ACT) ($p = 0,53319$), тобто статистично значущої різниці не отримано. При порівнянні частоти

побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування 3–4 ступенів тяжкості в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах ІА та ІВ отримані значення $\chi^2=25,749$; $p > 0,05$.

Середній період спостереження у групі ІВ склав 37,5 міс. Медіана OS у цій групі не досягнута. 1-річна загальна виживаність у групі ІВ склала 100 %, 3-річна – 76,6 %. Медіана PFS у групі ІВ становила 38 міс. 1-річна PFS у групі ІВ склала 79,4 %, 3-річна – 57,9 %.

За результатами тесту Log Rank, при порівнянні OS у групах ІА та ІВ не було виявлено статистично значущої різниці ($\chi^2 = 3,062$; $p = 0,08$). Однак, отримано статистично достовірне збільшення PFS у групі ІВ порівняно з групою ІА ($\chi^2 = 4,652$; $p = 0,03$).

При первинному раку яєчника з канцероматозом додаткове до первинного циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної поліхіміотерапії використання процедури HIPEC дозволило збільшити медіану без прогресії з 29 до 38 міс. (Log Rank $\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$), змінити однорічну виживаність з 87,7 % до 100 %, 3-річну – з 70,7 % до 76,6 % ($\phi = 0,522$; $p > 0,05$) з позитивним трендом 5-річної виживаності.

Помірне погіршення якості життя хворих за даними опитувальника SF-36 після HIPEC спостерігалось лише на третю післяопераційну добу (РН ($32,6 \pm 8,8$) проти ($36,1 \pm 9,7$), $t = 1,231$; $p = 0,224$) без вірогідних відмінностей у віддаленому післяопераційному періоді (для РН $p = 0,98$; для МН $p = 0,94$). У хворих після HIPEC, за опитувальником EORTC QLQ-C30, вірогідно погіршувалися результати лише на третю післяопераційну добу наступних шкал: болю (Укр. = 229, Уемп. = 208, Укр. $>$ Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$), нудоти та блювання (Уемп. = 137), затримки стулу (Уемп. = 189) та гастроінтестинальних симптомів (Уемп. = 191).

У хворих з метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною, неoad'ювантна поліхіміотерапія перед циторедуктивною операцією та ад'ювантною поліхіміотерапією дозволяє зменшити середній індекс PCI з 12,9 до 10,7 ($t = 3,317$; $p = 0,012$), змінити відсоток хворих, яким

виконано СС 0 циторедукцію з 70,0 до 82,4 % ($\chi^2 = 2,236$; $p = 0,136$), та зменшити частоту формування стом з 45,0 до 22,1 % ($\chi^2 = 3,882$; $p = 0,049$).

Циторедуктивне оперативне втручання може бути першим етапом спеціального лікування при наявності протипоказань до неoad'ювантної поліхіміотерапії у вигляді кровотечі або кишкової непрохідності. Це вірогідно не впливає на частоту післяопераційних ускладнень – 47,1 % та 65,0 % ($\chi^2=3,261$; $p = 0,078$), рівень летальності – 2,9 % та 2,5 % ($\phi = 0,622$; $p > 0,05$) та онкологічні результати лікування.

Не виявлено впливу процедури HIPEC на результати лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами колоректального раку з тенденцією до збільшення медіани безрецидивної виживаності з 11,8 до 14,1 міс. та медіани загальної виживаності – з 23,7 до 29,2 міс.

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів ПА, ПБ, ПВ груп. При аналізі безрецидивної виживаності в групі ПА медіана становила 11,8 міс. (0–29 міс.), в ПБ – 12,7 (1–32 міс.) та в групі ПВ – 14,1 (3–25 міс.). При аналізі загальної виживаності в групі ПА медіана становила 23,7 міс. (0–71 міс.), в групі ПБ – 25,4 (2–73 міс.) та в групі ПВ – 29,2 (5–64 міс.).

Порівняно результати лікування хворих на рак шлунка з перитонеальним канцероматозом. Частота післяопераційних ускладнень у групі ПІБ (CRS+HIPEC+ACT) та середня тривалість їх перебування у стаціонарі після проведення циторедуктивного втручання є відмінними, ніж аналогічні дані в групі ІІА (CRS+ACT), однак, різниця є статистично незначущою ($p = 0,194$ та $p = 0,3221$ відповідно).

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів ІІА та ІІБ груп. При аналізі PFS в групі ІІА медіана становила 8,1 міс. (0–22 міс.), а в групі ІІБ – 9,2 (0–19 міс.). При порівнянні за рахунок тесту Log Rank дрібні вибірки пацієнтів не дозволяють отримати статистично значущих результатів ($p = 0,479$). При аналізі OS в групі ІІА медіана становила 12,5 міс. (0–41 міс.). В групі ІІБ медіана OS на даний момент не досягнута.

У дисертаційному дослідженні описано клінічні результати 8 хворих на злоякісну мезотеліому очеревини, сімом з яких виконувався HIPEC, окрім CRS. Злоякісна мезотеліома очеревини – рідкісне захворювання, і через невелику кількість хворих та недостатню тривалість спостереження неможливо описати достовірні онкологічні результати (загальну виживаність та період без прогресії). Описані в дисертаційному дослідженні клінічні випадки злокісної мезотеліоми очеревини демонструють, що цей діагноз є випадковим у багатьох пацієнтів, адже перебіг цього захворювання без значного ураження очеревини може бути безсимптомним. Злоякісна мезотеліома очеревини часто буває супутнім до іншої патології черевної порожнини і виявляється під час операцій на черевній порожнині з приводу інших захворювань. В клінічному випадку 1 своєчасне виявлення захворювання і можливість виконання спеціального лікування в оптимальному обсязі (CC 0 циторедукція та HIPEC) дозволило досягти ремісії у пацієнта.

В даний час немає єдиного погляду на лікування перитонеального саркоматозу. Застосування різних схем хіміотерапевтичного лікування не дозволяє досягти хороших онкологічних результатів у лікуванні цих пацієнтів. Застосування HIPEC при рецидивуючих саркомах матки також залишається суперечливим. HIPEC досі не включено до методичних рекомендацій щодо лікування рецидивної саркоми матки або перитонеального саркоматозу. Єдиним перевіреним методом впливу на онкологічний прогноз цих пацієнтів є циторедуктивна хірургія в найбільш радикальному обсязі. Однак тактика лікування пацієнтів з ранніми, а також множинними рецидивами не вивчена через рідкісність цієї патології. У дисертаційному дослідженні описаний клінічний кейс хворої з лейоміосаркомою матки, множинними рецидивами захворювання та перитонеальним саркоматозом, тривалість життя якої на даний момент становить 76 міс. (71 міс. з моменту першого рецидиву), яка перенесла 14 циторедуктивних втручань. На даний момент спостереження за хворою триває. Такі випадки демонструють можливі позитивні результати від використання циторедуктивних оперативних втручань у цієї категорії хворих.

Циторедуктивна хірургія у пацієнтів з хіміо- та радіорезистентними пухлинами черевної порожнини може бути єдиним ефективним методом лікування цієї групи пацієнтів, окрім симптоматичної терапії. Повторна рання оптимальна циторедукція, з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів, може зменшити ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, анемії, набряків та дисфункції травної та сечовивідної систем. Циторедуктивні оперативні втручання у таких хворих можуть продовжувати тривалість життя та підвищувати його якість.

Ключові слова: перитонеальний канцероматоз, гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія, циторедуктивна хірургія, неoad'ювантна хіміотерапія, ад'ювантна хіміотерапія, рак яєчників, колоректальний рак, рак шлунка, злоякісна мезотеліома очеревини.

SUMMARY

Maksymovskiy V. E. Optimization of combined treatment of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of different primary origin. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences in specialty 14.01.07 «Oncology». – Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, 2023.

The dissertation is dedicated to the topical problem of modern oncology – increasing the duration and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of different primary origin by improving diagnostics, rational differentiated use of cytoreductive surgery, enhanced recovery after surgery, systemic chemotherapy in neoadjuvant and adjuvant regimens, as well as hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

According to the National Cancer Registry, in 2020 every fifth case of malignant neoplasms in Ukraine was detected at the stage of metastatic lesions. In last few decades, metastatic peritoneal lesions (with other intra-abdominal metastases or isolated) have considered to be hopeless and terminal stage

of neoplastic disease due to its negative prognosis for patient life expectancy. In most cases, peritoneal carcinomatosis is associated with malignant gynecological (ovarian cancer) and gastrointestinal tumors (colorectal cancer, gastric cancer), as well as with primary malignant tumors of the peritoneum. Peritoneal carcinomatosis is accompanied by the presence of other intra-abdominal metastases in 8–61 % of cases (rates vary depending on the primary origin of the malignancy). Surgical treatment of such patients was not recommended. Palliative systemic chemotherapy remained the only alternative to symptomatic treatment (best supportive care) in patients with preserved somatic status. The average survival of patients with peritoneal carcinomatosis receiving symptomatic therapy or palliative chemotherapy usually does not exceed 3–14 months.

Thus, any research to improve the methods of diagnostics and treatment of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of various primary origin is relevant for Ukraine and worldwide.

The aim of the study. Increasing the duration and improving the quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of various primary origins by improving diagnostics, rational perioperative treatment, differentiated use of cytoreductive surgical interventions and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion as part of complex therapy.

Research task.

1. To determine the most informative methods of assessing the spread of the tumor process for the purpose of selecting candidates for cytoreductive surgical intervention.
2. To form an algorithm for perioperative management of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of various primary origins.
3. To describe the role and features of laparoscopy as a stage of diagnosis and possible operative access in patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of various primary origins.

4. Formulate the criteria for selecting patients for the hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion procedure, investigate its effect on the course of the operation, early and late postoperative complications.

5. To analyze the influence of the completeness of cytoreduction on the course of the operation, the postoperative period, the development of postoperative complications, and the quality of life of the treated patients.

6. To evaluate clinical and oncological results, quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of primary ovarian cancer when using primary and interval cytoreduction as part of complex treatment.

7. To assess the effect of the hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion procedure on the results of treatment of patients with primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis.

8. Determine the possibilities of using primary cytoreduction in the treatment of colorectal cancer that has spread through the abdominal cavity.

9. To investigate the clinical and oncological results of treatment, the quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of colorectal cancer and gastric cancer when using cytoreductive operations and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion.

10. Determine the possibilities of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion of mesothelioma, chemo- and radioresistant tumors of rare primary localizations.

The dissertation study analyzed the results of clinical examination and treatment of 318 cases of hospitalization of patients with peritoneal carcinomatosis/sarcomatosis with or without other intra-abdominal metastases of various primary origins

These patients were diagnosed with:

- 126 ovarian epithelial carcinomas (primary cancer with peritoneal carcinomatosis – 74 patients, recurrent – 52);

- 140 colorectal adenocarcinomas (cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis – 117 patients, cancer with metachronous peritoneal carcinomatosis – 23 patients);

- 30 gastric adenocarcinoma.
- 8 malignant mesotheliomas of the peritoneum.

14 patients with sarcomatosis were examined and treated separately (7 – leiomyosarcoma, 3 – liposarcoma, 4 –GIST tumors). The research part of the dissertation is based on this clinical material.

In order to establish the diagnosis, as well as once every three months during special treatment and in the first year after special treatment (hereinafter - once every six months), patients underwent computed tomography with intravenous contrast (CT) or magnetic resonance imaging protocol tomography containing T_1 and T_2 , contrast-enhanced T_1 and diffuse-weighted sequences (DWI/MRI) of the pelvic and abdominal organs, in some cases positron emission computed tomography.

The HIPEC procedure was performed using the RanD Performer HT system, designed for intraperitoneal and intrapleural hyperthermic perfusion, and isolated (body parts and organs) hyperthermic perfusion. There are currently no unified regimes or consensus on HIPEC temperature, dosing, and optimal perfusion time. The proposed procedure was the same for all patients receiving HIPEC. Peritoneal perfusion with chemotherapy-containing solution was performed at 41°C to reduce postoperative complications associated with hyperthermia (anastomotic failure, intestinal perforation, or gastrointestinal fistula). To reduce the nephrotoxic effect of chemotherapeutic agents, sodium thiosulfate was administered at the beginning of perfusion as an intravenous bolus (7,5 g/m²) followed by continuous infusion (25 g/m²) for 12 hours. The total duration of the HIPEC procedure was 120 minutes, including a perfusion period of 90 minutes with an average flow rate of 800–900 ml/min. The procedure was performed using the «closed abdomen» technique, which consists in suturing the abdominal wall in layers before the start of HIPEC, and the introduction and evacuation of fluid is performed using 5 silicone tubes installed through individual incisions during the operation. After reaching an intra-abdominal temperature of 41° C, cisplatin at a dose of 50 mg/m² and doxyrubicin at a dose of 15 mg/m² were dissolved in 4–6 l of perfusate (perfume volume depended on the patient's weight of 60 ml/kg). During the procedure, intra-abdominal temperature,

body temperature, central venous pressure, heart rate, blood pressure and urine output were monitored.

Assessment of the quality of life of patients was performed using the international scales Short Form-36 (SF-36) and «European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire» (EORTC QLQ) Core 30 (C30) version 3 and Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) which is specific for ovarian cancer.

In patients with peritoneal carcinomatosis, the peritoneal carcinomatosis index (PCI) plays an important role in analyzing the possibility of complete cytoreduction and the need for neoadjuvant chemotherapy, as of suboptimal and nonoptimal cytoreductive surgery volume significantly worsens the overall survival (OS) of such patients. CT or DWI/MRI can be used as techniques for intrascopic assessment of PCI. Both methods were compared among patients with $PCI \leq 10$, $10 < PCI < 20$ and $PCI \geq 20$. When comparing the absolute deviations of PCI according to CT and MRI with the intraoperative value. For patients with $PCI \leq 10$ and $10 < PCI < 20$, the predominance of DWI/MRI in the preoperative assessment of PCI has been proven. For patients with $PCI \geq 20$, the predominance of DWI/MRI in the preoperative assessment of the prevalence of peritoneal carcinomatosis over CT has not been demonstrated. The obtained results allow to recommend DWI/MRI for preoperative assessment of PCI among patients with $PCI < 20$. For patients with $PCI \geq 20$, both methods of intrascopic diagnostics can be recommended equally due to the lack of differences in their informativeness. However, relatively high cost, long study time and the presence of absolute contraindications put DWI/MRI on the second line to evaluate PCI.

The results of the implementation of the Enhanced Recovery Postoperative Protocol (ERAS) among patients who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy were analyzed. The ERAS protocol included a perioperative treatment approach with a multidisciplinary surgery team, including oncology surgeons, anesthesiologists, clinical oncologists, and urology, gynecology, and vascular surgeons. The ERAS protocol changed preoperative, intraoperative and postoperative management of patients. Preoperative care was

individualized and depended on the age of patients, comorbidities, functional status, tumor volume, albumin levels and the presence of preoperative anemia. The intraoperative phase of ERAS included antimicrobial prophylaxis, skin preparation, protective mechanical ventilation, cardiac output monitoring, use of neuromuscular antagonists, multimodal anesthesia, including epidural anesthesia, prevention of hypo- and hyperthermia, rational infusion therapy, absence of planned catheterization of central veins, minimizing the number of drainages in the abdominal cavity and the absence of routine draining of the thoracic cavity. The postoperative phase of the ERAS protocol included adequate multimodal postoperative anesthesia, rational postoperative nutrition, early mobilization and verticalization of patients, and early removal of drainages from the abdominal cavity.

The obtained results demonstrate that the implementation of the ERAS protocol helps to improve the recovery of patients after cytoreductive surgery and HIPEC. Its use made it possible to speed up the recovery of digestive function from 3,6 (1–6) days to 1,7 (1–4) days ($U_{kr}=105>U_{emr.}=39$, $p=0,05$), to improve «global health state» (according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire) within a month after surgery ($U_{kr}>U_{emp.}$ at the level of significance $p=0,05$) with a frequency of postoperative complications in 23,5 %.

Laparoscopic access in cytoreductive surgery may be an alternative to laparotomy. Therapeutic and diagnostic capabilities of laparoscopic surgical access are currently limited only by the qualifications of the operating team, the available equipment and the rationality of such access, taking into account the size of the tumor mass to be removed.

The main goals of laparoscopy, as a diagnostic stage in the management of a patient with advanced abdominal cancer, is the verification and staging of the process. For this purpose, visual inspection of the abdominal cavity, biopsy of primary tumor lesions and, if necessary, metastatic lesions of the peritoneum and internal organs, as well as peritoneal lavage to exclude the free circulation of tumor cells in the abdominal cavity in the absence of visible signs of tumor dissemination.

The development of laparoscopic imaging, as well as the appearance of new equipment for dissection (electrocoagulation, argonoplasmic coagulation, ultrasonic

coagulation) and suturing of tissues and organs has significantly reduced the duration of laparoscopic surgery. There are contraindications to their implementation and training curve. In contrast, compared to the "open" operation, the cost of such surgery has increased.

The data of patients with laparoscopic surgical access (L-CRS) (54 patients) and patients, who underwent laparotomy (O-CRS) (250 patients) were compared. The selection criteria were the same. The postoperative results and oncological results were analyzed.

Laparoscopy at the diagnostic stage is indicated to exclude patients in whom it is impossible to perform cytoreduction in an optimal volume, and at the curative stage - in patients with tumors available for laparoscopic removal and $PCI \leq 10$.

A shorter period of inpatient treatment was determined in the L-CRS group (an average of $(5,4 \pm 1,2)$ (3–15) days vs. $(10,1 \pm 2,3)$ (4–35) days) ($p < 0,05$) and a shorter interval before the start of adjuvant chemotherapy (on average $(4,1 \pm 1,2)$ (3–7) weeks and on average $(7,2 \pm 1,5)$ (4–33) weeks, respectively) ($p < 0,05$), than in the O-CRS group. No statistically significant difference was found in the parameters of duration of operation, perioperative hemotransfusion and postoperative mortality. There were no early locoregional recurrences in the L-CRS group, and the one-year survival estimated by the Kaplan-Meier method was not statistically different between the two groups ($p > 0,05$).

Laparoscopic access allowed to reduce the incidence of postoperative complications of the II-IV stage according to Clavien-Dindo classification from 56,4 % to 27,8 % ($\chi^2=14,56$, $p < 0,001$), the length of hospital stay (average $(5,4 \pm 1,2)$ days versus $(10,1 \pm 2,3)$ days, $(t=14,58$, $p < 0,001)$ and the term to the onset of adjuvant chemotherapy $(4,1 \pm 1,2)$ weeks vs $(7,2 \pm 1,5)$ weeks, $t = 14,29$, $p < 0,001$) without an actual difference in postoperative mortality.

After-CRS HIPEC planning begins at the preoperative stage, and the final decision of HIPEC is made after the cytoreductive phase of the surgery. However, nowadays there are no generally accepted guidelines for selecting patients for CRS + HIPEC.

The clinical results of treatment of 57 patients with peritoneal carcinomatosis of different primary origin, who underwent CRS and HIPEC, were analyzed. Each patient with peritoneal carcinomatosis who underwent HIPEC in the preoperative phase was evaluated according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale, the Karnofski scale and the scale of the American Society of Anesthesiologists (ASA). Significant role was played by the determination of PCI in the preoperative period using intrascopic research methods. When comparing the incidence of postoperative complications of II–V degrees of severity according to Clavien-Dindo among patients with ECOG 0, ECOG 1 and ECOG 2 status $\chi^2=6,295$, $p = 0,043$. When comparing the frequency of postoperative complications among patients with a score of 100–90 %, 80–70 % and 60–50 % on the Karnofski scale $\chi^2=6,988$, $p = 0,031$. When comparing the frequency of postoperative complications among patients with ASA I–IV $\chi^2=8,126$, $p = 0,044$. Therefore, ECOG, Karnofski and ASA scales can be recommended as one of the preoperative criteria for selecting patients to perform CRS and HIPEC. Patients with an ECOG score of 0–1, 100–70 % on the Karnofski scale and ASA I–III are the best candidates for CRS and HIPEC, because their initial somatic status allows them to tolerate such surgical interventions with less likelihood of postoperative complications. The patient's age <65 years can also be attributed to the preoperative selection criteria for patients to perform CRS and HIPEC ($p = 0,031$). However, such a criterion cannot be considered as absolute and the somatic status of each elderly patient must be assessed individually.

Given the possible depth of penetration of cytostatics according to other studies, the implementation of HIPEC is pathogenetically justified in achieving CC 0 and CC 1 cytoreduction. Therefore, in the final assessment of the completeness of cytoreduction after removal of all resectable tumor mass, it becomes clear the feasibility of HIPEC. Thus, the absolute criterion for selecting patients to perform the HIPEC procedure is to achieve CC 0–1. An important criterion for deciding on the appropriateness of HIPEC is the patient's PCI, as high PCI is associated with a lower percentage of CC 0 – CC 1 cytoreductions. When comparing the frequency of CC 0–1 in patients with $PCI<10$, $10<PCI<20$ and $PCI>20$ $\chi^2=7,359$, $p = 0,026$).

304 patients with peritoneal carcinomatosis of different primary origin were studied (247 patients, who underwent CRS + ACT and 57 patients, who underwent CRS + HIPEC + ACT).

The average length of hospital stay among patients, who underwent CRS + HIPEC + ACT was ($2,4 \pm 5,1$) days, which is longer than among patients, who underwent CRS + ACT ($9,7 \pm 5,9$) days ($p < 0,01$). Clavien-Dindo grade II–IV postoperative complications occurred in 50,2 % of patients without HIPEC and in 56,1 % of patients who underwent HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{emp} = 0,653$), ie no statistically significant difference was obtained). In the analysis of early postoperative complications in patients after CRS + HIPEC + ACT hyperthermia and acute renal failure were more common than those after CRS + ACT (for both complications $p < 0,05$), which was probably caused by exposure to chemotherapeutic drugs and prolonged exposure to hyperthermic solutions in the abdominal cavity. The overall mortality was 2 % among patients without HIPEC and 0 % in patients after HIPEC ($p > 0,05$ ($\phi^*_{emp}=0,626$), ie no statistically significant difference was obtained).

The use of HIPEC contributed to the deterioration of the restoration of the intestinal function in the postoperative period (restoration of peristalsis after ($1,9 \pm 0,5$) (1–4) days without HIPEC vs ($3,5 \pm 1,0$) (1–6) days after HIPEC and defecation after ($3,4 \pm 0,8$) (2–8) days vs ($5,6 \pm 1,2$) (3–10) days, respectively ($p < 0,01$).

In the analysis of quality of life in patients with peritoneal carcinomatosis of different primary origin using SF-36 there is no significant difference in the parameters of physical and mental health in patients without HIPEC and after HIPEC at all stages of the survey (before special treatment, 3 days after surgery, 20 days after surgery, before the fourth cycle of chemotherapy and 1 month after completion of chemotherapy) ($p > 0,05$).

Patients were also interviewed using QLQ-C30, the data was analyzed according to the recommendations of the EORTC group. There was no statistically significant difference between the indicators of functional, symptomatic scales and overall quality of life before the start of special treatment among patients ($p > 0,05$).

In the early postoperative period, there was a significant increase in pain ($p < 0,05$), nausea and vomiting ($p < 0,05$), stool retention ($p < 0,05$) in patients who underwent HIPEC. Comparing the parameters of functional scales, other symptom scales and overall quality of life, the difference between patients who underwent HIPEC and patients without HIPEC is statistically insignificant ($p < 0,05$). When comparing patients, there is no significant difference between functional, symptomatic scales and overall quality of life in the late postoperative period, after the fourth course of ACT and 1 month after ACT ($p < 0,05$).

In this way, the worsening of the life of the patients, who underwent HIPEC due an increase in symptoms of pain, nausea, and vomiting, stools, and stool-intestinal symptom was only in the early postoperative period. At the next stages of the special treatment the quality of life among patients was equal. The HIPEC technique has demonstrated its clinical safety in the treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origin.

The completeness of cytoreductive surgery significantly affects the oncological results of treatment of patients with tumors spread among the abdominal cavity. Multi-organ resections and peritonectomies are required to achieve complete and optimal cytoreduction. 246 patients with peritoneal carcinomatosis and with or without other intra-abdominal metastases were analyzed. CC 0–1 cytoreduction was achieved in 209 patients, suboptimal cytoreduction was achieved in 37 patients.

The average length of hospital stay among patients with CC 0–1 cytoreduction was ($13,8 \pm 1,5$) days, which is longer than in the group of patients with CC 2–3 cytoreduction ($9,7 \pm 1,6$) ($p < 0,01$). When estimating the average duration of recovery of digestive function, the appearance of peristalsis in patients with CC 0–1 cytoreduction was observed after ($3 \pm 1,2$) days, and among patients with CC 2–3 cytoreduction – after ($2,5 \pm 0,9$) days ($p < 0,05$). The appearance of stool was observed after ($6,2 \pm 2$) days and after ($5,7 \pm 1,5$) days, respectively ($p > 0,05$). Thus, increasing the radicality of surgery has an ambiguous effect on the restoration of digestive function in the postoperative period.

Postoperative complications of grade II–IV according to Clavien-Dindo occurred among 33,5 % of patients with CC 0–1 cytoreduction and among 21,6 % of patients with CC 2–3 cytoreduction ($p > 0,05$).

Performing cytoreduction in complete or optimal volumes (CC 0–1) in comparison with suboptimal and incomplete cytoreduction (CC 2–3) increases the duration of the operation by 1,8 times and the time of treatment in the hospital by 1,4 times ($p < 0,05$), probably does not affect the volume of intraoperative blood loss, the frequency of complications in the postoperative period, and mortality ($p > 0,05$). When analyzing the quality of life of patients using the EORTC QLQ-C30 questionnaire, a statistically significant deterioration in the CC 0–1 group during the observation period from 3 to 20 days ($p < 0,05$) and no difference on the 30th day of the postoperative period ($p > 0,05$).

The completeness of cytoreductive surgery significantly affects the oncological results of treatment of patients with tumors spread by the abdominal cavity. Multi-organ resections and peritonectomies are required to achieve complete and optimal cytoreduction. The work of multidisciplinary operating teams allows to minimize the increase in the frequency of postoperative complications associated with increased operations.

The results of treatment of patients with primary ovarian cancer are analyzed. The retrospective study included patients who underwent complete cytoreduction (without macroscopically visible residual tumor mass). When comparing the clinical results of treatment in groups IA (PDS+ACT) and IB (NACT+IDS+ACT) statistically significant difference in the number of postoperative complications, the length of stay of patients in the hospital was not obtained ($p > 0,05$).

When comparing the incidence of side effects of chemotherapeutic treatment in the paclitaxel/carboplatin regimen in groups IA and IB, the values of $\chi^2=36,441$, $p = 0,020$) were obtained. Thus, it was proved that in the group of IB toxic effects of chemotherapy of 3–4 degrees of severity were significantly more common. These results are related to the dose-dependent toxic effect of chemotherapeutics, which is realized in increasing the incidence of late delayed and late side effects of chemotherapeutics in group IB. The increase in the incidence of immediate and

early delayed side effects in the IB group is associated with an increase in the number of cycles of chemotherapy.

The mean follow-up period in the IA group was 50,5 months. The median OS in this group was 62 months. 1-year overall survival in the IA group was 87,8 %, 3-year – 70,7 %, 5-year – 60,9 %. The median PFS in group IA was 29 months. 1-year PFS in group IA was 78 %, 3-year – 14,6 %.

The mean follow-up period in the IB group was 40 months. The median OS in this group was 44 months. 1-year overall survival in group IB was 93,7 %, 3-year – 56,3 %, 5-year – 12,5 %. The median PFS in group IB was 23 months. 1-year PFS in the IB group was 81,3 %, 3-year – 18,7 %.

Primary cytoreduction increases overall survival from 44 to 62 months (Log Rank, $\chi^2 = 1,987$, $p = 0,159$), progression-free period from 23 to 29 months (Log Rank, $\chi^2 = 0,332$, $p = 0,564$), 3-year survival from 56,3 % to 70,7 % ($\chi^2=0,951$, $p = 0,329$), and 5-year survival from 12.5 % to 60.9 % ($\varphi = 0,001$, $p < 0,05$).

When comparing the number of patients with postoperative complications in groups IA (PDS+ACT) and IB (PDS +HIPEC+ACT) ($p = 0,533$), ie no statistically significant difference was obtained. When comparing the frequency of side effects of chemotherapeutic treatment of 3–4 grades of severity in the mode of paclitaxel/carboplatin in groups IA and IB obtained values $\chi^2=25,749$, $\chi^2_{Cr}=27,587$ ($p = 0,058$) (no statistically significant difference was obtained).

The mean follow-up period in the IB group was 37,5 months. The median OS in this group is not reached. The 1-year overall survival in the IB group was 100 %, the 3-year survival rate was 76,6 %. The median PFS in group IB was 38 months. -year PFS in the IB group was 79,4 %, 3-year – 57,9 %.

According to the results of the Log Rank test, no statistically significant difference was found in the comparison of OS in groups IA and IB ($\chi^2=3,062$, $p = 0,08$). However, a statistically significant increase in PFS was obtained in the IB group compared with the IA group ($\chi^2=4,652$, $p = 0,03$).

In primary ovarian cancer with carcinomatosis, in addition to primary cytoreductive surgery and adjuvant ACT, the use of the HIPEC procedure made it possible to increase the median progression-free period from 29 to 38 months

($\chi^2 = 4,65$, $p < 0,05$), one-year survival to 100 %, 3-year from 70,7 to 76,6 % with a positive trend of 5-year survival, but without statistically significant differences ($p > 0,05$).

A moderate deterioration in the quality of life of patients according to the SF-36 questionnaire after HIPEC was observed only on the third postoperative day (PH ($32,6 \pm 8,8$) vs. ($36,1 \pm 9,7$), $t = 1,231$, $p = 0,224$) without probable differences in the long-term in the postoperative period (for RN $p = 0,98$, for MN $p = 0,94$). In patients after NIRES, according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire, the results of the following scales probably worsened only on the third postoperative day: pain (Ukr. = 229 , Uemp. = 208, Ukr. >Uemp. at the level of significance $p = 0,05$), nausea and vomiting (Emp. = 137), stool retention (Emp. = 189) and gastrointestinal symptoms (Emp. = 191).

In patients with metastatic colorectal cancer limited to the abdominal cavity, neoadjuvant polychemotherapy before cytoreductive surgery and adjuvant polychemotherapy can reduce the average PCI index from 12,9 to 10,7 ($t = 3,317$, $p = 0,012$), increase the amount of patients, which performed CC 0 cytoreduction from 70,0 to 82,4 % ($\chi^2 = 2,236$, $p = 0,136$), and reduce the frequency of stoma formation from 45,0 to 22,1 % ($\chi^2 = 3,882$, $p = 0,049$).

Cytoreductive surgery can be the first stage of special treatment in the presence of indications for neoadjuvant polychemotherapy in the form of bleeding or intestinal obstruction. This probably does not affect the frequency of postoperative complications – 47,1 % and 65,0 % ($\chi^2=3,261$, $p = 0,078$), mortality rate 2,9 % and 2,5 % ($\varphi = 0,622$, $p > 0,05$) and oncological treatment outcomes. No influence of the HIPEC procedure on the results of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis and other intra-abdominal metastases of colorectal cancer was found, with a tendency to increase the median recurrence-free survival from 11,8 to 14,1 months and the median overall survival from 23,7 to 29,2 months.

The oncological results of treatment of patients of IIA, IIB, IIV groups were analyzed. When analyzing recurrence-free survival, the median was 11,8 months (0–29 months) in the IIA group, 12,7 (1–32 months) in the IIB group, and 14,1 (3–

25 months) in the IIV group. When analyzing the overall survival in group IIA, the median was 23,7 months (0–71 months), in IIB – 25,4 (2–73 months), and in group IIV – 29,2 (5–64 months).

The results of treatment of gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis are compared. The frequency of postoperative complications in group IIIB (CRS+HIPEC+ACT) and the average duration of their stay in the hospital after cytoreductive intervention are different than similar data in group IIIA (CRS+ACT), however, the difference is statistically insignificant ($p = 0,194$ and $p = 0,322$, respectively).

The oncological results of treatment of patients of IIIA and IIIB groups were analyzed. When analyzing PFS in group IIIA, the median was 8,1 months (0–22 months), and in group IIIB – 9,2 (0–19 months). When compared using the Log Rank test, small samples of patients do not allow obtaining statistically significant results ($p = 0,479$). When analyzing the OS in group IIIA, the median was 12,5 months (0–41 months). In group IIIB, the median OS has not yet been reached.

The dissertation describes the clinical outcomes of 8 patients with malignant peritoneal mesothelioma, seven of whom performed HIPEC in addition to CRS. Malignant peritoneal mesothelioma is a rare disease and due to the small number of patients and insufficient duration of observation it is impossible to describe reliable oncological results (overall survival and progression free period). The clinical cases of malignant peritoneal mesothelioma described in the dissertation demonstrate that this diagnosis is accidental in many patients, as the course of this disease without significant peritoneal lesions may be asymptomatic. malignant peritoneal mesothelioma is often concomitant with other abdominal pathology and is detected during operations on the abdominal cavity for other diseases. In clinical case 1, timely detection of the disease and the possibility of rational special treatment (CC 0 cytoreduction and HIPEC) allowed to achieve remission in the patient.

There is currently no consensus on the treatment of peritoneal sarcomatosis. The use of various chemotherapeutic treatment regimens does not allow to achieve good oncological results in the treatment of these patients. The use of HIPEC in recurrent uterine sarcomas also remains controversial. HIPEC is still not included in

the guidelines for the treatment of recurrent uterine sarcoma or peritoneal sarcomatosis. The only proven method of influencing the oncological prognosis of these patients is cytoreductive surgery in the most possible radical volume. However, the treatment tactics of patients with early and multiple recurrences have not been studied due to the rarity of this pathology. The dissertation study describes the clinical case of a patient with leiomyosarcoma of the uterus, multiple recurrences of the disease and peritoneal sarcomatosis, whose life expectancy is currently 76 months (71 months from the first recurrence), who underwent 14 cytoreductive interventions. Until the current moment, the patient has still been being monitored. Such cases demonstrate possible positive results from the use of cytoreductive surgery in this category of patients.

Cytoreductive surgery in patients with chemo- and radioresistant abdominal tumors may be the only effective treatment for this group of patients rather than symptomatic therapy. Repeated early optimal cytoreduction with the maximum possible removal of all detected tumor mass and restoration of anatomical or functional integrity of the affected organs may reduce the likelihood of tumor cachexia, intoxication, anemia, edema and dysfunction of the digestive and urinary systems. Cytoreductive surgery in such patients can prolong life expectancy and improve its quality.

Key words: peritoneal carcinomatosis, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, cytoreductive surgery, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, ovarian cancer, colorectal cancer, gastric cancer, malignant peritoneal mesothelioma.

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані в наукометричних базах Scopus або WoS

1. Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzevska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Medicine*. 2019; 8(6): 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204. *(Здобувачем зібрано та проаналізовано клінічні матеріали, отримані на базі Університетської клініки, участь в узагальненні отриманих наукових результатів дослідження.)*
2. Кіркільевський СІ, Сулаєва ОМ, Лук'янчук ОВ, Лурін АГ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Максимовський ВС, Рациборський ДВ, Сирбу ВМ. Імуноскор і використання можливостей персоніфікації хіміотерапевтичного лікування у хворих на рак шлунка. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020; 28(3): 199–207. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.199-207>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих на рак шлунка та аналізі отриманих клінічних даних.)*
3. Chetverikov S, Maksymovskyi V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Multiple interval debulking surgery in recurrent uterine sarcoma (case report.) *Georgian Medical News*. 2021; 11(320): 37–41. PMID: 34897042. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворої, зборі клінічних результатів та написанні статті.)*
4. Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskyi VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(2): 133–139.

doi: 10.5114/wo.2021.107441. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження.)*

5. Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/wo.2021.112038. *(Здобувачем зібрано клінічні матеріали дослідження та підготовлено статтю до друку.)*

6. Kirkilevskiy SI, Sulaieva ON, Mashukov AA, Rybin AI, Bilenko OA, Maksimovskiy VE, Raciborskiy DV. Multifactor analysis of the oncoproteins expression dependence in gastric cancer. Світ медицини та біології. 2021; 1(75): 79–84. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-79-84. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Статті, опубліковані в наукових фахових виданнях України

7. Dubinina VG, Osadchy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. Одеський медичний журнал. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та його аналіз.)*

8. Добровольский НА, Орел НА, Лурин АГ, Згура АН, Биленко АА, Машуков АА, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка. Клиническая онкология. 2013; 4(12): 25–32. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10375/izuchenie-vliyaniya-rasshirennykh-limfodissekcij-na-vyzhivaemost-bolnykh-rakom-zheludka>. *(Здобувачем виконана частина оперативних втручань та проведений аналіз їх результатів.)*

9. Пыхтеева ЕД, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры

НІРЕС с использованием цисплатина при перитонеальном канцероматозе. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2016. 4(46): 113–120. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140025/14-Pihteeva.pdf?sequence=1>.

sequence=1. (Здобувачем проведено оперативні втручання, під час яких було зібрано клінічний матеріал та здійснено узагальнення результатів роботи.)

10. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Лурин АГ, Машуков АА, Захарцева ЛМ, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Мерлич СВ, Шилин ИВ, Ли СН. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд клинического онколога. Клиническая онкология. 2016; 3(23): 11–19. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16813/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-raka-zheludka-vzglyad-klinicheskogo-onkologa>.

(Здобувачем проаналізовано клінічний матеріал дослідження та виконано узагальнення результатів.)

11. Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Дубинина ВГ, Лурин АГ, Биленко ЕД, Четвериков СГ, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Бойченко АИ. Опыт выполнения паллиативных, комбинированных и расширенных операций в неотложной хирургии рака желудка. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016; 3: 44–52. doi: 10.11603/2414-4533.2016.3.6793. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

12. Четверіков СГ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Лисенко ВВ. Оптимізація хірургічного лікування місцево розповсюджених гінекологічних пухлин малого таза. Одеський медичний журнал. 2017; 5(163.) 35–39. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2651?locale-attribute=en>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*

13. Серая ОВ, Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Ткаченко АИ, Машуков АА, Бошкова ВВ, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Использование регрессионного анализа для прогнозирования выживаемости больных раком желудка. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 30–35. <https://>

[//www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en](http://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en). *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та зборі наукової інформації.)*

14. Киркилевский СИ, Лурин АГ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Осадчий ДН. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе. Украинский журнал хирургии. 2017; 2(33): 28–36. <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107647>. *(Здобувачем виконано аналіз результатів дослідження.)*

15. Кіркiлевський СІ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АО, Лурін АГ, Біленко ОА, Згура ОМ, Максимовський ВЄ, Мерліч СВ, Раціборський ДВ, Шілін ІВ. Індивідуалізація хірургічного лікування хворих на рак шлунка. Клінічна хірургія. 2017; 12: 20–23. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.12.20>. *(Здобувач брав участь у підготовці статті до друку.)*

16. Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом. Клиническая онкология. 2018; 8(31): 212–215. <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/694.pdf>. *(Здобувачем виконано узагальнення результатів дослідження.)*

17. Киркилевский АИ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Рыбин АИ, Бошкова ВВ. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа. Медицина сьогодні і завтра. 2018; 1(78): 72–82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2018_1_13. *(Здобувачем організовано та проведено клінічну частину дослідження.)*

18. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Пластика стенозованої кінцевої сигмостоми поворотним клаптом. Клінічна хірургія. 2019; 86(10): 77–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.77>. *(Здобувачем розроблено оригінальну методику пластики стенозу сигмостоми.)*

19. Ткаченко АИ, Осадчий ДН, Лысенко ВВ, Максимовский ВЕ, Лукьянчук ОВ, Четвериков СГ, Лысаченко ВВ, Чайка АМ, Чистяков РС,

Меленевский АД, Машуков АА, Атанасов ДВ, Пирогов ВВ, Столярчук ЕА. Современные возможности лапароскопической пластики мочепузырно–прямокишечного свища. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 76–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.76>. *(Здобувачем розроблена методика лапароскопічної пластики міхурово-ректальної фістули.)*

20. Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. Лікарська справа. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.). *(Здобувач брав участь у зборі та аналізі клінічного матеріалу.)*

21. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Рибін АІ, Пирогов ВВ, Лисаченко ВВ. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 65–68. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.65>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

22. Машуков АО, Лурін АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Раціборський ДВ, Мерліч СВ, Шілін ІВ, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вісник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

23. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клінічна хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>. *(Здобувач брав участь у підготовці огляду літератури та узагальненні результатів дослідження.)*

24. Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників. Вісник морської медицини. 2020; 2(87): 64–70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967728> ISSN 0049-6804. *(Здобувачем проведено аналіз існуючої ситуації щодо розповсюдженого раку яєчника та проведено її оцінку.)*

25. Ткаченко ОІ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВС, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Перитонектомія та мультиорганна резекція при розповсюджених пухлинах черевної порожнини і малого таза. Клінічна хірургія. 2021; 88(3–4): 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58>. *(Здобувачем виконано більшість з оперативних втручань, які проаналізовано в дослідженні, та проведено узагальнення його результатів.)*

26. Соколов ВМ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Вплив застосування циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Одеський медичний журнал. 2021; 5(177): 23–31. doi: 10.54229/2226-2008-2021-5-5. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

Статті в наукових виданнях інших держав

27. Kirkilevsky SI, Lurín AG, Dubinina VG, Lukyanchuk OV, Mashukov AA, Bilenko AA, Zgura AN, Osadchy DN, Maksimovskiy VE. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification. J. Education Health Sport. 2017; 7(5): 516–538. <https://doi.org/10.5281/zenodo.801825>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

28. Kirkilevsky SI, Mashukov AO, Yarema RR, Zgura OM, Maksimovskiy VE, Rybin AI, Bilenko OO, Linkevich VA, Osadchiy DM. Significance of basic clinical tests changing after the HIPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors. Science Review. 2018; 9(16): 3–8. doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102018/6191. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

29. Rybin AI, Maksymovskiy VY, Pyrogov VV, Demidchik RYa, Varabina AO. Comparative study of quality of life, adverse effects after cytoreduction and HIPEC in stage IIIA–IIIC ovarian cancer. J. Education Health Sport. 2018; 8(10): 412–417. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2456541>. *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

30. Sira OV, Kirkilevsky SI, Tkachenko OI, Dubinina VG, Mashukov AA, Bilenko AA, Merlich SV, Maksimovsky VE, Zgura AN, Ratsiborsky DV, Shilin IV, Sirbu VN, Boychenko AI. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment. World science. 2018; 1(29): 87–91. Available at: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3496/Tkachenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь в узагальненні результатів дослідження та підготовці статті до друку.)*

31. Zaporozhan VM, Tkachenko OI, Maksymovskiy VY, Mashukov AO, Pyrogov VV. Optimal surgical treatment of locally advanced gynecological malignancies. World science. 2018; 1(29): 20–23. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4898/Mashukov.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

32. Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Tkachenko OI, Luk`yanchuk OV, Maximovsky VE, Bilenko AA, Merlich SV, Ratsiborsky DV, Boychenko AI. Comparison of survival rates made by the 6-th and 7-th editions of TNM classification in stomach cancer patients. World science. 2018; 1(29): 9–16. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3502/Kirkilevsky.pdf?sequence=1>. *(Здобувачем забезпечено методичну організацію та участь у підготовці статті до друку.)*

33. Bondar O, Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Synchronous multiple primary malignant neoplasms: a case report of malignant peritoneal mesothelioma and neuroendocrine rectal tumor. EUREKA: Health Sciences. 2021; 4: 81–86. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001898>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*

Статті, опубліковані в інших наукових виданнях

34. Дубініна ВГ, Четверіков СГ, Бобирь АЛ, Максимовський ВС. Перший досвід анестезіологічного забезпечення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. Клін. анестезіол. та інтенсивна терапія.

2017; 1(9): 46–52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_1_9. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження та виконано його організацію.)*

35. Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВЄ, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. Клін. анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10. *(Здобувачем виконано клінічну частину дослідження разом з анестезіологами клініки та проаналізовано його результати.)*

36. Кіркільевський СІ, Жулкевич ІВ, Машуков АА, Максимовський ВЄ, Рибін АІ, Ткаченко ОІ, Ярема РР, Осадчий ДМ, Огорчак МА, Пирогов ВВ, Лінкевич ВА. Місце внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у комплексному лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка. Вісник наукових досліджень. 2018; 4: 13–25. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9796>. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

37. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих хірургічного профілю із кишковими анастомозами. Патент України на винахід № 124606. 2021 жовт. 13. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

38. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору тактики лікування раку яєчників, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118153. 2018 лист. 26. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

39. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Четверіков СГ, Лукьянчук ОВ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118144. 2018 лист. 26. *(Здобувачем сформульовано протокол лікування поширеного черевною порожниною раку шлунка.)*

40. Дубинина ВГ, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ. Изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при использовании цисплатина в процедуре НІРЕС при лечении рака органов брюшной полости. Бюллетень «XV чтений им. В.В. Подвысоцкого». 26–27 травня 2016 р.; Одеса, с. 239–241.

41. Дубинина ВГ, Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза. В: Матеріали науково-практичного семінару. Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги. 25–26 серпня 2016 р.; Херсон, с. 24–26.

42. Ткаченко АИ, Четвериков СГ, Осадчий ДН, Максимовский ВЕ, Атанасов ДВ, Лысаченко ВВ. Наш опыт эндоскопической хирургии прямой кишки. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання абдомінальної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ, с. 57–58.

43. Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Осадчий ДН, Четвериков СГ. Применение НІРЕС в лечении распространенных опухолей брюшной полости и малого таза. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза. 18–19 травня 2017 р.; Одеса, с. 34–35.

44. Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВЄ, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування високочастотного електрозварювання живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини. В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та

побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

45. Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Шилин ИВ, Максимовский ВЕ. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка. В: Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії. 26–27 квітня 2017 р.; Київ, с. 59–61.

46. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка. В: Матеріали конференції. Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології. 27 квітня 2017 р.; Харків, с. 9–12.

47. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання у комплексному лікуванні хворих із місцево-поширеним та метастатичним колоректальним раком. В: Тези науково-практичної конференції. Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія. 6 вересня 2019 р.; Кам'янець-Подільський: Практична онкологія. 2019; 2(2): 57–58.

48. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практична онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

49. Mashukov AO, Maksimovsky VE, Yarema RR, Tkachenko OI. The role of HIPEC in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach. В: Науково-практична конференція молодих вчених. Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією. 4–5 лютого 2019 р.; Київ, р. 78.

50. Tkachenko O, Maksymovskiy V, Pyrogov V. Improvement of anastomosis perfusion in alimentary surgery. In: Abstracts of III International

scientific and practical conference. Modern science: problems and innovations; June 1–3, 2020; Stockholm, p. 63–66.

51. Tkachenko O, Chetverikov S, Bodar O, Maksymovskiy V, Atanasov A, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Incidentally diagnosed malignant peritoneal mesothelioma: a case report. In: Scientific Collection «InterConf», (48): with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference. Challenges in Science of Nowadays. 4–5 квітня 2021; Вашингтон, 752–755. Режим доступу: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/10990>.

52. Бондар ОВ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.

53. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Chetverikova-Ovchynnyk D, Chetverikov M. Laparoscopic cytoreduction and HIPEC treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origins. In: 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021.) 24 квітня 2021 р.; Сеул. Корея. EP04-30.

54. Машуков АО, Максимовський ВС, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ: Клінічна та профілактична медицина. 2017; 3: 94. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/5/1-3-2017-pdf>.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	47
ВСТУП.....	49
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ПОШИРЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	59
1.1. Епідеміологія перитонеального канцероматозу при пухлинах різних первинних локалізацій.....	59
1.2. Механізми та шляхи розповсюдження пухлин черевної порожнини та малого таза. Оцінка розповсюдженості пухлинного процесу по очеревині.....	61
1.3. Поняття циторедуктивного оперативного втручання, об'єму циторедукції, його впливу на клінічні та онкологічні результати лікування.....	69
1.4. Біологічні особливості пухлин, що зумовлюють розвиток перитонеального канцероматозу, та доцільність виконання циторедуктивних оперативних втручань.....	79
1.5. Поняття комбінованого та комплексного спеціального онкологічного лікування при поширених пухлинах черевної порожнини та малого таза. Етапність спеціального лікування.....	81
1.6. Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія як метод лікування розповсюджених пухлин черевної порожнини та малого таза.....	83
1.7. Вплив розповсюдженості пухлинного процесу та соматичного стану пацієнта на можливості циторедуктивної хірургії, предикція можливості виконання повної циторедукції. Методи периопераційної модифікації соматичного стану пацієнта.....	88

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	93
2.1. Дизайн дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	93
2.2. Загальна характеристика методів обстеження.....	104
2.3. Методика НІРЕС.....	110
2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження.....	112

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	114
3.1. Доопераційна оцінка розповсюдженості пухлинного процесу для визначення можливості та доцільності використання оперативних втручань в циторедуктивному обсязі, системної та регіональної хіміотерапії при розповсюджених пухлинах черевної порожнини.....	114
3.2. Особливості периопераційної підготовки та післяопераційного ведення хворих, яким виконуються циторедуктивні оперативні втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія. Імплементация протоколу «Покращеного відновлення після операції» (ERAS).....	123

РОЗДІЛ 4

ЛАПАРОСКОПІЧНИЙ ДОСТУП В ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	136
--	-----

РОЗДІЛ 5

МЕТОД ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	145
--	-----

5.1. Доопераційні та інтраопераційні критерії підбору пацієнтів для проведення процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.....	145
5.2. Вплив процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивною хірургією на клінічні результати та якість життя пацієнтів з розповсюдженими пухлинами черевної порожнини.....	149
РОЗДІЛ 6	
ЦИТОРЕДУКТИВНИЙ ОБСЯГ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІ ПУХЛИНИ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	166
6.1. Оптимальність циторедукції при перитонеальному канцероматозі різної локалізації первинних пухлин. Мультиорганні резекції органів черевної порожнини при розповсюджених пухлинах черевної порожнини та малого тазу.....	166
6.2. Реконструктивний етап циторедуктивного хірургічного втручання.....	173
РОЗДІЛ 7	
ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	179
7.1. Результати комплексного лікування хворих з первинним розповсюдженим раком яєчника із застосуванням різних методик оперативного та хіміотерапевтичного лікування.....	179
7.1.1. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на первинний рак яєчника у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ).....	179

7.1.2. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на первинний рак яєчників у групі ІВ (первинне циторедуктивне втручання + гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія + ад'ювантна хіміотерапія) у порівнянні з ІА (первинне циторедуктивне втручання + ад'ювантна хіміотерапія)...	193
7.1.3. Оцінка якості життя у хворих на первинний рак яєчників та дослідження впливу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на неї.....	213
7.2. Результати лікування поширеного колоректального раку.....	228
7.3. Розповсюджений рак шлунка. Результати різних схем комбінованого лікування.....	235
7.4. Результати комбінованого лікування рідкісних пухлин черевної порожнини з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом на прикладі клінічних випадків.....	243
ВИСНОВКИ.....	270
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	274
ДОДАТОК А	
СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	318
ДОДАТОК Б	
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	329

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ACT – ад’ювантна хіміотерапія (adjuvant chemotherapy)
- ASA – Американська асоціація анестезіологів (American Society of Anesthesiologists)
- CC – повнота циторедукції (Completeness of Cytoreduction Score)
- CRS – циторедуктивне оперативне втручання (cytoreductive surgery)
- CT – комп’ютерна томографія (computed tomography)
- DWI/MRI – дифузно-зважені послідовності
- ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
- EORTC QLQ C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire Core 30
- ERAS – покращене відновлення після операції (Enhanced Recovery After Surgery)
- HIPEC – гіпертермічна інтраопераційна інтраперитонеальна хіміоперфузія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)
- IDS – інтервальна циторедуктивна операція (interval debulking surgery)
- L-CRS – лапароскопічний хірургічний доступ
- MH – психічний показник здоров’я відповідно до шкали SF-36
- MRI – магнітно-резонансна томографія (magnetic resonance imaging)
- NACT – неoad’ювантна хіміотерапія (neoadjuvant chemotherapy)
- NCCN – Національна комплексна онкологічна мережа (National Comprehensive Cancer Network)
- NET – нейроендокринна пухлина (neuroendocrine tumor)
- O-CRS – операція з лапаротомним доступом
- OS – загальна виживаність (overall survival)
- PCI – індекс перитонеального канцероматозу (peritoneal cancer index)
- PDS – первинна циторедуктивна операція (primary debulking surgery)
- PFS – період без прогресії (progression-free survival)
- PH – фізичний показник здоров’я відповідно до шкали SF-36

PSS – оцінка попередніх операцій (Prior Surgical Score)

SCAN – генна мережа, асоційована з субоптимальною циторедакцією (suboptimal cytoreduction associated network)

SF-36 – Short Form-36

в/в – внутрішньовенно

ЗМО – злоякісна мезотеліома очеревини

KPP – колоректальний рак

ПК – перитонеальний канцероматоз

ПХТ – поліхіміотерапія

РШ – рак шлунка

РЯ – рак яєчників

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. У загальній структурі онкологічної захворюваності у світі злоякісні пухлини органів черевної порожнини та малого таза складають в сукупності близько чверті випадків. За даними Національного канцер-реєстру, в 2020 році кожен п'ятий випадок злоякісних новоутворень у Україні виявлений на етапі наявності метастатичного ураження. Цей показник залишається практично незмінним протягом останніх років. Питома вага хворих в Україні в 2019 р., що не прожили одного року з моменту виявлення злоякісних новоутворень, складала 27,1 %, а в окремих областях України – понад 30 % [28, 220].

У більшості випадків перитонеальний канцероматоз є характерним для злоякісних гінекологічних (рак яєчників) та шлунково-кишкових пухлин (колоректальний рак, рак шлунка). Імплантаційний механізм поширення пухлинних клітин характерний також для первинних злоякісних пухлин очеревини – злоякісної мезотеліоми очеревини, первинної перитонеальної серозної карциноми. Частота синхронного перитонеального канцероматозу у хворих на колоректальний рак складає 5–15 %, при раку шлунка – 9–20 %, при раку яєчників – 60–80 %. Перитонеальний канцероматоз супроводжується наявністю інших інтраабдомінальних метастазів у 8–61 % випадків (показники варіюють залежно від первинної локалізації ураження) [34, 187].

Протягом останніх десятиліть метастатичне ураження очеревини (з наявністю інших інтраабдомінальних метастазів або ізольоване) вважалось безнадійною та термінальною стадією неопластичної хвороби через його негативний прогноз на тривалість життя хворого. Хірургічне лікування не рекомендувалось. Паліативна системна хіміотерапія залишалась єдиною альтернативою симптоматичного лікування (best supportive care) у хворих зі збереженим соматичним статусом. Середня виживаність пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, які отримують симптоматичну терапію або паліативну хіміотерапію, зазвичай не перевищує 3–14 міс. Саме тому наукові дослідження з удосконалення методів діагностики та лікування хворих

з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження є актуальними як для України, так і для всього світу. У сучасних умовах для хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження можливе застосування спеціальних методів лікування та їх комбінацій з метою подовження тривалості життя та покращення його якості. Досвід, накопичений онкологічними установами за останні роки, істотно змінив уявлення про можливості лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження [56, 291].

З кінця 90-х років XX ст. з'явилась значна кількість публікацій про можливість агресивного хірургічного лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, що в поєднанні з ад'ювантною хіміотерапією дозволяє досягти підвищення загальної та безрецидивної виживаності серед хворих на колоректальний рак, рак яєчників, апендикса, злоякісну мезотеліому очеревини тощо. Циторедуктивні операції в переважній більшості – високоінвазивні процедури, під час яких рутинно можуть бути виконані тотальні та парціальні перитонектомії та мультівісцеральні резекції. Застосування такого підходу до лікування хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження дозволяє досягнути покращення онкологічних результатів без погіршення загальноклінічних. Такі оперативні втручання можуть бути виконані лише при участі мультидисциплінарної команди в умовах онкологічного центру. Такий підхід дозволяє покращувати клінічні та онкологічні результати лікування хворих. Розвиток хірургічної техніки та застосування сучасних енергій дозволяє мінімізувати тривалість оперативного втручання та травматизацію неуражених пухлиною тканин [33, 60, 238, 314].

Візуально невидиме поширення пухлинних клітин очервиною є основною причиною невдалих результатів застосування виключно хірургічного лікування хворих з перитонеальним канцероматозом.

Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC – Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) — метод лікування хворих з перитонеальним канцероматозом, що полягає в інтраопераційній перфузії черевної порожнини розчинами, що містять цитотоксичні агенти, при температурі вище фізіологічної норми (41–43 °C) такої тривалості, яка дозволить хіміопрепарату досягти своєї максимальної ефективності (30–90 хв). Висока протипухлинна ефективність гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії забезпечується внаслідок механічного вимивання вільних пухлинних клітин (а також згустків крові, лімфи, на яких ці клітини можуть фіксуватися) постійним струменем розчину, власне протипухлинною дією хіміопрепаратів та локальної гіпертермії [22, 315, 316].

Локальна гіпертермія (41–43°C) викликає ушкодження та загибель пухлинних клітин внаслідок пригнічення синтезу нуклеїнових кислот і білків, їх агрегацію і денатурацію, пригнічення дихання клітин, пригнічення активності репараційних ферментів, модифікацією мітотичного циклу, зміною трансмембранного перенесення тощо. Принциповою основою для включення гіпертермії в програму багатокомпонентного лікування онкологічних хворих є використання фізіологічних особливостей пухлинних клітин, що відрізняють останні від нормальних тканин за низкою дуже важливих фізіологічних параметрів: недостатність кровопостачання, особливості мікроциркуляції, активність метаболізму. Абсорбція цитотоксичних хіміопрепаратів через поверхню очеревини забезпечує зменшення системної токсичності та сприяє підвищенню концентрації цитостатика саме у вогнищі ураження, а тому сприяє підвищенню ефективності їх дії. Можливість інтраочеревинного введення хіміотерапевтичного препарату при високій температурі обумовлює збільшення (залежно від конкретного препарату) як його цитотоксичної активності, так і глибини його проникнення в тканини (до 1 см). Тим самим обумовлений ефект гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії саме при перитонеальному канцероматозі [22, 52].

Таким чином, через велику кількість хворих з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного

первинного походження і негативний прогноз у випадку симптоматичного лікування, дослідження впливу агресивного хірургічного підходу (виконання циторедуктивних операцій), гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії та системної поліхіміотерапії на клінічні та онкологічні результати, якість життя, а також впровадження рекомендацій з лікування, є актуальним напрямом сучасних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана як складова частина НДР кафедри хірургії № 4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету: «Покращення результатів діагностики, мультимодального лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями, ішемічними ураженнями головного мозку, каротидним атеросклерозом, варикозною хворобою нижніх кінцівок, післяопераційними вентральними грижами» (номер державної реєстрації 76.01.18.1014/0117U007498).

Мета дослідження. Збільшення тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального периоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

Завдання дослідження

1. Визначити найбільш інформативні методи оцінки розповсюдженості пухлинного процесу з метою відбору кандидатів для циторедуктивного оперативного втручання.
2. Сформувати алгоритм периопераційного ведення пацієнтів з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.
3. Описати роль та особливості лапароскопії як етапу діагностики та можливого оперативного доступу у хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

4. Сформулювати критерії підбору хворих для проведення процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії, дослідити її вплив на перебіг операції, ранні та пізні післяопераційні ускладнення.

5. Проаналізувати вплив повноти циторедукції на перебіг операції, післяопераційного періоду, розвиток післяопераційних ускладнень та якість життя пролікованих хворих.

6. Оцінити клінічні та онкологічні результати, якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами первинного раку яєчників при застосуванні первинної та інтервальної циторедукції у складі комбінованого лікування.

7. Оцінити вплив процедури гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії на результати лікування хворих первинним раком яєчників з перитонеальним карциноматозом.

8. Визначити можливості застосування первинної циторедукції та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в лікуванні поширеного черевною порожниною колоректального раку.

9. Дослідити клінічні та онкологічні результати лікування, якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами раку шлунка при застосуванні циторедуктивних операцій та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії.

10. Визначити можливості циторедуктивної хірургії та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії мезотеліоми, хіміо- та радіорезистентних пухлин рідкісних первинних локалізацій.

Об'єкт дослідження: перитонеальний карциноматоз та інші інтраабдомінальні метастази різної первинної локалізації.

Предмет дослідження: клінічні (наявність післяопераційних ускладнень, післяопераційна летальність, швидкість відновлення травної функції, тривалість перебування на стаціонарному лікуванні, якість життя) та онкологічні (загальна виживаність, період без прогресії) результати виконання циторедуктивних операцій та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії

при перитонеальному карциноматозі різної первинної локалізації в складі комбінованого лікування.

Методи дослідження: загальноклінічне і лабораторне обстеження для оцінки загального стану хворого; ендоскопічні дослідження для уточнення наявності, верифікації та поширення пухлинного процесу; рентгенологічне, ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія (СТ), магнітно-резонансна комп'ютерна томографія (MRI) для уточнення поширення пухлинного процесу; імуноферментні, гістологічні, імуногістохімічні методи, також використовувались шкали оцінки стану хворих Eastern Cooperative Oncology Group, Американського суспільства анестезіологів, шкала Карновського, критерії оцінки якості життя Short Form-36, European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire Core 30, сучасні методи статистики.

Наукова новизна. Вперше науково обґрунтовано новий напрям лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження – використання циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комбінованої терапії. Покращення результатів лікування відбувається за рахунок зменшення обсягу або повного видалення пухлинних клітин з організму пацієнта, більшої абластичності оперативного втручання та створення умов для загибелі пухлинних клітин у поверхневих шарах очеревини та внутрішніх органів під впливом HIPEC.

Вперше оцінено, порівняно між собою та інтраопераційним станом різні методи передопераційної діагностики перитонеального карциноматозу та інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження. Доведено переваги MRI в DWI режимі, особливо при локальних варіантах карциноматозу та малих об'ємах пухлини.

Вперше проведено комплексне вивчення методу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, виявлені частота, питома вага і характер локальних та системних ускладнень як в ранньому, так і в пізньому післяопераційних періодах.

Вперше оцінено та проаналізовано клінічні, онкологічні результати та якість життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія, як один з етапів комбінованого лікування. Статистично доведено покращення клінічних та онкологічних результатів у хворих з метастатичним первинним епітеліальним раком яєчника.

Практичне значення результатів. Вперше розроблена програма діагностики та сформульовані критерії відбору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії у хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження.

Вперше проведено аналіз доцільності імплементації протоколу покращеного післяопераційного ведення при виконанні циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії серед хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження. Доведено, що застосування розробленого алгоритму надає можливість покращити якість життя, зменшити тривалість перебування хворих на стаціонарному лікуванні, прискорити відновлення травної функції, без збільшення частоти виникнення післяопераційних ускладнень та післяопераційної смертності та швидше розпочати ад'ювантний етап спеціального лікування.

Вперше проаналізовано можливості лапароскопії, як етапу діагностики та можливого оперативного доступу для виконання циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної хіміоперфузії. Доведено високу діагностичну ефективність та доцільність використання цього доступу при обмежених канцероматозах ($PCI \leq 10$).

Вперше доведено, що виконання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивним оперативним втручанням у порівнянні із виконанням тільки циторедуктивної операції вірогідно

не збільшує частоту ускладнень та післяопераційну летальність, але покращує віддалені онкологічні результати лікування.

Доведено, що НІРЕС доцільно виконувати хворим з перитонеальним карциноматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в обсязі СС 0–1.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати досліджень впроваджено в практику Центру репродуктивної та відновної медицини (Університетська клініка), Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Отримані теоретичні і практичні дані використовуються в навчальному процесі кафедри променевої діагностики, терапії, радіаційної медицини і онкології, кафедри хірургії №3, кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою і реалізацією наукових ідей. Проаналізувавши сучасну наукову літературу, здобувач самостійно визначив актуальну мету та завдання дослідження, виконав анкетування пацієнтів, збір клінічних матеріалів дослідження, вибрав та використав відповідний до поставленого завдання набір методів аналізу первинного матеріалу, особисто здійснив повний комплекс необхідних вимірювань у всіх розділах роботи, статистичну обробку отриманих даних та порівняння, сформулював основні положення, висновки.

Здобувач обґрунтував актуальність вирішеної проблеми та формування підходу до комбінованого лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, виконував оперативні втручання, брав участь у плануванні етапності лікування онкологічних хворих у складі мультидисциплінарної онкологічної команди, проводив динамічне спостереження за онкологічними хворими.

В публікаціях у співавторстві реалізовані наукові ідеї здобувача, не використовувались ідеї та напрацювання співавторів. Здобувачем не використані матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені в доповідях та обговорені на наукових медичних форумах: XIX Congres of doctors of Republic of Makedonia with International participation (Скопье, Македонія, 1–3 жовтня 2015 р.), засідання Одеського відділення спілки онкологів України «Сучасні аспекти спеціального лікування онкологічних хворих» (Одеса, 28 квітня 2016 р.), науково-практичний семінар «Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги» (Херсон, 25–26 серпня 2016 р.), науково-практична конференція «XV чтения им. В. В. Подвысоцкого» (Одеса, 26–27 травня 2016 р.), науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії» (Київ, 26–27 квітня 2017 р.), науково-практична конференція «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, 27 квітня 2017 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза» (Одеса, 18–19 травня 2017 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії» (Київ, 16–17 листопада 2017 р.), XII науково-практична конференція «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа» (Київ, 1–2 грудня 2017 р.), IV International Scientific and Practical Conference «Scientific and Practical Results in 2017/ Prospects for their Development» (Дубаї, ОАЕ, 28 грудня 2017 р.), міжнародна науково-практична конференція «Сучасні методи лікування в клінічній онкології» (Київ, 31 березня 2018 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології» (Яремче, 2–3 лютого 2018 р.), науково-практична конференція молодих вчених «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 4–5 лютого 2019 р.), науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань» (Кропивницький, 16–17 травня 2019 р.), III International scientific and practical conference «Modern science: problems and innovations» (Stockholm, June 1–3, 2020), науково-практична конференція

«Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія» (Кам'янець-Подільський, 6 вересня 2019 р.), XVIII Конгрес Світових лікарських товариств (Львів, 1–3 жовтня 2020 р.), XIV з'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.), XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 21–22 жовтня 2021 р.), 8th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays» (Вашингтон, США, 4–5 квітня 2021 р.), The KSELS 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021) (Сеул, Корея, 24 квітня 2021 р.), 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Лісабон, Португалія, 8–10 листопада 2021 р.), VI Прикарпатський хірургічний форум (Івано-Франківськ, 3–4 листопада 2022 р.).

Публікації. Публікації. Основний зміст дисертації викладено у 54 наукових роботах: 6 статей опублікованих в наукометричних базах Scopus або WoS (одна – першого квартилю), 20 статей у фахових наукових періодичних виданнях України, 7 статей в іноземних періодичних виданнях, 3 статті в інших друкованих виданнях, 15 тез доповідей наукових конференцій, 3 патенти України на винахід.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 330 сторінках машинопису. Робота складається з анотацій, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 5 розділів власних досліджень, висновків, додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 62 рисунками. Список використаної літератури включає 326 джерел, з яких 266 латиницею та 60 кирилицею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПРИ ПОШИРЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Епідеміологія перитонеального канцероматозу при пухлинах різних первинних локалізацій

Перитонеальний канцероматоз (ПК) – вид метастатичного ураження очеревини, що являє собою відкладення пухлинних ексfolіатів 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). Перитонеальний канцероматоз досі залишається актуальною проблемою для своєчасної діагностики та лікування в усьому світі. Точна статистика захворюваності на первинний та рецидивний перитонеальний канцероматоз невідома, оскільки більшість аналітичних, візуалізаційних, онкологічних досліджень орієнтовані саме на первинний пухлинний процес.

У більшості випадків перитонеальний канцероматоз характерний для злоякісних гінекологічних та шлунково-кишкових пухлин. Подібний механізм поширення характерний також для первинних злоякісних пухлин очеревини – злоякісної мезотеліоми очеревини (ЗМО), первинної перитонеальної серозної карциноми. Частота синхронного перитонеального канцероматозу у хворих на колоректальний рак (КРР) становить 5–15 % [130, 290, 321], при раку шлунка (РШ) – 9–20 % [308, 321], при раку яєчників (РЯ) – 60–80 % [300, 321]. ПК при нейроендокринних пухлинах шлунково-кишкового тракту (NET) може зустрічатися приблизно у 6 % пацієнтів [126]. Більшість випадків перитонеального канцероматозу у жінок, і 70 % пацієнтів на момент встановлення діагнозу віком понад 60 років [277]. ПК рідше походить від первинних пухлин підшлункової залози, жовчовивідних шляхів, печінки тощо. Однак, поширення пухлинного процесу очеревиною у цих пацієнтів часто

супроводжується нерезектабельністю первинної пухлини, наявністю інших віддалених метастазів та супроводжується негативним прогнозом. Окрім злоякісних процесів органів черевної порожнини, до перитонеального канцероматозу можуть призводити позаочеревинні злоякісні пухлини, серед яких найчастіше рак грудної залози (40,8 %) та легенів (25,6 %) [67, 142].

При раку яєчників перитонеальний канцероматоз присутній в 70–80 % випадків на момент встановлення діагнозу [67, 75, 224, 300].

Частота синхронних вторинних перитонеальних злоякісних пухлин складає в середньому 99/рік/1000000 осіб. Частота первинних пухлин очеревини становить близько 4,36/рік/1000000 осіб [142, 224]. Первинні пухлини очеревини частіше виявляють серед жінок, ніж серед чоловіків (78 % проти 22 %; $p < 0,001$). Найчастіше первинні пухлини очеревини виявляють у пацієнтів у віці 60–69 років (34,7 %; $p < 0,001$) [185].

За даними літератури серед пацієнтів з різними первинними локалізаціями злоякісного процесу, близько 15 % пацієнтів мають перитонеальний канцероматоз на момент виявлення захворювання, близько 35 % хворих помирають від внутрішньочеревного рецидиву [99].

Синхронний перитонеальний канцероматоз діагностується у 4,3–7 % пацієнтів з вперше виявленим колоректальним раком. 1-річна та 3-річна виживаність після встановлення діагнозу синхронного ПК при колоректальному раку становить близько 32 % та 8 % відповідно. Ризик розвитку перитонеального канцероматозу є вищим на 12 % для інфільтративних та інфільтративно-виразкових пухлин, ніж для екзофітно-поліпоподібних з або без виразкування [255].

Факторами ризику розвитку метакронного перитонеального канцероматозу для колоректального раку є локалізація в правій половині ободової кишки, пухлина T₃ або T₄, ураження лімфатичних вузлів N₁ або N₂, менш ніж 12 виявлених лімфатичних вузлів при патоморфологічному дослідженні, операція, виконана в ургентному порядку (при непрохідності внаслідок обструкції пухлиною або перфорації кишки), нерадикальне первинне оперативне втручання (R₁–R₂). Метахронний ПК діагностується у 4,9–6,5 %

пацієнтів протягом 1–3 років після первинної радикальної операції з приводу колоректального раку I–III стадії. У 2,3 % хворих з колоректальним раком метакхронний ПК є єдиним метастатичним ураженням. 1-річна та 3-річна виживаність після встановлення метакхронного перитонеального канцероматозу становить в середньому 31,2 % та 5,4 % відповідно [255].

Для раку шлунка метастатичне поширення очервиною у вигляді перитонеального канцероматозу є також типовим процесом. ПК при раку шлунка присутній при первинному діагнозі у 15–50 % випадків [230, 294]. При стадії первинної пухлини T₂ та більше (при інфільтрації серозного шару шлунка), перитонеальний рецидив розвивається у 35–60 % таких пацієнтів після радикальної операції. Перитонеальний канцероматоз є єдиним місцем метастазування у 40–60 % пацієнтів з раком шлунка [130, 290]. Перитонеальний канцероматоз та його наслідки зазвичай призводить до смерті 20–40 % пацієнтів з раком шлунка [230].

Протягом останніх десятиліть перитонеальний канцероматоз вважався безнадійною та термінальною стадією неопластичного процесу через його негативний прогноз. Хірургічне лікування не рекомендувалось. Паліативна системна хіміотерапія залишалась єдиною альтернативою симптоматичного лікування (best supportive care) у хворих зі збереженим соматичним статусом. Середня виживаність тих пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, які отримали симптоматичне лікування, зазвичай не перевищує 3–14 міс. (залежно від ступеня ураження черевної порожнини та первинного походження [130, 290, 318, 321].

1.2. Механізми та шляхи розповсюдження пухлин черевної порожнини та малого таза. Оцінка розповсюдженості пухлинного процесу по очервині

Розповсюдження пухлин містить в собі два патогенетично різні механізми: пряме поширення первинної пухлини та дистантне метастазування. Пряме поширення первинної пухлини відбувається шляхом локального росту

пухлини та її інвазії в сусідні органи і тканини, а також периневрального та периваскулярного росту вздовж кровоносних та лімфатичних судин [263].

Дистантне метастазування злоякісних пухлин (поширення метастатичних емболів) – складний комплексний процес, що включає в себе послідовність обов'язкових кроків, званих метастатичним каскадом, перш ніж злоякісна клітина утворить вторинне пухлинне вогнище [133, 177].

Ці етапи, як правило, включають відокремлення малігнізованої клітини від первинної пухлини, переміщення через навколишні тканини та базальні мембрани, потрапляння та виживання у позаклітинному компартменті, а також зупинку в органі-мішені [110, 155, 248].

На подальших етапах настає екстравазація або імплантація злоякісної клітини в навколишні тканини, уникнення апоптотичної смерті та імунологічної відповіді організму, виживання в чужорідному мікрооточенні, проліферація клітини та індукція ангіогенезу [210, 299].

Щоб успішно колонізувати віддалений локус, злоякісна клітина повинна виконати всі етапи метастатичного каскаду. Невиконання будь-якого одного кроку призводить до неспроможності колонізації та проліферації у віддаленому органі. В результаті первинна пухлина може щодня виділяти мільйони клітин у кров, лімфу або мезотеліальні порожнини, проте одиниці з них результують у метастатичну пухлину. Біологічні характеристики первинної пухлини, тобто фактори (фактори транскрипції та прямі і непрямі репресори E-кадгерину) та шляхи (WNT, TGF- β та RAS), що модулюють епітеліально-мезенхімальний перехід та його регулювання на посттранскрипційному та посттрансляційному рівнях (miRNA), регулювання неоангіогенезу. Окрім специфічних характеристик первинної пухлини, на шлях метастазування впливають фенотип ракових стовбурових клітин та експресія miRNA, мікросередовище органа-мішені, імунологічні маркери, шляхи транспортування пухлинних клітин та молекул адгезії, рецепторні інтегрини та екзосомальні інтегрини [103, 177, 233, 244, 253].

Для більшості злоякісних пухлин характерні спільні загальні властивості та стадії патогенезу, а отже існує ряд моделей, які описують механізм

метастазавання. Однак, не існує уніфікованого патерну, який самостійно може пояснити усі клінічні фенотипи вторинного пухлинного ураження (час виникнення метастазів, їх органотропність, швидкість росту, наявність «ракової сплячки» – латентного періоду до початку активного росту та клінічної маніфестації) насамперед через стохастичність виникнення геномних та епігеномних мутацій первинної пухлини та метастазів. Серед описаних моделей найбільш значущими є:

- модель прогресування;
- модель S. Paget – «насіння» та «ґрунт»;
- модель злиття;
- модель трансферу генів;
- теорія раннього онкогенезу;
- модель генетичної схильності [53, 64, 159].

Отже, кожен пацієнт зі злоякісним процесом має власну мозаїку пухлинного патогенезу, що приводить до необхідності впровадження індивідуалізованої терапії. Виходячи із механізмів утворення вторинних злоякісних пухлин, існують наступні шляхи метастазавання [58, 263]:

- лімфогенний – міграція малігнізованих клітин по лімфатичних судинах з током лімфи, при тому ураження лімфовузлів відбувається, як правило, в порядку віддалення від основного вузла пухлини;
- гематогенний – пухлинні емболи переносяться по кровоносних судинах за ходом току крові;
- імплантаційний (трансцеломічний) – ексфоціація пухлинних клітин і їх імплантація на поверхні мезотелію;
- інтраканалікулярний – поширення пухлинних клітин різними анатомічними просторами та каналами;
- трансплантаційний (ятрогенний) – поширення пухлини внаслідок порушення принципів абластики та антибластики.

Для усіх епітеліальних клітин гематогенні метастази відносяться до M₁ за класифікацією TNM та відповідають 4 клінічній стадії пухлинного процесу.

Реалізація ж інших шляхів метастазування при пухлинах різних первинних локалізацій відповідає різним клінічним стадіям.

Для кращого розуміння патернів поширення пухлини очеревиною, необхідно проаналізувати її анатомічні та гістологічні особливості, ембріогенез та функції. Черевна порожнина утворена парієтальною очеревиною, що вистилає черевну стінку, і вісцеральною очеревиною, що вкриває органи черевної порожнини та таза. Крім того, зв'язки, брижі та великий і малий сальники також утворені очеревиною.

Очеревина виконує фізіологічні функції (резорбтивна, видільна, рецептивна, трофічна, фіксаційна), а також бар'єрно-пластичну функцію (відокремлення та осумковування запально-деструктивних процесів, гуморальний та клітинний механізми захисту). Однак, система складок та просторів очеревини, утворених внутрішніми органами та червеною стінкою, а також дуплікатури очеревини: зв'язки, брижі, сальники. може діяти як потенційний шлях поширення злоякісної пухлини всередині черевної порожнини та між очеревиною та заочеревинним простором через підочеревинну клітковину.

Очеревина утворена одношаровим мезотелієм, пограничною базальною мембраною (фібрилярні волокна), власною пластинкою (колагенові та еластичні волокна, кровоносні та лімфатичні судини, нервові рецептори). Складна система анатомічних утворень очеревини також може служити провідниками для поширення хвороб, включаючи злоякісні новоутворення.

Існують чотири шляхи можливі варіанти вторинного ураження пухлиною очеревини [126]:

- прямий ріст уздовж зв'язок, брижі та сальника;
- пухлина може поширюватися шляхом внутрішньочеревного обсіменіння за током асцитичної рідини;
- лімфогенним шляхом;
- гематогенним шляхом.

Пухлини шлунка, товстої кишки та підшлункової залози можуть поширюватись безпосередньо на суміжні органи та структури внаслідок прямої інвазії. Наприклад, рак шлунка може поширитися на глісонову капсулу лівої долі печінки через шлунково-печінкову зв'язку. «Сальниковий корж» може бути результатом прямого розповсюдження пухлини на шлунково-ободову зв'язку, великий сальник або брижу поперечної ободової кишки.

На локалізацію ураження очеревини впливає також сила тяжіння та негативний субдіафрагмальний тиск, викликаний рухом діафрагми. Циркуляція асцитичної рідини через усі анатомічні відділи черевної порожнини та кишені очеревини також сприятиме поширенню злоякісних клітин [126].

Ураження очеревини лімфогенним шляхом відбувається переважно вздовж зв'язок і брижі, що є характерним для неходжкінської лімфоми та нейроендокринних пухлин.

Нарешті, злоякісні пухлини можуть поширюватися на очеревину гематогенним шляхом, що спостерігається при меланомі, раку грудної залози та легенів.

В 1931 році Sampson D.A. описав перитонеальний канцероматоз, як імплантаційний варіант метастазування, що виникає в результаті вільної ексfolіації пухлинних клітин в черевну порожнину і їх проліферації на поверхні очеревини [266]. Він виділив основні етапи, необхідні для реалізації перитонеального канцероматозу: вихід злоякісних клітин в черевну порожнину; транспортування цих клітин до місця їх імплантації, а також третій етап, що включав адгезію пухлинних клітин до очеревини, проникнення через мезотеліальний бар'єр, прикріплення до субмезотеліальної сполучної тканини за допомогою вивільнених інтегринів [57, 126].

Ступінь розповсюдженості пухлинного процесу очервиною впливає на вибір подальшої тактики лікування пацієнтів з пухлинами різних первинних локалізацій, тож потребує максимально точної оцінки. Найбільш зручним методом цього є визначення індексу перитонеального канцероматозу (peritoneal cancer index – PCI), запропонованого Sugarbaker P. [цит. за 92]. Визначення індексу перитонеального канцероматозу базується на підсумовуванні балів при

вимірюванні розмірів пухлинних вогнищ – від 0 до 3 (Lesion size) і їх локалізації, які визначаються в кожній з 13 ділянок черевної порожнини. Оцінка PCI у минулому проводилась переважно під час діагностичної лапаротомії, у теперішній час перевага надається діагностичній лапароскопії. На даний момент важливу роль відіграє оцінка індексу перитонеального канцероматозу, виконана за допомогою інтраскопічних методів дослідження [136, 205].

Цифрове позначення та локалізація пухлинних вузлів для розрахунку індексу перитонеального канцероматозу [121]:

- 0 – центральна ділянка – великий чепець, поперечна ободова кишка;
- 1 – праве підребер'я – верхня поверхня правої долі печінки, очеревина піддіафрагмальної поверхні справа;
- 2 – епігастрій – малий чепець, ліва доля печінки, серпоподібна зв'язка печінки;
- 3 – ліве підребер'я – очеревина піддіафрагмальної поверхні зліва, хвіст підшлункової залози, селезінка, передня та задня поверхня шлунка;
- 4 – лівий фланк – низхідний відділ товстої кишки, лівий бічний канал;
- 5 – ліва здухвинна ділянка – черевна стінка латеральніше сигмоподібної кишки;
- 6 – малий таз – яєчники, маткові труби, матка, сечовий міхур, дугласів простір, ректосигмоїдний перехід, пряма кишка;
- 7 – права здухвинна ділянка – черевна стінка латеральніше сліпої кишки, сліпа кишка, червоподібний відросток;
- 8 – правий фланк – висхідний відділ товстої кишки, правий бічний канал;
- 9 – початкові відділи порожньої кишки;
- 10 – термінальні відділи порожньої кишки;
- 11 – початкові відділи клубової кишки;
- 12 – термінальні відділи клубової кишки.

Розмір ураження:

- 0 – відсутні макроскопічні ураження;
- 1 – пухлинні вузли до 5 мм;
- 2 – пухлинні вузли 5–50 мм;
- 3 – пухлинні вузли понад 50 мм.

Існує так званий Спрощений індекс перитонеального канцероматозу – Simplified Peritoneal Cancer Index [301]. Він був вперше використаний для оцінки в Нідерландському інституті раку.

Розмір пухлини:

- великий (>5 см) – 3 бали;
- середній (1–5 см) – 2 бали;
- маленький (<1 см) – 1 бал;
- відсутні – 0 балів.

Ділянки черевної порожнини (7):

- 1 – таз;
- 2 – права гіпогастральна;
- 3 – великий чепець, поперечна ободова кишка, селезінка;
- 4 – права субдіафрагмальна;
- 5 – ліва субдіафрагмальна;
- 6 – підпечінкова ділянка та малий чепець;
- 7 – тонка кишка та брижа тонкої кишки.

Така оцінка перитонеального канцероматозу не набула популярності попри подібність до індексу перитонеального канцероматозу.

Оцінка попередніх операцій Prior Surgical Score (PSS) є оцінкою всіх попередньо проведених хірургічних операцій у дев'яти абдомінальних ділянках [147]:

- PSS 0 – тільки біопсія (лапароскопічна, під КТ- або УЗ-наведенням, лапароцентез з цитологією);
- PSS 1 – експлоративна лапаротомія або попередня резекція органів або тканин в одній анатомічній ділянці;

- PSS 2 – лапаротомія з резекцією органів та тканин у 2–5 анатомічних ділянках;
- PSS 3 – великий обсяг попередньої циторедуктивної операції з залученням більше 5 анатомічних ділянок.

Система стадіювання Gilly (Gilly peritoneal carcinomatosis staging), також відома як оцінка за Lyon, базується на розмірі та поширенні злоякісних пухлин (локалізоване або дифузне ураження) [227, 252].

Система стадіювання Gilly:

- 0 стадія – відсутні макроскопічні ознаки ураження;
- I стадія – розміри вузлів до 5 мм, ураження в одній анатомічній ділянці живота;
- II стадія – розміри вузлів до 5 мм, ураження декількох анатомічних ділянок живота;
- III стадія – локалізоване або дифузне ураження пухлинами діаметром від 5 мм до 2 см;
- IV стадія – локалізоване або дифузне ураження пухлинами від 2 см діаметром.

Ця система є важливим прогностичним показником, оскільки середня виживаність пацієнтів з I або II стадією значно вища, ніж у пацієнтів з III або IV стадією, і вони можуть бути кандидатами для циторедуктивного оперативного втручання (CRS). Однак ця система чітко не вказує на потенційну можливість виконання циторедуктивного оперативного втручання в повному обсязі.

Ще одна шкала, яка може використовуватись при оцінці перитонеального канцероматозу різних первинних локалізацій, перспектив CRS та впливу на онкологічні результати – це Шкала оцінки тяжкості ураження очеревини (Peritoneal Surface Disease Severity Score) [313], для оцінки за якої враховуються наявність клінічних симптомів, індекс перитонеального канцероматозу та патогістологічні ознаки.

При оцінці клінічних симптомів:

- безсимптомний перебіг – 0 балів;
- помірні симптоми (втрата ваги менше 10 %, безсимптомний асцит, помірні гастроінтестинальні симптоми) – 1 бал;
- тяжкі симптоми – 6 балів.

При оцінці індексу перитонеального канцероматозу:

- $PCI < 10$ – 1 бал;
- $10 < PCI < 20$ – 3 бали;
- $PCI > 20$ – 7 балів.

За патоморфологічними ознаками:

- низькозлаякісна пухлина (low grade) або високий/помірний рівень диференціювання (G1–G2), N0 – 1 бал;
- низькозлаякісна пухлина (low grade) високий/помірний рівень диференціювання (G1–G2), N1/2 – 3 бали;
- високозлаякісна пухлина (high grade) або низько/недиференційована пухлина (G3–G4) – 9 балів.

При оцінці 2–3 бали хворі належать до 1 групи за шкалою оцінки тяжкості ураження очеревини, при 4–7 балах – до 2 групи, при 8–10 балах – до 3 групи, при оцінці більш ніж 10 балів – до 4 групи.

У деяких дослідженнях доведено, що при перитонеальному карциноматозі різної первинної локалізації існує зворотнопропорційний зв'язок між оцінкою за шкалою оцінки тяжкості ураження очеревини та загальною виживаністю, безрецидивним періодом [63, 97, 148, 313]. Однак такі результати спростовує дослідження Ng J.L., et al. для метастатичного колоректального раку [241].

1.3. Поняття циторедуктивного оперативного втручання, об'єму циторедукції, його впливу на клінічні та онкологічні результати лікування

Циторедуктивна хірургія – це підхід до лікування злаякісних новоутворень, що полягає у зменшенні кількості малігнізованих клітин шляхом резекції первинної пухлини та метастатичних відкладень з метою збільшення якості та тривалості життя внаслідок зменшення пулу злаякісних стовбурових

клітин, видалення пулу хіміорезистентних пухлин, зменшення симптомів, запобігання ускладнень, підвищення чутливості до подальших етапів спеціального лікування [89, 129, 211, 219, 275].

Концепцію циторедуктивної хірургії вперше описав Мейгсон у своєму підручнику «Пухлини жіночих тазових органів» в 1934 р. [89, 240]. Однак, минуло багато років, перш ніж стратегія агресивної хірургічної циторедукції, у поєднанні з іншими спеціальними варіантами лікування, стала досліджуватись в першу чергу для розповсюдженого раку яєчників [17, 87, 89, 101, 157, 258], метастатичного колоректального раку [94, 113, 118, 267, 307], раку шлунка [95, 162, 212, 319], злоякісної мезотеліоми очеревини та перитонеальної карциноми [125, 139, 164, 166, 289] рецидивної саркоми матки з/без перитонеальним саркоматозом [176, 232, 268, 269, 282].

Концепція циторедуктивної хірургії була запропонована Sugarbaker P.H. у 1980-х рр. [цит. за 240]. Вона базується на принципі максимального видалення макроскопічно видимої пухлинної маси з черевної порожнини з метою досягнення мінімального мікроскопічного рівня залишкового внутрішньочеревного пулу пухлинних клітин, що допомагає досягти найкращого ефекту хіміотерапевтичних препаратів.

Серед циторедуктивних втручань при раку тривалий час загальноприйнятою була класифікація, що характеризує ступінь радикальності виконаної операції – класифікація за Vergote I.B., запропонована ним у 1998 році [304]:

- повна циторедукція включає екстирпацію матки з придатками, видалення великого сальника і всіх видимих проявів пухлинного процесу та означає відсутність макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси [17];
- оптимальна циторедукція – циторедуктивна операція, при виконанні якої допускається наявність залишкових пухлинних вузлів, розміри кожного з яких ≤ 10 мм [51];
- субоптимальна циторедукція – циторедуктивна операція, у результаті якої наявні залишкові пухлинні вузли розмірами 10–20 мм;

– неоптимальна циторедукція – циторедуктивна операція, у результаті якої діаметр хоча б одного із залишкових пухлинних вузлів більше 2 см.

Для оцінки повноти циторедукції на даний момент заведено застосовувати шкалу Sugarbaker P., як більш уніфіковану при злоякісних процесах різних первинних локалізацій (Completeness of Cyto-reduction Score – CC) [142, 224]. Позначення CC-0 вказує на відсутність видимої пухлинної маси; CC-1 – залишкова пухлинна маса представлена у вигляді вузликів $\leq 2,5$ мм в діаметрі; CC-2 -залишкова пухлина представлена вузлами від 2,5 мм до 2,5 см в діаметрі; і CC-3 - залишкові пухлинні вузли понад 2,5 см в діаметрі.

За терміном виконання циторедуктивні операції при раку яєчника додатково поділяють на [17]:

– первинна циторедуктивна операція (PDS) передбачає видалення максимально можливого обсягу пухлини перед початком хіміотерапевтичного лікування;

– проміжна або інтервальна циторедуктивна операція (IDS) – циторедуктивне втручання, що виконується після неoad'ювантної хіміотерапії (neoadjuvant chemotherapy – NACT). Зменшення пухлинної маси внаслідок виконання неoad'ювантної хіміотерапії сприяє покращенню загального стану пацієнток, зниженню технічної складності оперативного втручання і ризику розвитку післяопераційних ускладнень [153, 160]. Інтервальна циторедукція є прийнятним альтернативним підходом в терапії пацієнток, у яких очікується висока ймовірність виникнення ускладнень (супутні захворювання у стані декомпенсації, тяжкий загальний стан пацієнтки) або при неможливості виконання первинної циторедуктивної операції у повному або оптимальному обсязі (при лапаростадіюванні (експлоративне втручання) або за даними інтраскопічних методів діагностики);

– вторинна циторедуктивна операція – оперативне втручання, що виконується з приводу рецидиву захворювання [237].

Повнота циторедуктивного оперативного втручання є найважливішим прогностичним фактором виживання пацієнтів з розповсюдженими пухлинами черевної порожнини [138, 144, 214 316]. Для досягнення оптимального результату, доводиться застосовувати високоінвазивні процедури, такі як перитонектомії та мультівісцеральні резекції. Внаслідок цього досягається значне покращення онкологічних результатів без погіршення загальноклінічних. Серед основних компонентів циторедуктивного оперативного втручання виділяються часткові та тотальні перитонектомії, стріпінги та резекції діафрагми, резекції залучених у пухлинний процес внутрішніх органів з подальшим відновленням анатомічної цілісності травної, сечовидільної та інших систем органів [27, 79].

Поступовий перехід до збільшення радикалізації оперативних втручань показав перевагу залучення багатoproфільних операційних бригад у великих онкологічних центрах, що не тільки дозволяє збільшити результативність всіх етапів оперативного втручання, а й значно зменшити криву навчання онкохірургів, онкогінекологів та онкоурологів. Розвиток хірургічної техніки та застосування сучасних енергій дозволили значно зменшити тривалість оперативного втручання та травмування не залучених до пухлинного процесу тканин. Застосування моно- та біполярних електрохірургічних інструментів, а також ультразвукової та аргонплазмової коагуляції увійшло в рутинну практику онкологічної хірургії.

В основі циторедуктивних оперативних втручань, що складаються з мультиорганних резекцій і перитонектомій, лежить принцип максимального видалення всієї видимої оком пухлинної маси зі збереженням принципів абластики. Для досягнення цього застосовуються резекції єдиним блоком (en-block) і футлярні резекції. Принцип en-block полягає в тому, що пухлинне утворення повинно бути видалено єдиним блоком з потенційними мішенями місцевого поширення (лімфатичними вузлами та судинами, ураженими ділянками очеревини та іншими метастатичними вогнищами), не контактуючи безпосередньо з пухлинними клітинами [102, 178]. Подальший розвиток цієї техніки призвів до появи так званих «футлярних» резекцій. Для досягнення

інтактності хірургом пухлинних клітин в цьому випадку, резекції проводять екстраперитонеально або екстрафасціалью, що дозволяє не тільки не порушувати цілісності пухлини, її шляхів і мішеней метастазування, а й відгородитися від пухлини складнішими для пухлинної інвазії сполучнотканинними або епітеліальними прошарками. Існуючі методи постійно модернізуються, з'являються нові модифікації, як, наприклад, «коконна» техніка, запропонована Kyriazanos I. et al. [192].

Крім основних шляхів поширення пухлини (гематогенний, лімфогенний і внаслідок прямої ексфоціації клітин), певну роль також відіграють периваскулярне (уздовж кровоносних або лімфатичних судин) і периневральне поширення. Хороша трофіка і велика кількість м'яковолокнистої сполучної тканини, бідної на клітини, та складні для інвазії сполучнотканинні структури навколо судин і нервових волокон роблять ці шляхи найпростішими для прямого росту пухлинної тканини. Серед циторедуктивних технік, спрямованих на ліквідацію пухлинної тканини, розповсюдженої даними шляхами, слід виділити центральне лігування судин [292]. Лігування судин, що йдуть до або від ураженого органа, слід проводити якнайближче до місця їх відходження або впадіння в магістральну судину.

Резекції сечового міхура [72], сечоводів, кишківника [175], печінки [251, 284], підшлункової залози [69] та інших органів черевної порожнини, спленектомії [70], холецистектомії [201], апендектомії входять в перелік оперативних втручань для мультидисциплінарних онкологічних операційних бригад по всьому світу для досягнення найкращих онкологічних результатів.

Зі збільшенням радикальності циторедуктивних оперативних втручань з'явилися ультрарадикальні мультиорганні резекції, такі як, наприклад, тазові екзентерації (передня, задня, тотальна). Довгий час травматичність таких операцій значно превалювала над онкологічними результатами, яких можна було досягти. Деякі пацієнти навіть не доживали до потенційної прогресії захворювання з причин, пов'язаних з тяжкістю оперативного втручання.

Однак, вдосконалення хірургічної техніки та нові погляди на лікування таких пацієнтів дозволили значно зменшити кількість післяопераційних

ускладнень [73]. Ультрарадикальна хірургія таза показала свою високу ефективність навіть в лікуванні хворих з місцево-поширеним (сT₄N₀M₀) раком шийки матки [71].

Великий чепець є найчастішою мішенню метастазування пухлин, що розповсюджуються вільною ексфоціацією клітин з ураженого органа в серозну порожнину. Ураження великого чепця може варіювати від поодиноких вузлових відсівів до зливних пухлинних конгломератів, що перетворюють даний орган в пухлинне утворення, яке часто називають «сальниковий корж» або «сальниковий пиріг» («omental cake»). Подальше розростання його призводить до залучення інших навколишніх органів. Дана патологічна знахідка пов'язана з неможливістю виконання повної циторедукції в більшості випадків [74, 158]. У випадках, коли вдається досягти повної циторедукції, наявність «сальникового коржа» зазвичай пов'язана з необхідністю проведення мультивісцеральних резекцій.

Наявність плеврального випоту до оперативного втручання, дуже високий рівень СА-125, папілярні серозні пухлини і наявність масивного асцити (> 500 мл) є вірними предикторами необхідності діафрагмальної хірургії для досягнення повного видалення пухлини. За результатами дослідження Muallem M.Z. et al., оперативні втручання на діафрагмі потрібні приблизно у 50 % пацієнтів з поширеним раком яєчника для досягнення повного обсягу циторедукції [229]. Діафрагмальна хірургія, як складова частина циторедуктивних втручань, довгий час вважалася значним фактором збільшення частоти післяопераційних ускладнень. Однак, удосконалення хірургічних технік і поява нових хірургічних енергій, а також правильне периопераційне ведення пацієнтів, зробили ці процедури безпечними. Перитонеальний стріпінг, електро- і аргонплазмова коагуляція перитонеальних вузлів канцероматозу, а також повноцінні резекції діафрагми безпечно проводяться в багатьох онкологічних центрах для досягнення найкращих онкологічних результатів [68]. Поява плеврального випоту є єдиним ускладненням, яке помітно корелює із застосуванням діафрагмальної хірургії при циторедукції в інших дослідженнях.

Згідно із чинними протоколами лікування, для оцінки можливості виконання повної циторедукції та подальшої операції у разі такої можливості, слід виконувати серединний лапаротомний доступ [237]. Лапароскопія з біопсією є альтернативним та раціональним методом оцінки можливості досягнення повної циторедукції у пацієнтів та методом верифікації пухлинного процесу, що може супроводжуватися конверсією в лапаротомію в разі можливості виконання циторедуктивної операції та не продовжує період до початку неоад'ювантної хіміотерапії в разі виконання циторедукції [156, 237]. Для пацієнтів із невеликим індексом перитонеального канцероматозу також може бути застосований малоінвазивний хірургічний підхід.

Отже, циторедуктивна хірургія у комплексі з іншими спеціальними методами лікування онкологічних хворих з обмеженим черевною порожнинною метастатичним процесом різних первинних локалізацій має на меті продовження тривалості життя та покращення її якості у таких хворих в порівнянні з симптоматичним лікуванням (best supportive care) та паліативною хіміотерапією. Таке лікування, у випадку його повноцінної реалізації, має різні результати, що залежать від багатьох факторів: первинна локалізація пухлинного процесу, біологічні та генетичні особливості пухлин, соматичний статус пацієнта.

Епітеліальний рак яєчників є однією з нозоформ, для яких доведено, що виконання циторедуктивних втручань позитивно впливає на онкологічні результати. Дослідження Chiva L. et al. (аналіз даних 24 публікацій, які включали 14182 пацієнтки, хворих на рак яєчників III–IV стадій) показало, що при виконанні повної циторедукції загальна виживаність (overall survival – OS) хворих досягла майже 70 міс. [112]. Аналогічні результати було отримано у ряді інших досліджень [31, 98]. У дослідженні Секерської М. та співавт. серед пацієнток, хворих на рак яєчників III–IV стадії, яким була виконана первинна циторедуктивна операція та була досягнута повна циторедукція (CC-0), загальна виживаність досягала 79,2 міс. [35]. Слід докласти максимум зусиль під час первинного циторедуктивного оперативного втручання, щоб досягти повної циторедукції (CC-0) [301], адже при наявності залишкової пухлини

< 1 см, хоч і досягнута оптимальна циторедукція (CC-1), однак, показники загальної виживаності у пацієток знижується до 40 міс. [51, 98]. При розмірі залишкової пухлини більш ніж 1 см загальна виживаність не перевищує 30 міс. [98, 161]. За даними FIGO, існує достовірна розбіжність в показнику виживання хворих після субоптимальних і неоптимальних циторедуктивних операцій – 36 і 17 міс. відповідно. Схожі результати отримані також у великих рандомізованих дослідженнях EORTC-55971 і SCOTROC-1 [51].

Хоча неоад'ювантна хіміотерапія дозволяє збільшити шанси на досягнення повної циторедукції на етапі інтервального циторедуктивного оперативного втручання, загальна виживаність пацієток з перенесеним первинним циторедуктивним оперативним втручанням вища згідно із дослідженням Eggink F.A. et al. [134]. Однак, згідно із метааналізами не було отримано переваги у показниках загальної виживаності серед пацієток, яким було виконано первинну циторедуктивну операцію [104, 111]. Продовжуються дослідження з метою встановлення оптимальних термінів хірургічного втручання [260]. Також неоад'ювантна хіміотерапія може призвести до виникнення стійкості до хіміотерапевтичного лікування, отже оптимізація вибору пацієток для первинної циторедукції має вирішальне значення [134].

За даними Національної комплексної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), для раку ободової кишки при резектабельних метастазах печінки/легень показано циторедуктивне лікування з або без неоад'ювантної хіміотерапії з подальшою ад'ювантною хіміотерапією (adjuvant chemotherapy – АСТ). Однак, при наявному перитонеальному канцероматозі показана паліативна системна хіміотерапія і симптоматичні оперативні втручання в разі кишкової непрохідності [235].

Пацієнти з перитонеальним канцероматозом мають гірші онкологічні результати у порівнянні з іншими сайтами метастатичного ураження. Однак, у протоколі лікування NCCN, також вказана можливість виконання циторедуктивної операції в разі синхронної метастатичної хвороби, обмеженої черевною порожниною, для онкологічних центрів. У мультицентричному рандомізованому дослідженні PRODIGE 7 медіана загальної виживаності

у хворих з синхронним та метакронним перитонеальним канцероматозом при колоректальному раку після циторедуктивного втручання з подальшою системною хіміотерапією склала 41,2 міс. у порівнянні з 12,6 міс. після паліативної хіміотерапії [100] та медіана безрецидивного періоду – 11,1 міс. [254]. У дослідженні Désolneux G. et al. медіана загальної виживаності у хворих з синхронним та метакронним метастатичним колоректальним раком після циторедуктивної операції та АСТ досягла 32,4 міс., а медіана безрецидивного періоду – 9,5 міс. [127].

Отже, виконання циторедуктивної операції у окремих вибраних пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, у разі можливості досягнення повної циторедукції, може покращити їх онкологічні результати. Призначення неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на КРР з перитонеальним канцероматозом та/або іншими інтраабдомінальними метастазами може збільшувати шанси на виконання циторедуктивного оперативного втручання у повному обсязі (CC-0) та позитивно впливає на онкологічні результати [128, 197, 264].

Для раку шлунка лікувальний протокол Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) не рекомендує виконання циторедуктивних операцій в разі наявності перитонеального канцероматозу, окрім паліативної гастректомії в разі шлункової кровотечі або стенозу, однак розглядає можливим виконання резекції солітарних метастазів печінки після неoad'ювантної хіміотерапії [172]. Подібний підхід до лікування метастатичного раку шлунка представлений і в протоколі NCCN. Однак там, для ретельно відібраних пацієнтів, розглянута можливість виконання гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. У дослідженні Bonnot P.E. et al. у хворих з перитонеальним канцероматозом від раку шлунка, після циторедуктивної операції та подальшої ад'ювантної хіміотерапії, медіана загальної виживаності досягла 12,1 міс., а 5-річна виживаність – 6,43 % [87]. Разом з тим, при паліативній хіміотерапії загальна виживаність таких пацієнтів в середньому складає 8 міс., а при симптоматичному лікуванні (best supportive care) – 5 міс. [236]. У огляді Ji Z.H. продемонстровані гірші результати: медіана загальної

виживаності у хворих на рак шлунка з перитонеальним канцероматозом складала 5,4–7,9 міс. [173].

Важливим аспектом при метастатичному раку шлунка є виконання циторедукції в повному обсязі, як продемонстровано в оглядах [117, 135]. Отже, питання раціональності виконання циторедуктивних операцій при метастатичному раку шлунка залишається остаточно не вирішеним і потребує подальшого дослідження.

Для первинних пухлин очеревини не існує уніфікованих міжнародних лікувальних протоколів через невелику кількість таких хворих і, як наслідок, відсутність рандомізованих проспективних досліджень з достатньою кількістю учасників. Саме тому важливим є оприлюднення досвіду лікування таких пацієнтів.

Серед первинних пухлин очеревини найбільш поширеною є злоякісна мезотеліома очеревини. ЗМО характеризується поширеними множинними метастатичними пухлинами, що походять з мезотеліальних клітин очеревини. Злоякісна мезотеліома очеревини становить 7–30 % всіх випадків злоякісних мезотеліом [325]. Її поширеність однакова у чоловіків і жінок [150].

Нейроендокринні пухлини походять від нейроендокринних клітин ендодермального походження. Поширеність нейроендокринних пухлин становить близько 35 випадків на 100 000 населення [300]. Пацієнти з нейроендокринними пухлинами товстої кишки та прямої кишки мають високий ризик розвитку метакронних некарциноїдних злоякісних пухлин, включаючи злоякісну мезотеліому, з частотою 25–46 % [126]. У цих випадках множинні пухлини мають більший потенціал злоякісності. Нейроендокринні пухлини ректального походження майже ніколи не мають традиційних симптомів «карциноїдного синдрому», що характеризуються епізодичним шкірним почервонінням та діареєю [277]. Їх перебіг часто безсимптомний, але приблизно у 50 % випадків вони можуть проявлятися ректальною кровотечею, зміною характеристик стулу, втратою ваги або болем. Нейроендокринні пухлини прямої кишки складають 1–2 % усіх пухлин прямої кишки [277].

Продовжуються дослідження показань до виконання повторних циторедуктивних втручань при виникненні метакронних метастазів пухлин різних первинних локалізацій, обмежених черевною порожниною, їх впливу на загальну виживаність, період без прогресії (PFS) та якість життя [131], а також можливість виконання неодноразових вторинних циторедуктивних втручань за умов ізольованої форми рецидиву, повних попередніх циторедукцій та задовільного стану пацієнтів [225].

1.4. Біологічні особливості пухлин, що зумовлюють розвиток перитонеального канцероматозу, та доцільність виконання циторедуктивних оперативних втручань

Патерни поширення пухлини очервиною детерміновані анатомічними та гістологічними особливостями очервини, анатомією черевної порожнини, фізіологічними (перистальтика, екскреція, циркуляція та всмоктування слизового секрету очервиною) та фізичними (гравітація, негативний тиск, що створюється діафрагмою) процесами, що були більш докладно описані в попередніх розділах, а також біологічними особливостями первинної пухлини, внаслідок якої реалізується продукція специфічних цитокінів [82, 190].

Ексфоліація злоякісних клітин від первинної пухлини (як вже було описано вище) може виникнути за кількома механізмами. Найчастішим є спонтанне відшарування пухлинних клітин від пухлини, що проросла серозну оболонку ураженого органа. Цей процес може бути опосередкований шляхом зниження регуляції міжклітинних молекул адгезії на поверхні пухлинних клітин, наприклад E-кадгерину. В епітеліальних пухлинах експресія або функція E-кадгерину знижується, що було підтверджено при колоректальному раку, раку шлунка та раку яєчників з перитонеальним канцероматозом [190].

Вільні злоякісні клітини, що відшарувались від первинної пухлини, безпосередньо приєднуються до мезотелію, що опосередковується молекулами адгезії, такими як CD44, молекулами хоумінга лімфоцитів, членами надсімейства інтегринів, селектинами та різноманітними іншими молекулами

адгезії, пов'язаними з лейкоцитами. На послідовному етапі продукція цитокінів (інтерлейкінів, EGF, HGF, VEGF-C) індукує скорочення мезотеліальних клітин, що оголюють субмезотеліальну базальну мембрану [190].

Обґрунтуванням досягнення позитивних онкологічних результатів за допомогою циторедуктивних операцій є гіпотеза Голді-Колдмана. У даній моделі передбачається, що початкова хіміочутлива популяція пухлинних клітин зазнає подальшої мутації, що призводить до її хіміотерапевтичної резистентності [190, 222]. Отже, відповідно до гіпотези Голді-Колдмана, в більш численній клітинній популяції (при більшому розмірі пухлини) існує вища ймовірність мутації, що призведе до резистентності. Виходячи з цієї гіпотези, найкраща стратегія — це лікування пухлини, коли вона якнайменшого розміру, до того, як його клітини зможуть виробити резистентність.

Таким чином, теорія Голді-Колдмана обґрунтовує раціональність циторедуктивної хірургії при перитонеальному канцероматозі. Хірургічне втручання дозволяє провести макроскопічну резекцію значної кількості резистентних популяцій *de novo*. Крім того, при редукції великих пухлин, решта пухлинних клітин стають більш чутливими до хіміотерапевтичних препаратів, оскільки стають ближчими до кровопостачання і є більш доступними для хіміотерапії (системної або регіонарної). Крім того, редукція материнських пухлин призводить до стимуляції входження залишкового пухлинного пулу в проліферативну фазу клітинного циклу. Завдяки цьому вони стають більш сприйнятливими до цитотоксичної дії хіміотерапії.

Konstantinidis I.T. et al. у своїй роботі дійшли висновку, що CRS є раціональним варіантом лікування пухлин різних первинних локалізацій з перитонеальним канцероматозом та метастазами, обмеженими черевною порожниною у пацієнтів із задовільним соматичним статусом [188].

Дослідження біологічних особливостей пухлин, як предиктора можливості виконання повної циторедукції та її позитивного впливу на онкологічні результати, також є важливим напрямом наукових досліджень. Метою праці Liu Z. et al. було виявлення біологічних та молекулярних особливостей пухлин, що є предикторами неможливості виконання повного

циторедуктивного втручання. Було проаналізовано результати лікування хворих з поширеною епітеліальною карциномою яєчників, досліджено рецепторний статус злоякісних клітин та біологічні процеси. Завдяки чому було визначено гени, що забезпечували підвищену інвазивність та екстенсивну стромальну реакцію. Вони були згруповані в SCAN (suboptimal cytoreduction associated network – генна мережа, асоційована з субоптимальною циторедукцією) [204]. На противагу цьому у подібній за метою роботі Abdallah R. et al. експресія проаналізованих генів не впливала на можливість виконання повної циторедукції [61].

Подальше дослідження генотипу пухлин різних первинних локалізацій з перитонеальним канцероматозом, як предиктора покращення онкологічних результатів у разі виконання циторедуктивного втручання, є одним з пріоритетних напрямів сучасної онкологічної науки наряду з дослідженням генетичних характеристик пухлин, що є предикторами виникнення перитонеального канцероматозу.

1.5. Поняття комбінованого та комплексного спеціального онкологічного лікування при поширених пухлинах черевної порожнини та малого таза. Етапність спеціального лікування

Комбіноване онкологічне лікування – використання двох принципово різних методів лікування (наприклад, оперативного та променевого; оперативного і хіміотерапії; променевої терапії та хіміотерапії). Комплексне онкологічне лікування являє собою використання трьох та більше методів лікування (променеве, хірургічне, хіміотерапія, гормонотерапія, імунотерапія).

Досягнення сучасної медицини дозволяють розглядати пацієнтів з метастатичним ураженням, обмеженим черевною порожниною (гематогенні метастази, ураження віддалених лімфовузлів, перитонеальний канцероматоз), різних первинних локалізацій, як можливих кандидатів до отримання спеціального лікування за умови задовільного соматичного статусу. Наявність інтраабдомінальних метастазів, в тому числі перитонеальний канцероматоз, має значний негативний вплив як на загальну виживаність, так і на якість життя,

через рефрактерний асцит, кишкову непрохідність, що прогресує, та біль у животі, що не купується медикаментозно. Традиційні методи лікування ПК включають системну паліативну хіміотерапію, симптоматичну хірургію та симптоматичне консервативне лікування (best supportive care) без надії на вилікування. Пацієнти з ПК, що отримують тільки симптоматичне лікування, мають негативний прогноз із середньою загальною виживаністю менш ніж 5 міс. [218].

Спеціальне лікування онкологічних хворих з метастатичною хворобою обмеженою черевною порожниною, може включати неoad'ювантну хіміотерапію, циторедуктивні операції (при пухлинах з синхронним метастатичним ураженням, при прогресії захворювання з виникненням метакронних метастазів, при виникненні рецидивного перитонеального канцероматозу), ад'ювантну хіміотерапію (системну та локальну), таргетну та імунну терапію та радіопроменеву терапію [2, 32, 38, 78].

Для найбільш ефективного лікування таких хворих необхідна спільна робота мультидисциплінарної онкологічної команди з метою вибору доцільного методу спеціального лікування на кожному з етапів. Такі мультидисциплінарні команди у різних онкологічних центрах можуть включати онкохірурга, клінічного онколога, радіолога, патоморфолога, рентгенолога, нутриціоніста, психолога тощо [77, 250, 257, 262, 270, 283, 293, 298, 312].

Використання такого підходу дозволило підвищити виживаність пацієнтів майже у два рази в розвинутих країнах впродовж останніх десятиліть. Рішення щодо вибору сценарію онкологічного лікування повинні прийматися консилиумом спеціалістів, що беруть участь у лікуванні хворого. Пацієнт має бути інформований щодо свого діагнозу, особливостей методу лікування та перспектив на кожному з етапів [249].

Важливою є також психологічна підтримка пацієнта на усіх етапах лікування. Наприклад, у дослідженні Low C.A. et al. брали участь хворі, яким було заплановане виконання циторедуктивного втручання та гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. Згідно з отриманими результатами, серед пацієнтів, у яких спостерігались симптоми депресії у доопераційному періоді,

відзначалось збільшення частоти ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень [206].

Подібні результати можуть бути отримані в тому числі й через частонаявну у таких пацієнтів мальнутрицію, що негативно впливає на соматичний статус хворих та відсутність комплаєнсу з лікарем [122]. Отже, вибір методу спеціального лікування та їх послідовності при пухлинах черевної порожнини з метастатичним ураженням, обмеженим черевною порожниною, потребує індивідуалізованого підходу до пацієнта залежно від гістологічного типу пухлини та її біологічних особливостей, стадії та поширеності захворювання, соматичного статусу хворого, можливостей мультидисциплінарної команди та онкологічного центру.

Циторедуктивна операція не є методом самостійного спеціального лікування хворих з метастатичним ураженням, обмеженим черевною порожниною, для більшості пухлин різних первинних локалізацій. Виняток становить, наприклад, епітеліоїдний гістотип мезотеліоми, де системна хіміотерапія та радіопроменева терапія не надають значного ефекту на загальну і безрецидивну виживаність. Хірургічне лікування інтраабдомінальних метастазів, у тому числі при перитонеальному канцероматозі, самостійно може покращувати якість і тривалість життя, коли його мета спрямована на ліквідацію кишкової непрохідності, шлунково-кишкової кровотечі, обструкції сечоводу і т.ін. Однак, в такому випадку циторедуктивне втручання спрямоване не на поліпшення онкологічних результатів, і має бути розцінено як паліативне. В цьому випадку його метою не є досягнення повної циторедукції, необхідно лише досягти усунення симптомів, виконавши мінімальне по інвазивності втручання і звести тим самим до мінімуму ймовірність виникнення післяопераційних ускладнень і тривалість стаціонарного лікування.

1.6. Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоінфузія як метод лікування розповсюджених пухлин черевної порожнини та малого таза

Практика інтраперитонеального введення цитостатичних протипухлинних препаратів при злоякісних патологіях черевної порожнини

бере свій початок у 1955 р., коли Weisberger et al. опублікували дослідження по внутрішньоочеревинному введенні хлоретиламінів при асциті злоякісної етіології [цит. за 189, 237].

Роль внутрішньоочеревної хіміотерапії полягає у місцевому проникненні цитостатичного препарату у пухлинні тканини для досягнення більшої локальної цитотоксичності. За даними метааналізу Jaaback K. et al., використання внутрішньоочеревної хіміотерапії збільшує загальну виживаність та період без прогресії при поширеному раку яєчників [171, 150, 151, 196, 221, 306, 309], подібні результати отримані в дослідженнях і для ПК при пухлинах інших первинних локалізацій [83, 90, 96, 109, 116, 125, 165, 174, 186, 194, 198, 199, 208, 213, 231, 234, 281, 287, 288, 302]. Зважаючи на результати отримані, Liu E.L. et al., внутрішньоочеревинна хіміотерапія у комбінації із системною в неоад'ювантному режимі асоційована з більшою частотою досягнення повної циторедукції при інтервальних втручаннях [203, 326]. Однак, зважаючи на потенціальні ускладнення, пов'язані з наявністю інтраперитонеального катетера, та підвищену токсичність внутрішньоочеревної хіміотерапії у порівнянні із системною ад'ювантною хіміотерапією (біль, лихоманка, інфекційні ускладнення, прояви гастроінтестинальної токсичності, ниркова та печінкова недостатність), вибір шляху та схеми введення хіміопрепаратів має бути персоналізованим [80, 320].

Внутрішньоочеревна хіміотерапія, що проводиться за умов гіпертермії, має назву гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія. У 1994 р. Elias D. запровадив концепцію гіпертермічної внутрішньоочеревної хіміоперфузії, яка впливає на мікроскопічну залишкову пухлинну масу у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом [259].

Гіпертермія збільшує проникну здатність хіміопрепаратів у товщу очеревини та підвищує чутливість злоякісних клітин до цитостатиків внаслідок погіршення репарації ДНК. Гіпертермія також індукує апоптоз та активує білки теплового шоку, які служать рецепторами для природних клітин-кілерів, інгібує ангиогенез та має прямий цитотоксичний ефект, сприяючи денатурації білків [80, 81, 245, 303, 313]. Підвищення температури призводить до підвищення

накопичення цисплатину в стійких до платини клітинних лініях. Деякі дослідження пов'язують ефект гіпертермії при HIPEC з пригніченням супероксиддисмутази, що є потужним антиоксидантним ферментом, який каталізує інактивацію супероксид-аніону кисню (O_2^-), перекису водню (H_2O_2) та гідроксильних радикалів ($HO^\cdot$) і, таким чином, допомагає подолати окислювальну стресорну дію хіміотерапевтичних препаратів на пухлинні клітини [272].

Ефект гіпертермічної хіміоперфузії за даними Bhatt A. et al., спостерігається на глибині до 3–5 мм [80]. Інтраперитонеальна хіміотерапія в умовах гіпертермії має кращу здатність до проникнення у заочеревинний простір, де при раку яєчників можуть також бути пухлинні депозити. Крім того, утворення адгезій після циторедуктивного втручання перешкоджає рівномірному розподілу лікарських засобів, які вводяться внутрішньочеревно, що нівелюється проникною здатністю хіміоперапаратів за умови гіпертермії [304]. Гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія дозволяє досягти високої концентрації хіміотерапевтичних препаратів у черевній порожнині з мінімальною системною дією та обійти гематоперитонеальний бар'єр. Перитонеальна перфузія також забезпечує механічне вимивання пухлинних клітин з черевної порожнини. Тому ефект HIPEC спрямований на можливі мікроскопічні залишкові пухлинні відкладення. Отже, процедура є найбільш доцільною після проведення повної циторедуктивної операції.

Наразі немає єдиного режиму чи консенсусу щодо температури, дозування хіміотерапевтичних препаратів та оптимального часу перфузії процедури HIPEC.

Мітоміцин С, оксалиплатин, цисплатин, доскорубіцин, іринотекан – найпоширеніші хіміотерапевтичні препарати, що використовуються в протоколі гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії при перитонеальному канцероматозі різного первинного походження, що було описано в багатьох дослідженнях та метааналізах [80, 116, 139, 141, 143, 154, 163, 200, 209, 286]. Leung V. et al. продемонстрували, що хворі на колоректальний рак з перитонеальним канцероматозом, які отримували

гіпертермічну інтраперитонеальну хіміоперфузію з використанням препаратів платини, мали кращі прогнози, ніж пацієнти, які отримували HIPEC на основі мітоміцину С (середня виживаність: 56 проти 26 міс. відповідно [200]). Що стосується післяопераційних ускладнень, попри те, що частота тромбоцитопенії була дещо вищою у пацієнтів, які отримували гіпертермічну інтраперитонеальну хіміоперфузію на основі оксаліплатину, однак, середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні та частота виникнення післяопераційних ускладнень 3–4 ступеня істотно не відрізнялися між хворими, яким виконувався HIPEC з використанням мітоміцину С/доксорубіцину або оксаліплатину [231].

Як і для колоректального раку, при гіпертермічній інтраперитонеальній хіміоперфузії для раку шлунка з перитонеальним канцероматозом найбільш широко використовуються також препарати платини або мітоміцин С [95, 223].

Для лікування раку яєчників з перитонеальним канцероматозом актуальний протокол NCCN пропонує гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію цисплатином (100 мг/м^2) для III стадії РЯ при інтервальному циторедуктивному втручанні [237]. На противагу цьому, за висновками Консенсусної конференції Європейського товариства медичної онкології та Європейського товариства гінекологічної онкології, проведеної у квітні 2018 р., гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія не є стандартом лікування, як терапія першої лінії для раку яєчників [304].

У дослідженні, опублікованому Van Driel W.J. et al., отримані результати демонструють збільшення періоду без прогресії (PFS 14,2 vs 10,7 міс.) та загальної виживаності (OS 45,7 vs 33,9 міс.) при інтервальній циторедукції та гіпертермічній внутрішньочеревній хіміоперфузії [303]. Збільшення періоду загальної виживаності у порівнянні з групами контролю також було досягнуто у ряді інших досліджень та метааналізів при використанні методики HIPEC при первинному раку яєчників та рецидивному раку яєчників [37, 42, 59]. Однак, випробування, представлене Lim M.C. et al., показало, що пацієнти з первинною або інтервальною циторедуктивною операцією та гіпертермічною

внутрішньочеревною хіміоперфузією не отримали статистичної переваги у показниках виживання [202].

Суперечливі результати показників виживання, відсутність однозначної тактики застосування HIPEC при пухлинах різних первинних локалізацій з перитонеальним канцероматозом та варіативність описаних технік потребують подальших досліджень. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія на різних етапах лікування є перспективним напрямом лікування пацієнтів з перитонеальним канцероматозом різного первинного походження, який потребує подальшого вивчення та стандартизації підходу.

Комбінація циторедуктивного втручання з процедурою гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії щорічно проводиться в середньому серед 15 пацієнток на 1 млн населення [305].

Для пацієнтів, яким неможливо виконати повну циторедукцію + HIPEC через високий індекс перитонеального канцероматозу або через поганий фізичний стан, наразі існує альтернативний метод інтраперитонеальної доставки хіміотерапевтичних препаратів – внутрішньоочеревинна аерозольна хіміотерапія під тиском [146, 243]. Процедура внутрішньоочеревинної аерозольної хіміотерапії під тиском актуальна також для пацієнтів, які потребують повторних циклів регіонарної хіміотерапії [243]. Внутрішньоочеревинна аерозольна хіміотерапія під тиском може використовуватись у неоад'ювантному режимі перед циторедуктивним оперативним втручанням та HIPEC для хіміочутливих, біологічно сприятливих пухлин, задля збільшення шансів досягнення повної циторедукції [66], при наявності дифузного ураження тонкої кишки, щоб зменшити обсяг запланованого оперативного втручання [146]. За отриманими на даному етапі клінічних та доклінічних досліджень даними, внутрішньоочеревинна аерозольна хіміотерапія під тиском позиціонується як безпечний метод лікування, з низьким відсотком ускладнень у порівнянні з іншими методами регіонарної хіміотерапії [271]. Попередні задовільні показники відповіді вимагають проспективного аналізу онкологічної ефективності

внутрішньоочеревинної аерозольної хіміотерапії під тиском [65, 76, 123, 140, 146, 152, 167, 195, 242, 246, 261, 278, 279, 285].

1.7. Вплив розповсюдженості пухлинного процесу та соматичного стану пацієнта на можливості циторедуктивної хірургії, предикція можливості виконання повної циторедукції. Методи періопераційної модифікації соматичного стану пацієнта

Виконання циторедуктивних оперативних втручань на даний час доведено, як патогенетично обґрунтоване, для лікування інтраабдомінальних метастазів (гематогенні та лімфогенні метастази, перитонеального канцероматозу) пухлин різного первинного походження в разі можливості досягнення повної циторедукції (CC-0). Важливою опцією для пацієнтів з перитонеальним канцероматозом є гіпертермічна внутрішньоочеревна хіміоперфузія. На клінічні та онкологічні результати лікування безпосередньо впливає соматичний статус хворого, поширеність пухлинного процесу та методи періопераційного ведення хворого.

Виконання циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної внутрішньоочеревної хіміоперфузії можливо для хворих із задовільним соматичним статусом та з компенсованою супутньою патологією. Для оцінки соматичного статусу хворого існують специфічні шкали оцінки загального стану онкологічного хворого – шкала Східної кооперативної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group – (ECOG), шкала Карновського (Karnofsky Performance Status), шкала Зуброда (спрощений варіант ECOG) [91, 93, 124, 280, 311].

Найчастіше використовується, як правило, шкала ECOG та шкала Карновського. Оцінка за шкалою ECOG коливається від 0 до 4, при цьому хворий з оцінкою 0 балів є повністю функціональним і безсимптомним, а 5 балів – смерть [114, 239, 311, 322]. Оцінка за шкалою Карновського коливається від 0 % (смерть) до 100 % (без жодних обмежень) [114, 115].

Шкала Карновського:

1) Нормальна фізична активність, хворий не потребує спеціального догляду:

- 100 % – стан нормальний, немає скарг і симптомів захворювання;
- 90 % – нормальна активність збережена, але є незначні симптоми захворювання;
- 80 % – нормальна активність можлива при додаткових зусиллях, при помірно виражених симптомах захворювання.

2) Обмеження нормальної активності при збереженні повної незалежності хворого:

- 70 % – хворий обслуговує себе самостійно, але не здатний до нормальної діяльності або роботи;
- 60 % – хворий іноді потребує допомоги, але в основному обслуговує себе сам;
- 50 % – хворому часто потрібна допомога і медичне обслуговування.

3) Хворий не може обслуговувати себе самостійно, необхідний догляд або госпіталізація:

- 40 % – більшу частину часу хворий проводить у ліжку, необхідний спеціальний догляд і стороння допомога;
- 30 % – хворий прикутий до ліжка, показана госпіталізація, хоча термінальний стан не обов'язково;
- 20 % – сильні прояви хвороби, необхідна госпіталізація і підтримувальна терапія;
- 10 % – хворий, що помирає, швидке прогресування захворювання;
- 0 % – смерть.

Шкала ECOG:

- 0 балів – хворий активний, здатний виконувати все, як і до захворювання (90–100 балів за шкалою Карновського);
- 1 бал – хворий не здатний виконувати важку, але може виконувати легку або сидячу роботу (наприклад, легку домашню або канцелярську роботу, 70–80 балів за шкалою Карновського);

– 2 бали – хворий лікується амбулаторно, здатний до самообслуговування, але не може виконувати роботу. Понад 50 % часу неспання проводить активно, у вертикальному положенні (50–60 балів за шкалою Карновського);

– 3 бали – хворий здатний лише до обмеженого самообслуговування, проводить в кріслі або ліжку понад 50 % часу неспання (30–40 балів за шкалою Карновського);

– 4 бали – людина абсолютно не здатна до самообслуговування, прикута до крісла або ліжка (10–20 балів за шкалою Карновського);

– 5 балів – смерть.

Шкала Зуброда:

– 0 балів – без симптомів, нормальна активність;

– 1 бал – наявні симптоми, лікується амбулаторно, здатний до самообслуговування;

– 2 бали – у ліжку < 50 % дня;

– 3 бали – у ліжку > 50 % дня, але не прикутий до ліжка;

– 4 бали – прикутий до ліжка;

– 5 балів – мертвий.

Зазвичай кандидатами на циторедуктивне оперативне втручання з або без виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії є хворі з оцінкою 0–1, та селективно 2 бали за шкалою ECOG (100–50 % за шкалою Карновського) [323].

Предикція можливості виконання повної циторедукції є важливим аспектом прийняття рішення щодо вибору методу лікування на кожному з етапів [105, 193, 256].

Також для оцінки інтраопераційних ризиків широко використовується шкала Американського суспільства анестезіологів (ASA) [62, 119, 137, 149, 169, 170, 207, 217, 226, 247, 273, 276, 310, 325].

Шкала ASA:

– ASA I – здоровий пацієнт;

– ASA II – пацієнт із легким системним захворюванням;

- ASA III – пацієнт з тяжким системним захворюванням;
- ASA IV – пацієнт з тяжким системним захворюванням, яке є постійною загрозою для життя;
- ASA V – пацієнт, що вмирає, операція за життєвими показаннями;
- ASA VI – використовується при констатації смерті мозку хворого та застосовується у трансплантології.

Для рішення про можливість та доцільність виконання повної циторедукції при рецидивному раку яєчника існує шкала Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie [21, 84, 120, 180], що містить в собі наступні критерії:

- статус за шкалою ECOG 0 балів;
- відсутність асцити чи його обсяг менш ніж 500 мл;
- безрецидивний інтервал > 6 міс. (тобто платиночутливий рецидив).

Ghisoni E. et al. створили Прогностичну шкалу циторедукції для поширеного раку яєчника (PSC – Predictive score of cytoreduction), яка містить наступні критерії [145]:

- 1 бал – вік > 60 років;
- 1 бал – CA-125 $\geq$ 550 U/mL;
- 2 бали – PCI > 16 балів.

Створення подібних шкал є актуальним також і для інших розповсюджених пухлин черевної порожнини та малого таза.

Практика періопераційного ведення пацієнтів з перитонеальним канцероматозом з або без інших інтраабдомінальних метастазів відрізняється між різними онкологічними центрами через відсутність єдиного підходу, невелику кількість пацієнтів, різний обсяг проведених операцій та відсутність стандартизації процедур хіміоперфузії в разі її проведення. Протоколи покращеного відновлення після операції (ERAS) спрямовані на стандартизацію та оптимізацію періопераційної допомоги онкологічним пацієнтам. Вони включають цілісний та системний підхід для покращення результатів хірургічного втручання [168, 169, 276].

У дослідженні Lu P.W. et al., автори аналізували тривалість перебування в стаціонарі, післяопераційні ускладнення та виникнення ниркової дисфункції

у пацієнтів після циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, які отримували лікування за протоколом покращеного відновлення після операції [207]. Середня тривалість перебування в стаціонарі становила 6 днів у групі ERAS та 9 днів у групі nonERAS. Webb C. et al. у своєму дослідженні також продемонстрували зменшення тривалості перебування в лікарні та частоти післяопераційних ускладнень після впровадження принципів покращеного відновлення після операції [310]. На противагу цьому, Siddharthan R. et al. не отримали суттєвої різниці у частоті післяопераційних ускладнень III–IV ступенів за Clavien-Dindo серед пацієнтів, при лікуванні яких був використаний протокол покращеного відновлення після операції та без нього, після циторедуктивної операції та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії [273].

Навпаки, у метааналізі Eng O.S. et al., 2372 циторедуктивних операцій було проведено у багатьох клініках для первинного та рецидивного перитонеального канціноматозу різного первинного походження, які в більшості випадків супроводжувалися гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Коливання частоти ускладнень серед пацієнтів пояснювались особливостями пацієнтів та захворюванням, а не підходом до лікування в конкретному закладі [137, 88, 179, 191, 215].

Зменшення тривалості перебування в стаціонарі через протокол покращеного відновлення після операції дозволяє пацієнтам розпочати реабілітацію та наступні етапи спеціального лікування раніше. Також застосування ERAS протоколу дозволяє поліпшити якість життя онкологічних хворих. Отримані результати свідчать про можливу доцільність та раціональність впровадження протоколу ERAS серед пацієнтів, які проходять циторедуктивне оперативне втручання з або без гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії та потребують подальших досліджень. Успішна реалізація протоколу покращеного відновлення після операції вимагає скоординованого підходу багатопрофільної команди на всіх етапах періопераційного ведення хворого.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження. Клінічна характеристика обстежених хворих

Критерієм включення до дослідження були всі хворі з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання з (або без) НІРЕС у складі комбінованого лікування, які перебували на стаціонарному лікуванні в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетській клініці) Одеського національного медичного університету протягом 2013–2021 рр.

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

У дисертаційному дослідженні проаналізовано результати клінічного обстеження та лікування 318 пацієнтів з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом з або без інших інтраабдомінальних метастазів різного первинного походження.

Цим хворим було встановлено діагноз:

- 126 епітеліальних карцином яєчників (первинний рак з перитонеальним канцероматозом – 74 пацієнтки, рецидивний – 52);
- 140 колоректальних аденокарцином (рак з синхронним перитонеальним канцероматозом – 117 хворих, рак з метакронним перитонеальним канцероматозом – 23 хворих);
- 30 аденокарцином шлунка;
- 8 злоякісних мезотеліом очеревини.

Окремо обстежені та проліковані 14 пацієнтів з саркоматозом (7 – лейоміосаркоми, 3 – ліпосаркоми, 4 – GIST-пухлини).

На цьому клінічному матеріалі побудована дослідницька частина дисертаційної роботи.

У розділі 3.1 із залученням 40 хворих, яким було виконано комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію, проаналізовано можливості доопераційної неінвазивної діагностики розповсюдженості пухлинного процесу в черевній порожнині. Пацієнти були розподілені на три групи залежно від інтраопераційного визначення PCI: $PCI < 10$, $10 \leq PCI \leq 20$, $PCI > 20$.

У розділі 3.2 із залученням 37 хворих, які перенесли циторедуктивну операцію та HIPEC, досліджено ефективність імплементації протоколу ERAS: 20 пацієнтів, які отримували стандартне периопераційне лікування, та 17 – за протоколом ERAS.

У розділі 4.1 у 304 хворих проаналізовано результати застосування лапаротомного оперативного (250 пацієнтів) та лапароскопічного (54 хворих) Доступу.

В розділах 5.1 та 5.2 із залученням 304 хворих досліджено особливості використання процедури HIPEC та проведено порівняльний аналіз застосування циторедуктивної операції зі стандартною ад'ювантною поліхіміотерапією (247 хворих) та пацієнтів, яким додатково проведено процедуру HIPEC (57 хворих).

В розділі 6.1 із залученням 247 хворих з розповсюдженим раком яєчника, товстої кишки, шлунка, яким проведено циторедуктивне втручання без HIPEC, досліджено ефективність повної циторедукції – CC 0– (210 пацієнтів) та субоптимальної або неоптимальної циторедукції – CC 2–3 (37 хворих).

В наступних розділах для отримання статистичної достовірності онкологічних результатів лікування розглядали лише первинні розповсюджені пухлини без рецидивних.

В розділі 7.1.1 із залученням 59 хворих з первинним розповсюдженим раком яєчника порівняно ефективність використання первинної циторедукції з ад'ювантною поліхіміотерапією (ПХТ) (група IA – 43 хворих) та неoad'ювантної ПХТ, інтервальної циторедукції та ад'ювантної ПХТ (група IB – 16 хворих).

В розділі 7.1.2 із залученням 58 хворих з первинним раком яєчника проаналізовано результати застосування циторедуктивної операції з ад'ювантною ПХТ (група ІА – 43 хворих) та з додатковим застосуванням НІРЕС (група ІВ – 15 хворих).

В розділі 7.1.3 із залученням 74 хворих з первинним поширеним раком яєчника досліджено якість життя при використанні різних схем лікування (групи ІА, ІБ, ІВ).

В розділі 7.2. із залученням 117 пацієнтів з первинним поширеним колоректальним раком проаналізовано результати лікування із використанням неоад'ювантної ПХТ, циторедуктивної операції та ад'ювантної ПХТ (група ІІА – 68 хворих), циторедуктивної операції та ад'ювантної ПХТ (група ІІБ – 40 хворих), неоад'ювантної ПХТ, циторедукції з НІРЕС та ад'ювантної ПХТ (група ІІВ – 9 хворих).

В розділі 7.3 із залученням 30 хворих з розповсюдженим раком шлунка досліджено ефективність застосування неоад'ювантної ПХТ, циторедуктивної операції та ад'ювантної ПХТ у 24 хворих (група ІІІА) та з додавання НІРЕС у 6 хворих – група ІІІБ.

В розділі 7.4 проаналізовано можливості застосування циторедуктивних оперативних втручань та НІРЕС у 8 хворих на мезотеліому та 14 – на саркому.

Для отримання статистичної достовірності онкологічних результатів лікування розглядали лише первинні розповсюджені пухлини без рецидивних.

У дисертаційне дослідження залучені результати клінічного обстеження та лікування 74 хворих на первинну серозну аденокарциному яєчника III–IV стадій (FIGO 2015):

- ІА група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання (PDS) + ад'ювантна хіміотерапія (ACT) – 43 хворих;

- ІБ група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі неоад'ювантної хіміотерапії (NACT) + інтервальне циторедуктивне оперативне втручання (IDS) + ад'ювантна хіміотерапія – 16 хворих;

– ІВ група – хворі на первинний рак яєчників, яким було проведено лікування в обсязі первинного циторедуктивного оперативного втручання + гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія (HIPEC) + ад'ювантна хіміотерапія – 15 хворих.

Середній вік хворих з вперше діагностованим раком яєчників становив ($58 \pm 11,8$) років (ІА (PDS + АСТ) група – ($57,7 \pm 12,0$) років, ІВ (NACT + IDS + АСТ) група – ($60,3 \pm 10,7$) років, ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) група – ($56,7 \pm 12,4$) років ($p > 0,05$). Загальна клініко-анамнестична характеристика хворих на первинний рак яєчників наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко-анамнестична характеристика хворих на первинний рак яєчників

Критерій	Група хворих, n (%)			
	Разом, n=74	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІВ (NACT + IDS + АСТ), n=16	ІВ (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
Середній вік хворих, років	$58 \pm 11,8$	$57,7 \pm 12$	$60,3 \pm 10,7$	$56,7 \pm 12,4$
Менопауза	59 (79,7)	34 (79,0)	13 (81,2)	12 (80,0)
Гіпотрофний аліментарний статус	6 (8,1)	3 (6,9)	2 (12,5)	1 (6,7)
Гіпертрофний аліментарний статус	24 (32,4)	14 (32,5)	5 (31,2)	5 (33,3)
Порушення менструальної функції	48 (64,8)	26 (60,4)	12 (75,0)	10 (66,7)
Обтяжений репродуктивний анамнез	14 (18,9)	8 (18,6)	3 (18,8)	3 (20,0)
Обтяжений сімейний анамнез	7 (9,4)	4 (9,3)	2 (12,5)	1 (6,7)
BRCA 1/2 позитивний статус	5 (6,7)	3 (6,9)	1 (6,3)	1 (6,7)
Супутня ендокринна патологія	25 (33,7)	15 (34,9)	6 (37,5)	4 (26,7)
Супутня патологія грудних залоз	29 (39,2)	17 (39,5)	6 (37,5)	6 (40,0)
Супутня вторинна анемія	10 (13,5)	6 (13,9)	1 (6,3)	3 (20,0)

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародних класифікацій TNM 8-го видання (2017 р.) та FIGO (2015 р.). Стадіювання хворих на первинний рак яєчників представлено в таблиці 2.2. Серед обстежених хворих IA (PDS + АСТ) групи III стадія була діагностована у 38 хворих (з них IIIA – у 4 (9,3 %) хворих, IIIB – у 6 (14,0 %) хворих, IIIC – у 28 (65,1 %) хворих. IV стадія була діагностована у 5 хворих (з них IVA – у 1 (2,3 %) хворого, IVB – у 4 (9,3 %) хворих відповідно ($p > 0,05$).

Таблиця 2.2

Патогістологічна характеристика хворих на первинний рак яєчників

Критерій	Група хворих, n (%)			
	Разом, n=74	IA (PDS + АСТ), n=43	IB (NACT + IDS + АСТ), n=16	IB (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
III стадія (FIGO 2015)	65 (87,8)	38 (88,4)	14 (87,5)	13 (86,7)
IIIA стадія	7 (9,5)	4 (9,3)	2 (12,5)	1 (6,7)
IIIB стадія	9 (12,2)	6 (14,0)	1 (6,3)	2 (13,3)
IIIC стадія	49 (66,2)	28 (65,1)	11 (68,8)	10 (66,7)
IV стадія (FIGO 2015)	9 (12,2)	5 (11,6)	2 (12,5)	2 (13,3)
IVA стадія	2 (2,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (6,7)
IVB стадія	7 (9,5)	4 (9,3)	2 (12,5)	1 (6,7)
Ступінь злоякісності видалених пухлин: low grade	51 (68,9)	30 (69,8)	11 (68,8)	10 (66,7)
High grade	23 (31,1)	13 (30,2)	5 (31,2)	5 (33,3)

Серед обстежених хворих ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) групи ІІІ стадія була діагностована у 14 хворих (з них ІІІА – у 2 (12,5 %) хворих, ІІІВ – у 1 (6,3 %) хворого, ІІІС – у 11 (68,8 %) хворих відповідно. ІV стадія була діагностована у 2 (у всіх – ІVВ стадія (12,5 %) хворих.

Серед обстежених хворих ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групи ІІІ стадія була діагностована у 13 (з них ІІІА – у 1 (6,7 %) хворих, ІІІВ – у 2 (13,3 %) хворих, ІІІС – у 10 (66,7 %) хворих відповідно ($p > 0,05$). ІV стадія була діагностована у 2 (з них ІVА – 1 (6,7 %), ІVВ – 1 (6,7 %) хворих.

У більшості пацієнток із первинним раком яєчників у всіх трьох групах була визначена ІІІС стадія (49 хворих (66,2 %). При гістологічному дослідженні видалених пухлин був визначений низький ступінь злоякісності (low grade) у 51 (68,9 %) хворих з вперше встановленим раком яєчників (в ІА (PDS + АСТ) групі – у 30 (69,8 %) хворих, в ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) групі – у 11 (68,8 %) хворих, в ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групі – у 10 (66,7 %) хворих.

Високий ступінь злоякісності (high grade) був визначений у 23 (31,1 %) хворих з вперше встановленим раком яєчників (в ІА (PDS + АСТ) групі – у 13 (30,2 %) хворих, в ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) групі – у 5 (31,2 %) хворих, в ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групі – у 5 (33,3 %) хворих.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцити, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. Характеристика розповсюдженості процесу у хворих на первинний РЯ наведена в таблиці 2.3.

Характеристика поширеності процесу у хворих на первинний рак яєчників

Критерій	Група хворих, n (%)			
	Разом, n=74	IA (PDS + ACT), n=43	IB (NACT + IDS + ACT), n=16	IB (PDS + HIPEC + ACT), n=15
Наявність асцити	44 (59,5)	26 (60,5)	9 (56,3)	9 (60,0)
Ураження очеревини	68 (91,8)	39 (90,7)	15 (93,8)	14 (93,3)
Ураження великого чепця	54 (72,9)	32 (74,4)	10 (62,5)	12 (80,0)
Ураження лімфатичних вузлів	5 (6,8)	3 (6,9)	1 (6,3)	1 (6,7)
Наявність віддалених метастазів	7 (9,5)	3 (6,9)	2 (12,5)	2 (13,3)
Ураження органів травної системи	21 (28,4)	11 (22,6)	6 (37,5)	4 (26,7)
Ураження органів сечовидільної системи	12 (16,2)	6 (13,9)	2 (12,5)	4 (26,7)
Інвазія в магістральні судини	9 (12,2)	2 (4,7)	6 (37,5)	1 (6,7)

Розглянуто результати лікування 117 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною (перитонеальний канцероматоз з наявністю або без інших інтраабдомінальних метастазів). Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на три групи:

– ІА група – 68 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, яким виконувалась на першому етапі неоад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, другим етапом виконувалось циторедуктивне оперативне втручання, на третьому етапі – ад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, FOLFIRI або FOLFOXIRI через 3–4 тижні після оперативного втручання – NACT + CRS + ACT;

– ІІБ група – 40 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, у яких першим етапом було виконано циторедуктивне оперативне втручання у зв'язку з клінікою суб/декомпенсованої кишкової непрохідності або наявними кишковими кровотечами, другим етапом – ад'ювантна хіміотерапія за схемою FOLFOX, FOLFIRI або FOLFOXIRI через 3 - 4 тижні після оперативного втручання – CRS + АСТ;

– ІІБ група – 9 пацієнтів з синхронним метастатичним колоректальним раком, яким виконувалась на першому етапі NACT за схемою FOLFOX, другим етапом виконувалось CRS у комбінації з HIPEC, на третьому етапі – АСТ за схемою FOLFOX або FOLFOXIRI через 3–4 тижні після оперативного втручання – NACT + CRS + HIPEC + АСТ.

Середній вік хворих в ІА (NACT + CRS + АСТ) групі склав $(53,2 \pm 14,1)$ роки, в ІІБ (CRS + АСТ) групі – $(57,3 \pm 10,5)$ років, в ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групі – $(52,7 \pm 11,5)$ років.

До ІА (NACT + CRS + АСТ) групи увійшли 37 жінок та 31 чоловік, до ІІБ (CRS + АСТ) групи – 18 жінок та 22 чоловіки, до ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) – 5 жінок та 4 чоловіки. Розглядався аліментарний статус, обтяженість сімейного анамнезу, наявність супутньої патології та вторинної анемії. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

Рак ободової кишки був діагностований у 88 (75,2 %) пацієнтів (у 52 (75,4 %) пацієнтів ІА (NACT + CRS + АСТ) групи, у 29 (72,5 %) пацієнтів ІІБ (CRS + АСТ) групи та у 7 (77,8 %) пацієнтів ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). Рак прямої кишки був діагностований у 29 (24,8 %) пацієнтів (у 16 (23,5 %) пацієнтів ІА (NACT + CRS + АСТ) групи, у 11 (27,5 %) пацієнтів ІІБ (CRS + АСТ) групи та у 2 (22,2 %) пацієнтів ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$).

Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародної класифікації TNM 8-го видання (2017 р.) (результати наведені в таблиці 2.4). Усім пацієнтам було діагностовано IV стадію. При оцінці за категорією Т (tumor) pT₂ було діагностовано у 14 (11,9 %) пацієнтів (у 9 (13,2 %) пацієнтів ІА (NACT + CRS + АСТ) групи та у 5 (12,5 %) пацієнтів ІІБ (CRS + АСТ)

групи ($p > 0,05$). pT_3 було діагностовано у 48 (41,0 %) пацієнтів (у 28 (41,2 %) пацієнтів ІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 16 (40,0 %) пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 4 (44,4 %) пацієнтів ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). pT_4 було діагностовано у 56 (47,9 %) пацієнтів (у 31 (45,5 %) пацієнтів ІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 19 (47,5 %) пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 5 (55,6 %) пацієнтів ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи.

Таблиця 2.4

Патогістологічна характеристика хворих на колоректальний рак

Критерій	Група хворих, n (%)			
	Разом, n=117	ІА (НАСТ+ CRS + АСТ), n=68	ІБ (CRS + АСТ), n=40	ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ), n=9
pT_2	14 (11,9)	9 (13,2)	5 (12,5)	0
pT_3	48 (41,0)	28 (41,2)	16 (40,0)	4 (44,4)
pT_4	56 (47,9)	31 (45,5)	19 (47,5)	5 (55,6)
pN_0	22 (18,8)	14 (20,2)	7 (17,5)	2 (22,2)
pN_1	54 (46,2)	32 (46,4)	17 (42,5)	5 (55,6)
pN_2	40 (34,2)	22 (32,4)	15 (37,5)	3 (33,3)
Рак прямої кишки	29 (24,8)	16 (23,5)	11 (27,5)	2 (22,2)
Рак ободової кишки	88 (75,2)	52 (75,4)	29 (72,5)	7 (77,8)
Ступінь злоякісності видалених пухлин: low grade ($G_1 - G_2$)	77 (65,8)	46 (67,6)	25 (62,5)	6 (66,7)
High grade (G_3)	40 (34,2)	22 (32,4)	15 (37,5)	3 (33,3)

При оцінці за категорією N (nodus) pN_0 було діагностовано у 22 (18,8 %) пацієнтів (у 14 (20,2 %) пацієнтів ІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 7 (17,5 %) пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 2 (22,2 %) пацієнтів ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). pN_1 було діагностовано у 54 (46,2 %) пацієнтів (у 32 пацієнтів (46,4 %) ІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 17 (42,5 %) пацієнтів

ІІБ (CRS + АСТ) групи та у 5 (55,6 %) пацієнтів ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). pN_2 було діагностовано у 40 (34,2 %) пацієнтів (у 22 (32,4 %) пацієнтів ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 15 (37,5 %) пацієнтів ІІБ (CRS + АСТ) групи та у 3 (33,3 %) пацієнтів ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи. При оцінці за категорією М (metastasis) pM_1 за даними патогістологічного дослідження було діагностовано у всіх пацієнтів.

За даними патогістологічного дослідження аденокарциному ободової або прямої кишки низького ступеня злоякісності (low grade) ($G_1 - G_2$ за попередньою класифікацією) було діагностовано у 77 (65,8 %) пацієнтів (у 46 (67,6 %) пацієнтів в ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) групі, у 25 (62,5 %) пацієнтів в ІІБ (CRS + АСТ) групі та у 6 (66,7 %) пацієнтів в ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групі. Аденокарциному ободової або прямої кишки високого ступеня злоякісності (high grade) (G_3) було діагностовано у 40 (34,2 %) пацієнтів (у 22 (32,4 %) пацієнтів в ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) групі, у 15 (37,5 %) пацієнтів в ІІБ (CRS + АСТ) групі та у 3 (33,3 %) пацієнтів в ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групі).

Розглянуто результати лікування 30 пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Залежно від вибраної тактики лікування пацієнти були розподілені на дві групи:

- ІІА група – 24 пацієнти з метастатичним раком шлунка, яким виконувалося на першому етапі 4 цикли неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю (регресія чи стабілізація пухлини); на другому етапі – циторедуктивне оперативне втручання в повному обсязі та ад'ювантна хіміотерапією за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тижні після оперативного втручання (НАСТ + CRS + АСТ);

- ІІБ група – 6 пацієнтів з метастатичним раком шлунка, яким виконувалося на першому етапі 4 цикли неoad'ювантної хіміотерапії за схемою FLOT з позитивною клінічною відповіддю; на другому етапі – циторедуктивне оперативне втручання в повному обсязі в комбінації з HIPEC та ад'ювантна хіміотерапія за схемою FLOT 4 курси через 3–4 тижні після оперативного втручання (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ).

Середній вік хворих з метастатичним раком шлунка склав $(55,6 \pm 9,7)$ років (в IIIA (NACT + CRS + АСТ) групі склав $(56,2 \pm 10,2)$ років, в IIIB (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групі – $(54,3 \pm 8,5)$ років. До IIIA (NACT + CRS + АСТ) групи увійшли 16 жінок та 7 чоловіків, до IIIB (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи 3 жінок та 3 чоловіки.

Розглядався аліментарний статус, обтяженість сімейного анамнезу, наявність супутньої патології та вторинної анемії. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$). Стадію пухлинного процесу визначали відповідно до Міжнародної класифікації TNM 8-го видання (2017 р.) (табл. 2.5). Усім пацієнтам було діагностовано IV стадію.

Таблиця 2.5

Патогістологічна характеристика хворих на рак шлунка

Критерій	Група хворих, n (%)		
	Разом, n=30	IIIA (NACT+ CRS + АСТ), n=24	IIIB (NACT + CRS + HIPEC + АСТ), n=6
pT ₂	16 (53,3)	13 (54,2)	3 (50,0)
pT ₃	9 (30,0)	7 (29,2)	2 (33,3)
pT ₄	5 (16,7)	4 (16,7)	1 (16,7)
pN ₀	6 (20,0)	5 (20,8)	1 (16,7)
pN ₁	14 (46,7)	11 (45,8)	3 (50,0)
pN ₂	8 (26,7)	7 (29,2)	1 (16,7)
pN ₃	2 (6,7)	1 (4,2)	1 (16,7)
Ступінь злоякісності видалених пухлин: low grade (G ₁ – G ₂)	28 (93,3)	23 (95,8)	5 (83,3)
High grade (G ₃)	2 (6,7)	1 (4,2)	1 (16,7)

При оцінці за категорією T (tumor) pT₂ було діагностовано у 16 (53,3 %) пацієнтів (у 13 (54,2 %) пацієнтів IIIA групи (NACT + CRS + АСТ) групи та у 3 (50,0 %) пацієнтів IIIB (NACT + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p > 0,05$). pT₃ було діагностовано у 9 (30,0 %) пацієнтів (у 7 (29,2 %) пацієнтів IIIA (NACT +

CRS + ACT) групи та у 2 (33,3 %) пацієнтів ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи ($p > 0,05$). pT_4 було діагностовано у 5 (16,7 %) пацієнтів (у 4 (16,7 %) пацієнтів ІІА (NACT + CRS + ACT) групи та 1 (16,7 %) пацієнта ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи).

При оцінці за категорією N (nodus) pN_0 було діагностовано у 6 (20,0 %) пацієнтів (у 5 (20,8 %) пацієнтів ІІА (NACT + CRS + ACT) групи та у 1 (16,7 %) пацієнта ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи ($p > 0,05$). pN_1 було діагностовано у 14 (46,7 %) пацієнтів (у 11 (45,8 %) пацієнтів ІІА (NACT + CRS + ACT) групи та у 3 (50,0 %) пацієнтів ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи ($p > 0,05$). pN_2 було діагностовано у 8 (26,7 %) пацієнтів (у 7 (29,2 %) пацієнтів ІІА (NACT + CRS + ACT) групи та у 1 (16,7 %) пацієнта ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи ($p > 0,05$). pN_3 було діагностовано у 2 (6,7 %) пацієнтів (у 1 (4,2 %) пацієнта ІІА (NACT + CRS + ACT) групи та у 1 (16,7 %) пацієнта ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групи. При оцінці за категорією M (metastasis) pM_1 за даними патогістологічного дослідження було діагностовано у всіх пацієнтів. За даними патогістологічного дослідження аденокарциному шлунка низького ступеня злоякісності (low grade) ($G_1 - G_2$ за попередньою класифікацією) було діагностовано у 28 (93,3 %) пацієнтів (у 23 (95,8 %) пацієнтів в ІІА (NACT + CRS + ACT) групі та у 5 (83,3 %) пацієнтів в ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групі ($p > 0,05$). Аденокарциному шлунка високого ступеня злоякісності (high grade) (G_3) було діагностовано у 2 (6,7 %) пацієнтів (у 1 (4,2 %) пацієнта в ІІА (NACT + CRS + ACT) групі та 1 (16,7 %) пацієнта в ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) групі). При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність асцити, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів (ЛВ), наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

2.2. Загальна характеристика методів обстеження

Клініко-анамнестичне, лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося згідно з наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р.

Та рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology та European Society of Gynaecological Oncology відповідно до наказу МОЗ № 1422 від 29.12.2016 р.

Згідно зі стандартами діагностики та лікування, на усіх етапах дослідження (на доопераційному етапі з метою визначення поширеності процесу, діагностики ускладнень, пов'язаних з проведенням спеціального лікування, для оцінки ефекту проведеної АСТ, з метою виявлення рецидивів та прогресії процесу) серед хворих, використовувались наступні методи діагностики:

- фізикальне обстеження, у т.ч. гінекологічне ректовагінальне дослідження, пальпація грудних залоз;
- лабораторне дослідження крові (загальний аналіз з формулою, біохімічні аналізи, коагулограма, вірус імунодефіциту людини, вірусні гепатити – при узгодженні з пацієнтом) та сечі;
- електрокардіографія;
- ультразвукове дослідження органів малого таза і черевної порожнини, заочеревинного простору, групи периферичних лімфовузлів;
- онкомаркери СА-125, HE-4, індекс ROMA, СА 19-9, СЕА;
- цитологічний аналіз мазків з поверхні шийки матки та цервікального каналу;
- мамографія;
- фіброгастродуоденоскопія та фіброколоноскопія;
- екскреторна урографія;
- СТ з внутрішньовенним контрастуванням або DWI/MRI органів малого таза та черевної порожнини, в окремих випадках позитронна-емісійна комп'ютерна томографія;
- рентгенографія або СТ органів грудної порожнини з внутрішньовенним (в/в) контрастуванням;
- консультація хірурга-онколога та/або гінеколога-онколога та/або уролога-онколога, хіміотерапевта, радіолога;
- анестезіолога, терапевта, уролога та інших фахівців за показаннями.

При доопераційному та інтраопераційному стадіюванні для характеристики розповсюдженості пухлинного процесу визначали наявність

асцит, ураження очеревини та великого чепця, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та інвазії в магістральні судини, ураження органів травної та сечовидільної систем. За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$).

Оцінка якості життя хворих. Оцінювання якості життя хворих проводилось на усіх етапах лікування за допомогою міжнародних шкал Short Form-36 (SF36) та European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3, а також специфічного для рака яєчників додатка Ovarian Cancer Module (QLQ-OV28) (рис. 2.1).

SF36 – неспецифічний опитувальник, що відображає добробут і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я. Анкета SF-36 складається з восьми шкал, які дають висновок по двох параметрах: фізичному та психологічному компонентам здоров'я (рис. 2.2). Фізичне здоров'я SF-36 складається з чотирьох шкал: фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю та загальне самопочуття. Психологічний компонент здоров'я SF-36 складається з соціального функціонування; рольового функціонування, обумовленого емоційним станом; життєвої активності та психічного здоров'я. SF-36 використовується в оцінці стану пацієнток з різними захворюваннями.

EORTC QLQ C-30 3 версія – специфічний опитувальник, призначений для пацієнтів з онкологічними захворюваннями (рис. 2.3). Дана анкета складається з 30 тверджень, а саме функціональних шкал (фізична функція, рольова функція, емоційна функція, когнітивна функція, соціальна функція), симптоматичних шкал (наявність слабкості, нудоти / блювання, болю), шкал, що складаються з одного питання (наявність задишки, безсоння, зниження апетиту, запору, діареї, фінансових труднощів) і шкали, що вимірює якість життя / загальне здоров'я.



EORTC QLQ - OV28

Іноді хворі повідомляють, що мають нижчеперелічені симптоми або труднощі. Будь ласка, укажіть, у якій мірі вас турбували ці симптоми або труднощі протягом останнього тижня.

Протягом минулого тижня:	Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
31. Чи відчували Ви біль у животі?	1	2	3	4
32. Чи мали Ви відчуття здутості в животі або шлунку?	1	2	3	4
33. Чи бувало у Вас таке, що одяга здавалася занадто тісною?	1	2	3	4
34. Чи відчували Ви зміни в ритмі випорожнення кишківника внаслідок Вашого захворювання чи лікування?	1	2	3	4
35. Чи турбували Вас гази у шлунково-кишковому тракті (здуття живота, підвищене газоутворення)?	1	2	3	4
36. Чи виникало у Вас відчуття наповненості шлунка занадто швидко після початку їди?	1	2	3	4
37. Чи були у Вас розлад шлунка або печія?	1	2	3	4
38. Чи випадало у Вас волосся?	1	2	3	4
39. Дайте відповідь на це запитання, тільки якщо у Вас випадало волосся: Чи були Ви засмучені випадінням волосся?	1	2	3	4
40. Чи відчували Ви смак їжі та напоїв інакше, не так як звичай?	1	2	3	4
41. Чи відчували Ви поколювання в кистях рук або стопах?	1	2	3	4
42. Чи відмічали Ви печугливість у пальцях рук і ніг?	1	2	3	4
43. Чи відчували Ви слабкість у руках або ногах?	1	2	3	4
44. Чи відчували Ви біль в м'язах або суглобах?	1	2	3	4
45. Чи були у Вас проблеми зі слухом?	1	2	3	4
46. Чи було у Вас часте сечовипускання?	1	2	3	4
47. Чи були у Вас проблеми зі шкірою (наприклад, свербіж, сухість)?	1	2	3	4
48. Чи мали Ви приливи жару?	1	2	3	4
49. Чи відмічали Ви нічну пітливість?	1	2	3	4

Будь ласка, перейдіть до наступної сторінки.

Протягом минулого тижня:

	Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
50. Чи почувалися Ви фізично менш привабливою внаслідок Вашого захворювання чи лікування?	1	2	3	4
51. Чи були Ви незадоволені своїм тілом?	1	2	3	4
52. Наскільки важчим стало Ваше життя через цю хворобу?	1	2	3	4
53. Наскільки важчим стало Ваше життя через Ваше лікування?	1	2	3	4
54. Чи хвилювалися Ви за Ваш майбутній стан здоров'я?	1	2	3	4

Протягом останніх 4 тижнів:

	Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
55. Наскільки Вас цікавив секс?	1	2	3	4
56. Наскільки Ви були сексуально активною?	1	2	3	4

Дайте відповідь на ці два запитання, тільки якщо Ви були сексуально активні:

57. У якій мірі секс давав Вам насолоду?	1	2	3	4
58. Чи було у Вас таке, що піхва залишалася сухою під час заняття сексом?	1	2	3	4

Рис. 2.1. Анкета оцінки якості життя EORTC QLQ-OV28

SF-36. Анкета оцінки якості життя

Цей опитувальник містить питання, що стосуються Ваших поглядів на власне здоров'я. Представлена Вами інформація допоможе простежити як Ви почуваетесь, і на скільки добре справляєтесь зі своїми звичайними навантаженнями. Дайте відповідь на кожне питання, відмічаючи обрану Вами відповідь, як це вказано. Якщо Ви не впевнені в тому, як відповісти на питання, будь ласка, виберіть таку відповідь, яка найточніше відображає вашу думку.

1. В цілому як би Ви оцінили стан Вашого здоров'я (обведіть одну цифру).
Відмінне – 1 Добре – 3 Погане – 5
Дуже добре – 2 Посереднє – 4

2. Як би Ви в цілому оцінили своє здоров'я *зараз* порівняно з тим, що було рік тому (обведіть одну цифру).
Значно краще, ніж рік тому – 1 Приблизно так само, як рік тому – 3 Набагато гірше, ніж рік тому – 5
Дещо краще, ніж рік тому – 2 Дещо гірше, ніж рік тому – 4

3. Наступні питання стосуються фізичних навантажень, з якими Ви, можливо, стикаєтесь протягом свого звичайного дня. Чи обмежує Вас стан Вашого здоров'я в теперішній час, у виконанні перерахованих нижче фізичних навантажень? Якщо так, то в якому ступені? (обведіть одну цифру в кожному рядку).

Питання	Так, значно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
А. Важкі фізичні навантаження, такі як біг, підняття тяжкості, заняття силовими видами спорту	1	2	3
Б. Помірні фізичні навантаження, такі як пересунути стіл, попрацювати з пиломосом, збирати гриби або ягоди	1	2	3
В. Підняти або нести сумку з продуктами	1	2	3
Г. Піднятися пішки по сходах на декілька прольотів	1	2	3
Д. Піднятися пішки по сходах на один проліт	1	2	3
Е. Нахилитися, встати на коліна, сісти навпочіпки	1	2	3
Ж. Пройти відстань більше одного кілометра	1	2	3
З. Пройти відстань в декілька кварталів		2	3
І. Пройти відстань в один квартал	1	2	3
К. Самостійно вимитися, одягнутися	1	2	3

4. Чи бувало за останніх 4 тижні, що Ваш фізичний стан затруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, унаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку)

Питання	Так	Ні
А. Довелось скоротити кількість часу, що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б. Виконати <i>менше</i> , ніж Ви хотіли	1	2
В. Ви були обмежені у виконанні якого-небудь певного виду робіт або іншої діяльності	1	2
Г. Були труднощі при виконанні своєї роботи або інших справ (наприклад, вони потребували додаткових зусиль)	1	2

5. Чи бувало за останніх 4 тижні, що Ваш емоційний стан викликав затруднення у Вашій роботі або іншій звичайній повсякденній діяльності, унаслідок чого (обведіть одну цифру в кожному рядку):

Питання	Так	Немає
А. Довелось скоротити <i>кількість часу</i> , що витрачається на роботу або інші справи	1	2
Б. Виконали <i>менше</i> , ніж хотіли	1	2
В. Виконували свою роботу або інші справи не так старанно, як завжди		2

6. Наскільки Ваш фізичний і емоційний стан протягом останніх 4 тижнів заважав Вам проводити час з сім'єю, друзями, сусідами або в колективі? (обведіть одну цифру)?
Зовсім не заважає – 1 Помірно – 3 Дуже сильно – 5
Небагато – 2 Сильно – 4

7. Наскільки сильний фізичний біль Ви відчували за останніх 4 тижні (обведіть одну цифру).
Зовсім не відчував(ла) – 1 Слабкий – 3 Сильний – 5
Дуже слабкий – 2 Помірний – 4 Дуже сильний – 6

8. У якому ступені біль протягом останніх 4 тижнів заважав Вам займатися Вашою нормальною роботою (включаючи роботу вдома або поза його межами) (обведіть одну цифру)?
Зовсім не заважав – 1 Помірно – 3 Дуже сильно – 5
Небагато – 2 Сильно – 4

9. Наступні питання стосуються того, як Ви себе почували та яким був Ваш настрій протягом останніх 4 тижнів. Будь ласка, на кожне питання дайте одну відповідь, яка найбільш відповідає Вашим відчуттям (обведіть одну цифру):

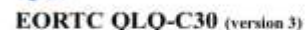
Питання	Весь час	Більш у частин у часу	Час-то	Ін-ді	Рід-ко	Жодного-го разу
А. Ви відчували себе бадьорим(ою)?	1	2	3	4	5	6
Б. Ви сильно нервували?	1	2	3	4	5	6
В. Ви відчували себе таким(ою) пригніченим(ою), що ніщо не могло Вас підбадьорити?	1	2	3	4	5	6
Г. Ви відчували себе спокійним(ою) і утихомиренным(ою)?	1	2	3	4	5	6
Д. Ви відчували себе повним(ою) сил і енергії?	1	2	3	4	5	6
Е. Ви відчували себе «занепалим духом» і сумним(ою)?	1	2	3	4		6
Ж. Ви відчували себе виснаженим(ою)?	1	2	3	4	5	6
З. Ви відчували себе щасливим(ою)?	1	2	3	4	5	6
І. Ви відчували себе втомленим(ою)?	1	2	3	4	5	6

10. Як часто за останніх 4 тижні Ваш фізичний або емоційний стан заважав Вам активно спілкуватися з людьми (відвідувати друзів, родичів і т. ін.) (обведіть одну цифру)?
Весь час – 1 Іноді – 3 Жодного разу – 5
Більшу частину часу – 2 Рідко – 4

11. Наскільки правильним або неправильним видається щодо Вас кожне з нижче означених тверджень (обведіть одну цифру в кожному рядку)?

Питання	Та-к	В основ-ному прави-льно	Не знаю	В основ-ному непра-вильно	Ні
А. Мені здається, що я більше схильний до хвороби, ніж інші	1	2	3	4	5
Б. Моє здоров'я не гірше, ніж у більшості моїх знайомих	1	2	3	4	5
В. Я чекаю, що моє здоров'я погіршає	1	2	3	4	5
Г. У мене відмінне здоров'я	1	2	3	4	5

Рис. 2.2. Анкета оцінки якості життя SF-36



Сьогоднішня дата (День, Місяць, Рік):

	Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
1. Чи важко Вам виконувати напружену фізичну роботу, наприклад, нести важку торбу чи валізу?	1	2	3	4
2. Чи важкі для Вас <u>довгі</u> прогулянки пішки?	1	2	3	4
3. Чи важкі для Вас <u>короткі</u> прогулянки на дворі?	1	2	3	4
4. Чи доводиться Вам залишатися в ліжку або кріслі протягом дня?	1	2	3	4
5. Чи потребуєте Ви допомоги під час їси, одягання, миття чи користування туалетом?	1	2	3	4

Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
-----------	-------	---------------	------

6.	Чи були Ви обмежені у виконанні своєї роботи або інших повсякденних справ?	1	2	3	4
7.	Чи були Ви обмежені у зайняттях своїми хобі чи іншими видами дозвілля?	1	2	3	4
8.	Чи була у Вас задишка?	1	2	3	4
9.	Чи бували у Вас болі?	1	2	3	4
10.	Чи потребували Ви відпочинку?	1	2	3	4
11.	Чи бували у Вас проблеми зі сном?	1	2	3	4
12.	Чи відчували Ви слабкість?	1	2	3	4
13.	Чи бракувало Вам апетиту?	1	2	3	4
14.	Чи відчували Ви нудоту?	1	2	3	4
15.	Чи бувала у Вас блювота?	1	2	3	4
16.	Чи бували у Вас запори?	1	2	3	4

Зовсім ні	Трохи	Значною мірою	Дуже
-----------	-------	------------------	------

17.	Чи була у Вас діарія?	1	2	3	4
18.	Чи були Ви стомленими?	1	2	3	4
19.	Чи завдавав Вам біль займатися повсякденними справами?	1	2	3	4
20.	Чи було Вам важко зосередитися на таких речах, як читання газети або перегляд телепередач?	1	2	3	4
21.	Чи відчували Ви себе напружено?	1	2	3	4
22.	Чи тривожились Ви?	1	2	3	4
23.	Чи відчували Ви роздратування?	1	2	3	4
24.	Чи відчували Ви себе пригніченим (-ою)?	1	2	3	4
25.	Чи було Вам важко запам'ятовувати речі?	1	2	3	4
26.	Чи Ваш фізичний стан або лікування завдавали Вашому родинному життю?	1	2	3	4
27.	Чи Ваш фізичний стан або лікування завдавали Вашому спілкуванню з людьми?	1	2	3	4
28.	Чи Ваш фізичний стан або лікування спричинили фінансові труднощі?	1	2	3	4

29. Як би Ви оцінили свій загальний стан здоров'я протягом минулого тижня?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Відміню

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Відмінно

Рис. 2.3. Анкета оцінки якості життя EORTC QLQ C-30 3 версія

Анкета EORTC QLQ-OV28 розроблена для використання разом зі стандартним неспецифічним опитувальником (EORTC QLQ-C30) у пацієнток з епітеліальним раком яєчників.

У якості критеріїв оцінки ефективності проведеного лікування використовувались показники загальної виживаності (OS), виживаності без прогресії (PFS) за допомогою кривих Каплан-Майєра. У дослідженні OS визначалась, як час від початку лікування до смерті пацієнтки від основного захворювання.

Морфологічний метод дослідження операційного матеріалу та оцінка ступеня злоякісності пухлин. Фрагменти матеріалу фіксували в 10 % нейтральному формаліні рН 7.0 протягом 24 год при температурі 37°C. Далі проводили протокольну дегідратацію (патентованим розчином JFC) в мікрохвильовій камері, парафінізацію шматочків у вакуумній камері поліфункціонального гістопроектора Гістос 5 (Майлстоун, Італія) відповідно до інструкцій CLSI GP28-A [ISBN 1-56238-563-1] Інституту клінічних та лабораторних стандартів, USA. Заливали в блоки (гістовакс, Leica). Зрізи товщиною 3–5 мкм виконували на роторному мікротомі Leica одноразовими ножами Leica та фарбували за стандартною методикою гематоксиліном-еозином (готовими розчинами гематоксиліном Майєра і еозину виробництва БіоОптіка, Італія). Зрізи покривали БіоМаунтом (БіоОптіка, Італія), покривним склом. Вивчалися гістологічні препарати на мікроскопі Leica DM750 з фото-відеовиходом, камерою (5М пікселів).

2.3. Методика HIPEC

Процедуру HIPEC виконували за допомогою системи RanD Performer HT, створеної для інтраперитонеальної та інтраплевральної гіпертермічної перфузії, і 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 проводили контроль швидкості потоку перфузійного розчину, обсягу перфузії (контроль рідинного балансу пацієнта) та 6-канальний контроль тиску перфузійного розчину в системі. Система Performer HT надає можливість тимчасово зупинити циркуляцію перфузійного розчину усередині порожнини, при збереженні параметрів перфузії (температури тощо). Також за допомогою апарата, дані пацієнток і параметрів процедури зберігались на зовнішньому пристрої через вбудований USB-порт (рис. 2.4).

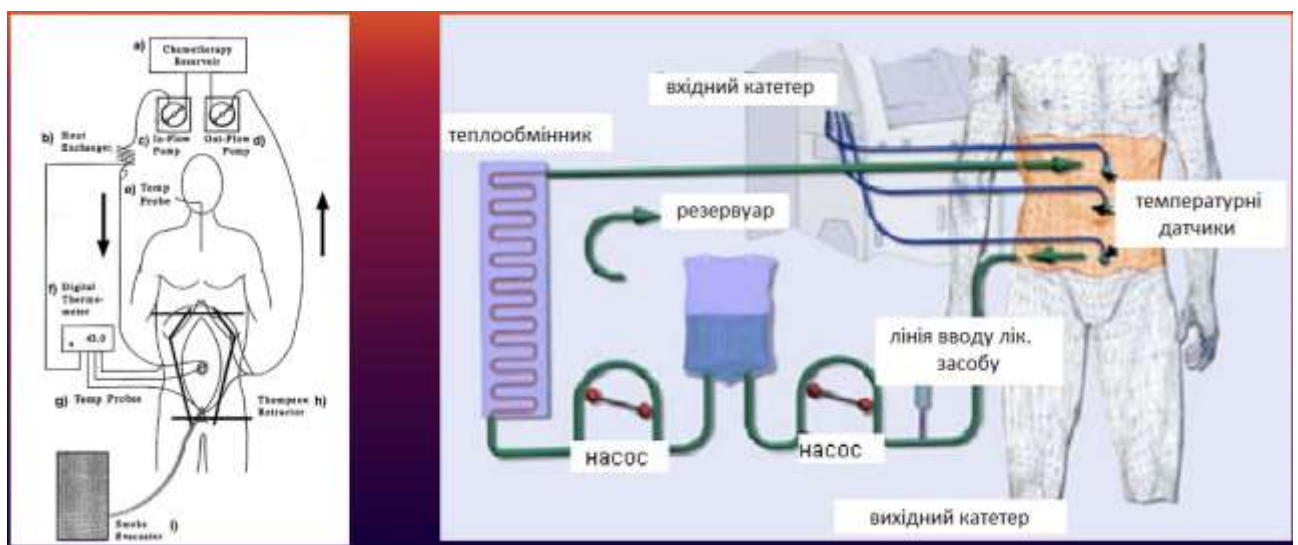


Рис. 2.4. Схема доставки та евакуації підігрітого перфузата з хіміотерапевтичними препаратами в черевній порожнині (RanD Biotech, Medolla, Italy)

На даний момент не існує уніфікованих режимів або консенсусу щодо температури, дозування препаратів та оптимального часу перфузії при НІРЕС. Запропонована методика проведення процедури була однаковою для всіх пацієнток, які отримували НІРЕС. Схема, дозування та режим виконання процедури були розроблені, опираючись на результати дослідження Gonzalez B. et al., Moldovan B. et al., Deraco M. et al. [цит. за 83, 203, 303]. Перфузію перитонеальної порожнини розчином, що містив хіміопрепарати, здійснювали за температури 41 °C з метою зменшення післяопераційних ускладнень, пов'язаних з гіпертермією (неспроможності анастомозів,

перфорації кишки або утворення шлунково-кишкової нориці). Для зменшення нефротоксичного ефекту хіміотерапевтичних препаратів вводили тіосульфат натрію на початку перфузії у вигляді внутрішньовенного болюса ($7,5 \text{ г/м}^2$) з подальшою безперервною інфузією (25 г/м^2) протягом 12 год.

Загальна тривалість процедури HIPEC – 120 хв, включаючи період перфузії протягом 90 хв. Середня швидкість потоку складала 800–900 мл/хв. Циркуляція хіміопрепарату забезпечувалась за допомогою двох pomp (насосів, які закачують і евакуюють рідину в черевній порожнині), температурного охолоджувача і стерильного закритого контуру.

Процедуру проводили за допомогою техніки «закритого живота» («closed abdomen»), яка полягає в тому, що черевну стінку пошарово зашивають перед початком HIPEC, а введення та евакуацію рідини проводили за допомогою 5 силіконових трубок, встановлених через окремі розрізи під час оперативного етапу. Після досягнення інтраабдомінальної температури 41°C цисплатин у дозі 50 мг/м^2 та доксирубіцин у дозі 15 мг/м^2 розчиняли в 4–6 л перфузата (об'єм перфузата залежав від ваги пацієнтки 60 мл/кг). Під час процедури проводили моніторинг внутрішньочеревної температури, температури тіла, центрального венозного тиску, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та обсягу отриманої сечі. Виділення сечі підтримували у кількості мінімально 1 мл/кг/год під час HIPEC та протягом 3 год після операції.

На завершальному етапі після перфузії гіпертермічним розчином хіміопрепаратів проводилось охолодження черевної порожнини. Після виконаного втручання усіх пацієнток переводили на одну добу у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

2.4. Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми STATISTICA 13.0 та за допомогою програми Microsoft® Excel® 2010.

Для змінних, що відображають різні ознаки, застосовували методи описової статистики. Для кількісних ознак розраховано середнє та стандартне

відхилення. Порівняння груп хворих за критеріями, представленими числовими змінними, проводили залежно від розподілу ознаки. При нормальному розподілі використовували t-критерій Стюдента, при неправильному розподілі незалежних ознак — тест Mann-Whitney для порівняння двох незалежних вибірок та тест Краскелла-Уолліса для трьох вибірок. Оцінка залежних параметричних ознак з неправильним розподілом проводили за допомогою критерію Вілкоксона. Для встановлення зв'язку між величинами, що представлені непараметричними показниками, використовувався критерій χ^2 , при невеликих вибірках — двобічний точний критерій Фішера. Для порівняння частот зустрічі ознак у незалежних групах використовували критерій χ^2 узгодженості Пірсона. Для оцінки періоду без прогресії та загальної виживаності хворих застосовували метод Каплана-Майєра. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (95 % рівень значущості). Для статистичного порівняння був використаний тест Log Rank і приватний випадок модифікації Peto & Peto тесту Gehan-Wilcoxon.

При статистичному аналізі нульових гіпотез достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$ або $p < 0,01$ (вказано в кожному конкретному випадку).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ОРГАНІВ МАЛОГО

ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

3.1. Доопераційна оцінка розповсюдженості пухлинного процесу для визначення можливості та доцільності використання оперативних втручань в циторедуктивному обсязі, системної та регіональної хіміотерапії при розповсюджених пухлинах черевної порожнини

Було розглянуто результати лікування 40 хворих з перитонеальним канцероматозом різної локалізації первинних пухлин. Для доопераційного визначення ступеня розповсюдженості канцероматозу очеревини та оцінки можливості виконання повної циторедукції пацієнтам проводилась СТ з внутрішньовенним контрастуванням та MRI/DWI в протоколі, що містив T_1 та T_2 , контрастно-підсилену T_1 та дифузно-зважені послідовності.

Усім пацієнтам проводили доопераційну та інтраопераційну оцінку розповсюдженості пухлинного процесу за індексом перитонеального канцероматозу (PCI) за Sugarbaker. Доопераційне стадіювання за PCI обома методами було виконано двома радіологами незалежно з урахуванням розбіжностей при статистичному аналізі для формування узагальнених значень і порівняна з інтраопераційною оцінкою.

Пацієнти були категоризовані залежно від значення інтраопераційного PCI на три вибірки ($PCI \leq 10$ (16 пацієнтів), $10 < PCI < 20$ (13 пацієнтів), $PCI \geq 20$ (11 пацієнтів), зумовлені різною складністю досягнення повної циторедукції при даних випадках розповсюдженості пухлинного процесу. Порівнювались абсолютні відхилення індексу перитонеального канцероматозу за даними СТ та MRI/DWI із значеннями PCI, які встановлювались інтраопераційно. Беручи до уваги можливості отримання на доопераційному стадіюванні як хибно занижених, так і хибно завищених показників, обчислювали різницю між значеннями вимірів за допомогою кожного з методів, зі значеннями інтраопераційної оцінки для кожного досліджуваного

без урахування знаку (рис. 3.1). Проводили ранжування різниці пар за їх абсолютними значеннями, в порядку зростання. Меншим абсолютним значенням різниці приписується менший ранг.

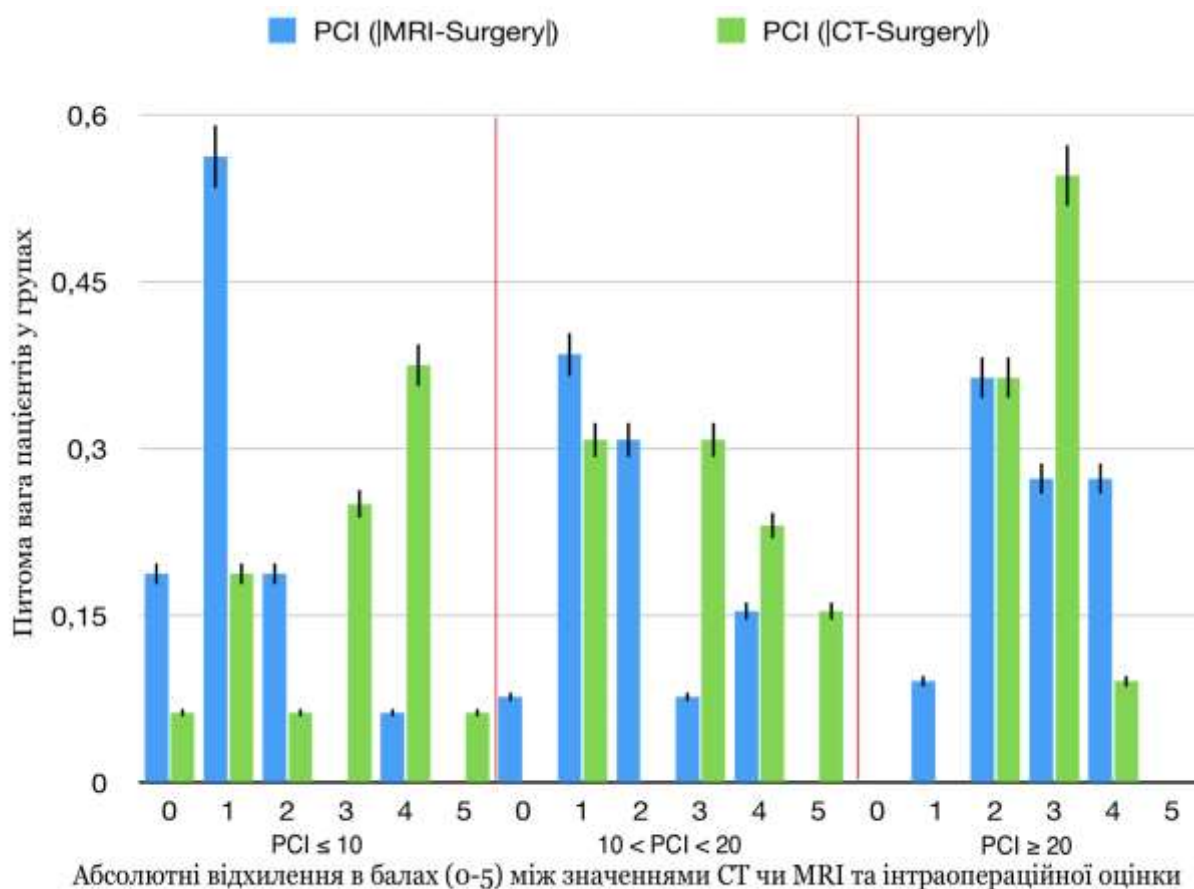


Рис. 3.1. Питома вага пацієнтів у групах $PCI \leq 10$ (16 пацієнтів), $10 < PCI < 20$ (13 пацієнтів) та $PCI \geq 20$ (11 пацієнтів), що мали абсолютну похибку між значеннями інтраскопічного дослідження та операційної оцінки від 0 до 5 балів

Розраховували суму рангів, які відповідають нетиповим різницям. Далі формулювали гіпотези:

– H_0 : Доопераційне PCI стадіювання за допомогою DWI/MRI має менші відхилення в будь-яку сторону від значень інтраопераційного стадіювання у порівнянні з СТ з внутрішньовенним контрастуванням;

– Н1: Доопераційне PCI стадіювання за допомогою DWI/MRI має більші відхилення в будь-яку сторону від значень інтраопераційного стадіювання у порівнянні з СТ з внутрішньовенним контрастуванням.

Після чого обчислювали Т-критерій Вілкоксона. Статистичний аналіз отриманих даних проводився за допомогою програми GNU PSPP версії 1.2.0 з використанням непараметричного Т-критерію Вілкоксона.

При порівнянні абсолютних відхилень індексу перитонеального канцероматозу за даними СТ та DWI/MRI із контрольними інтраопераційними значеннями у групі пацієнтів $PCI \leq 10$ отриманий результат емпіричного значення Т-критерію дорівнює 13. Згідно з таблицею критичних значень Т-критерію Вілкоксона для $n = 16$: $T_{кр.} = 23$ ($p \leq 0,01$), $T_{кр.} = 35$ ($p \leq 0,05$). Емпіричне значення Т потрапляє в зону значущості $Temp. < T_{кр.}$ (0,01). Приймається гіпотеза H_0 , отже для групи пацієнтів $PCI \leq 10$ доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці розповсюдженості перитонеального канцероматозу.

У групі пацієнтів $10 < PCI < 20$ отриманий результат емпіричного значення Т-критерію дорівнює 9,5. Згідно з таблицею критичних значень Т-критерію Вілкоксона для $n = 13$: $T_{кр.} = 12$ ($p \leq 0,01$), $T_{кр.} = 21$ ($p \leq 0,05$). Емпіричне значення Т потрапляє в зону значущості $Temp. < T_{кр.}$ (0,01). Приймається гіпотеза H_0 , отже для групи пацієнтів $10 < PCI < 20$ також доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці розповсюдженості перитонеального канцероматозу.

У групі пацієнтів $PCI \geq 20$ отриманий результат емпіричного значення Т-критерію дорівнює 25,5. Згідно з таблицею критичних значень Т-критерію Вілкоксона для $n = 11$: $T_{кр.} = 7$ ($p \leq 0,01$), $T_{кр.} = 13$ ($p \leq 0,05$). Емпіричне значення Т потрапляє в зону незначущості $Temp. > T_{кр.}$ (0,05). Гіпотеза H_0 спростовується, отже для групи пацієнтів $PCI \geq 20$ не доведена перевага DWI/MRI у доопераційній оцінці розповсюдженості перитонеального канцероматозу у порівнянні з СТ.

Також для пацієнтів групи $PCI \geq 20$ актуальне визначення етапності спеціального лікування, а саме встановлення можливості проведення

циторедуктивного оперативного втручання у повному обсязі або необхідності проведення неoad'ювантної хіміотерапії, як першого етапу лікування. Індекс перитонеального канцероматозу, як показник розповсюдженості пухлинного процесу черевної порожнини, відіграє важливу роль в аналізі можливості виконання повної циторедукції, адже виконання неоптимальних та субоптимальних циторедуктивних втручань значно погіршує загальну виживаність. Проведено кореляційний аналіз інтраопераційного значення індексу перитонеального канцероматозу з даними СТ та з даними DWI/MRI у групі $PCI \geq 20$.

При порівнянні значень PCI за даними DWI/MRI з інтраопераційною оцінкою отримано індекс кореляції 0,862 при $p < 0,05$, що свідчить про наявність істотного взаємозв'язку. При порівнянні значень PCI за даними СТ з інтраопераційною оцінкою отримано індекс кореляції 0,896 при $p < 0,05$, що свідчить про наявність істотного взаємозв'язку.

Отримані результати дозволяють рекомендувати DWI/MRI для доопераційної оцінки індексу перитонеального канцероматозу. Розглянувши результати, отримані за допомогою DWI/MRI, виявлена значна кількість переваг в порівнянні з СТ у групах $PCI \leq 10$ та $10 < PCI < 20$.

Діагностичні можливості DWI/MRI у порівнянні з СТ найкраще можна продемонструвати, розглянувши наступні клінічні випадки.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М., 48 років, pT3a pN0 cM0 high grade серозна карцинома яєчника pStIIa, стан після оперативного втручання в об'ємі: «Радикальна гістеректомія з білатеральною сальпінгоофоректомією, оментектомією», 6 курсів АСТ.

На контрольному СТ через 1 рік після завершення хіміотерапевтичного лікування визначалося підозріле на рецидив утворення зірчастої форми по очеревині сечового міхура діаметром до 20 мм (рис. 3.2).

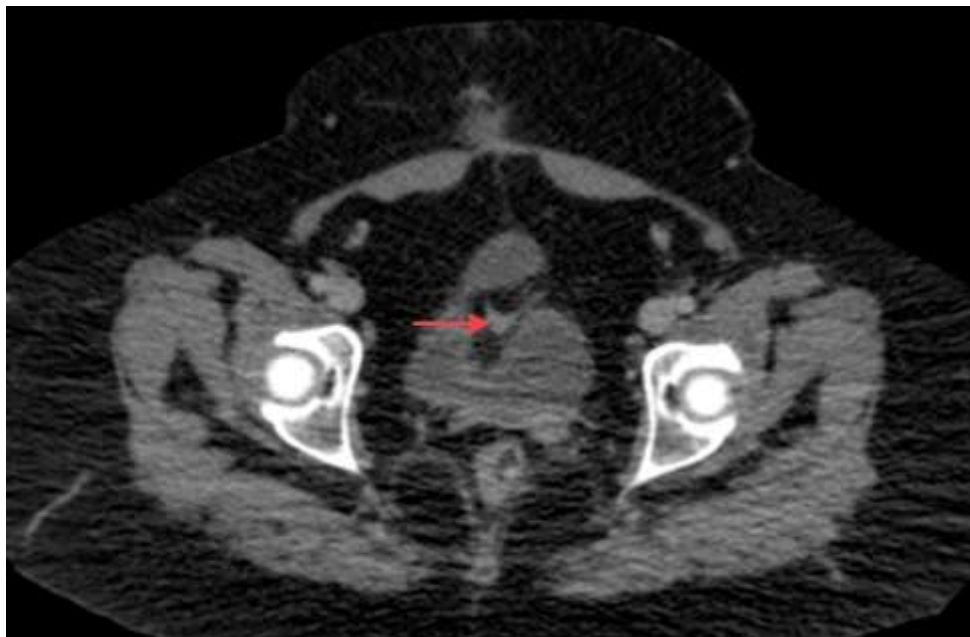


Рис. 3.2. СТ дослідження пацієнтки М., 48 років (Клінічний випадок 1). Червоною стрілкою позначено підозріле на рецидив зірчасте утворення по очеревині сечового міхура до 20 мм діаметром

При уточнювальному MRI/DWI дослідженні з дифузно-зваженою візуалізацією визначено утворення до 25 мм діаметром по очеревині сечового міхура з ознаками обмеження дифузії (рис. 3.3).

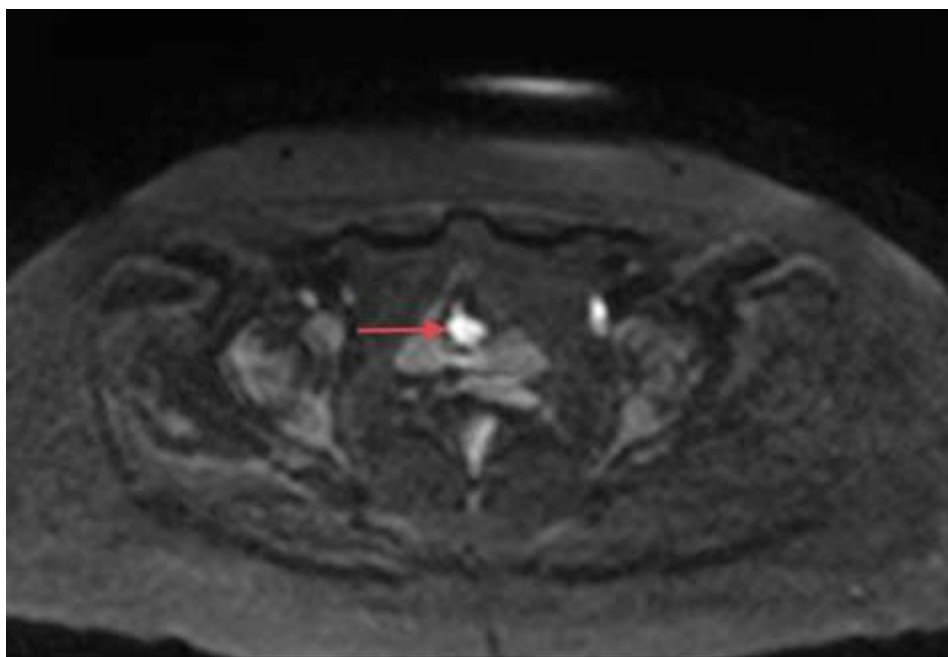


Рис. 3.3. DWI/MRI дослідження пацієнтки М., 48 років (Клінічний випадок 1). Червоною стрілкою позначено утворення діаметром до 25 мм по очеревині сечового міхура з ознаками обмеження дифузії

Прийнято рішення про проведення вторинного циторедуктивного оперативного втручання. Рецидив захворювання підтверджений гістологічно.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка К., 50 років, pT3b pN1 cM0 low grade серозна карцинома яєчника pStIIIB, стан після оперативного втручання в об'ємі: «Радикальна гістеректомія з білатеральною сальпінгоофоректомією, оментектомією», 6 курсів АСТ.

На контрольному СТ через 6 міс. після завершення хіміотерапевтичного лікування – без особливостей (рис. 3.4). Через наявність скарг на здуття живота пацієнтка прийняла рішення про додаткове проведення MRI дослідження з дифузно-зваженою візуалізацією. При аналізі MRI/DWI послідовності визначено множинні неправильної форми утворення 5–15 мм діаметром з ознаками обмеження дифузії (рис. 3.5). Прийнято рішення про проведення вторинного циторедуктивного оперативного втручання. Рецидив захворювання підтверджений гістологічно.

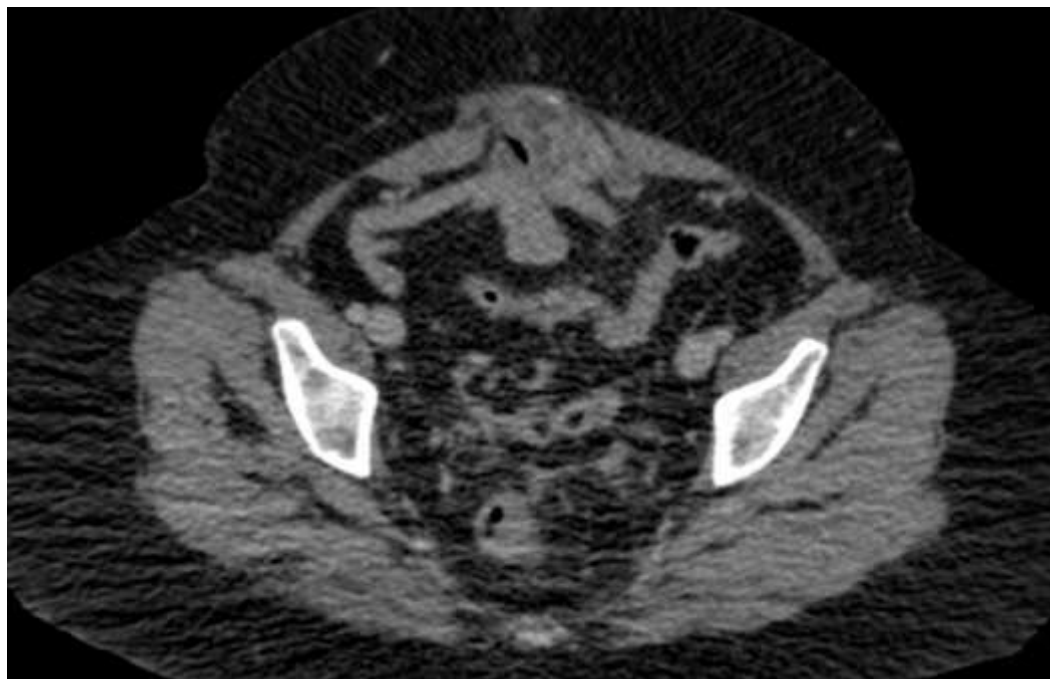


Рис. 3.4. СТ дослідження пацієнтки К., 50 років (Клінічний випадок 2).
Без особливостей

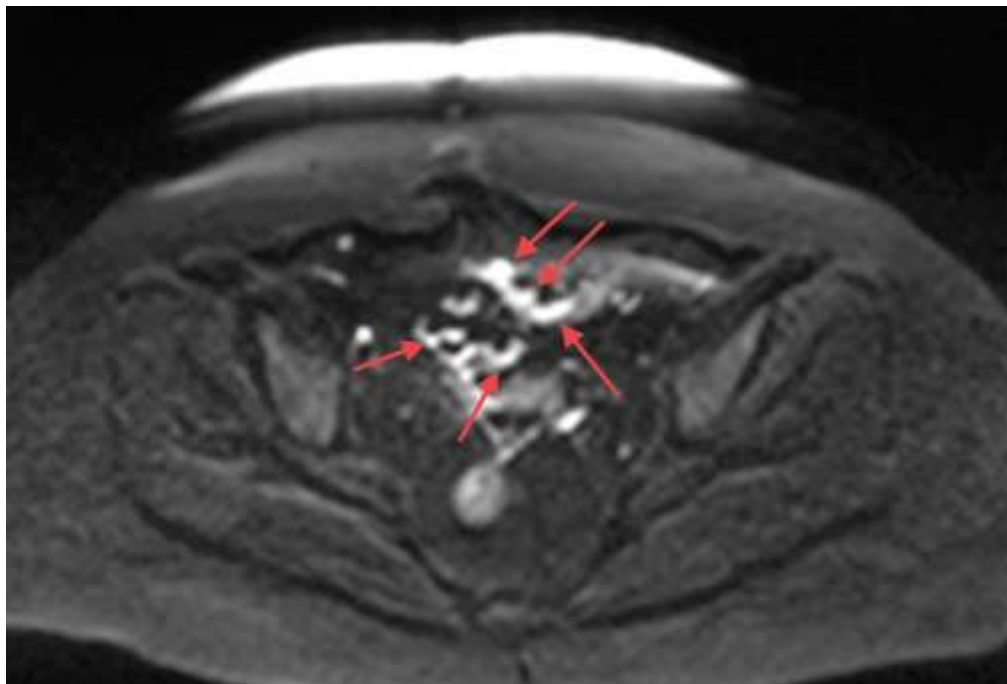


Рис. 3.5. DWI/MRI дослідження пацієнтки К., 50 років (Клінічний випадок 2). Червоними стрілками відмічені множинні неправильної форми утворення діаметром 5–15 мм з ознаками обмеження дифузії

Клінічний випадок 3

Пацієнтка Є., 32 роки, pT3a pN0 cM0 high grade серозна карцинома яєчника pStIIIA, стан після оперативного втручання в об'ємі: «Радикальна гістеректомія з білатеральною сальпінгоофоректомією, оментектомією», 5 курсів АСТ. Через 15 днів після отримання 5 курсу АСТ з'явилися скарги на тягнучі болі в епігастральній ділянці, рефрактерну субфебрильну температуру протягом 7 днів.

При MRI дослідженні з дифузно-зваженою візуалізацією (рис. 3.6) та T1 (рис. 3.7) визначена група локально розташованих округлої форми утворень 5–25 мм діаметром вздовж вісцеральної очеревини з ознаками обмеження дифузії. Прийнято рішення про проведення вторинного циторедуктивного оперативного втручання. На уточнювальному СТ з внутрішньовенним контрастуванням – без особливостей (рис. 3.8). Прийнято рішення про проведення вторинного циторедуктивного оперативного втручання. Рецидив захворювання підтверджений гістологічно.

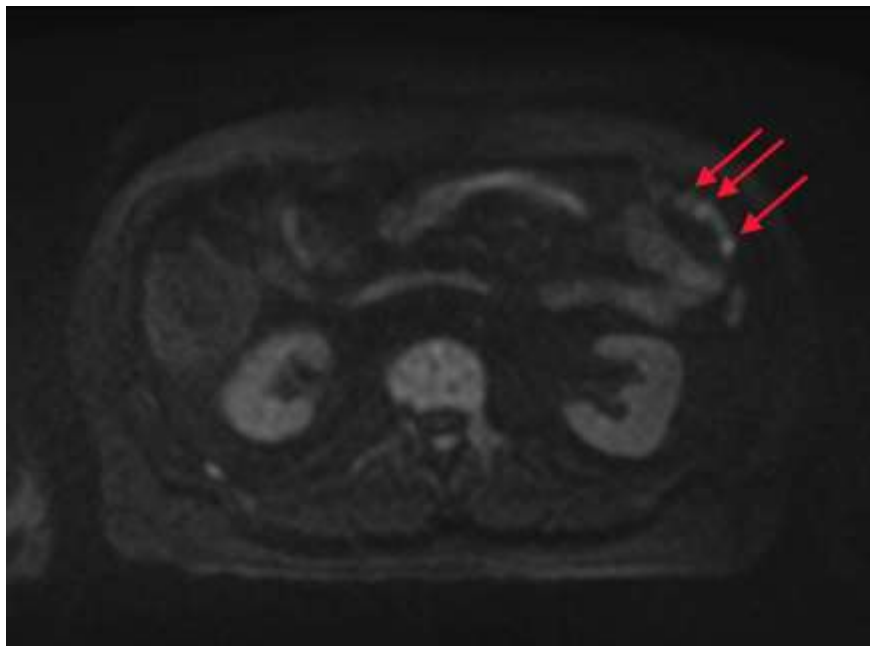


Рис. 3.6. DWI/MRI дослідження пацієнтки Є., 32 роки (Клінічний випадок 3). Червоними стрілками відмічена група локально розташованих округлої форми утворень 5–25 мм діаметром вздовж вісцеральної очеревини з ознаками обмеження дифузії

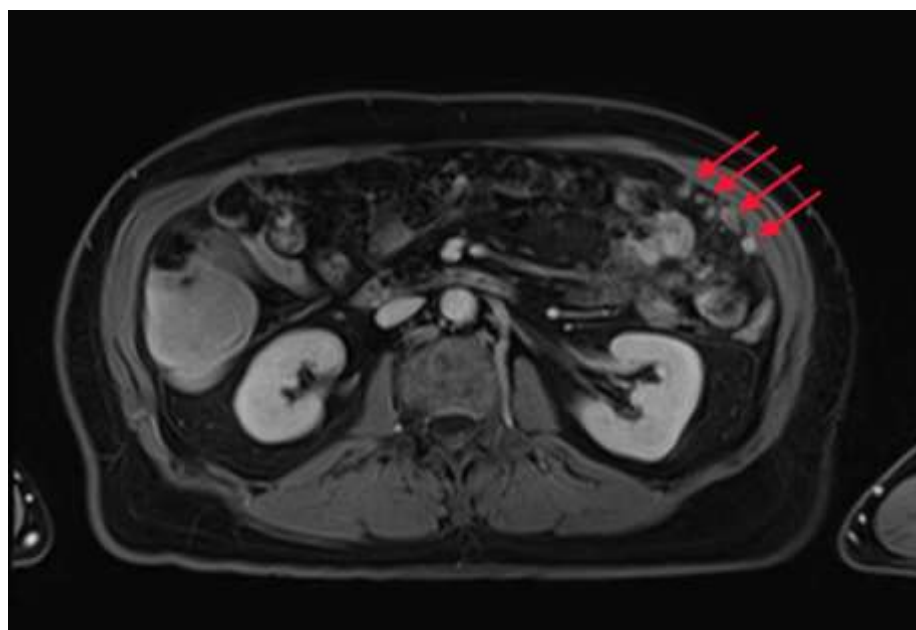


Рис. 3.7. MRI дослідження пацієнтки Є., 32 роки (Клінічний випадок 3) в T1 зваженій послідовності. Червоними стрілками відмічена група локально розташованих округлої форми утворень 5–25 мм діаметром вздовж вісцеральної очеревини

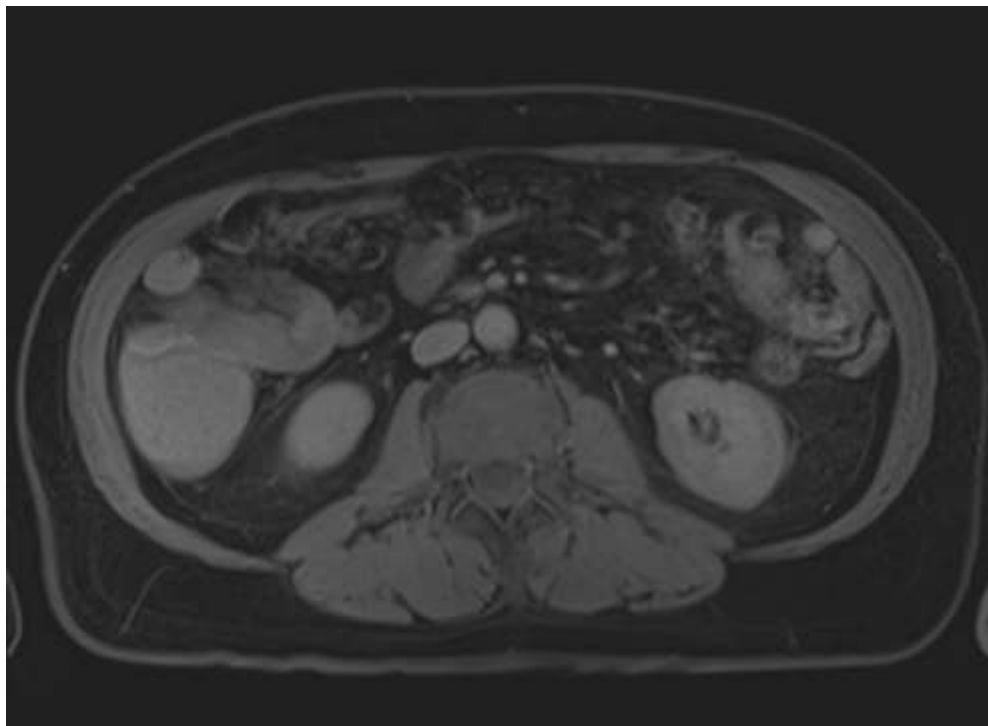


Рис. 3.8. СТ дослідження пацієнтки Є., 32 роки (Клінічний випадок 3).
Без особливостей

При аналізі місцевого розповсюдження онкологічного процесу методом DWI/MRI значна кореляція доопераційного та інтраопераційного індексу перитонеального канцероматозу дозволяє більш якісно прогнозувати майбутнє оперативне втручання, що дає можливість оцінити резектабельність пухлинної маси. Чутливість СТ була обмежена розміром пухлин менше 5 мм і локалізацією в певних анатомічних ділянках (наприклад Вінслов отвір, малий сальник, ліва гемідіафрагма та серозна поверхня тонкої кишки). Також більшу чутливість візуалізації за допомогою DWI/MRI отримано при наявності інфільтративного та міліарного канцероматозу, який в багатьох випадках залишався непоміченим при СТ діагностиці, що могло кардинально змінювати стадіювання та об'єм проведеної операції.

Таким чином, отримані результати дозволяють рекомендувати СТ та DWI/MRI у рівній мірі при значенні $PCI \geq 20$ для доопераційної оцінки індексу перитонеального канцероматозу наряду з інтраопераційною, адже отриманий індекс кореляції свідчить про їх істотний взаємозв'язок при відсутності ускладнень та ризиків, що супроводжують оперативні втручання. Попри ці

переваги, порівняно високу вартість, тривалий час дослідження та наявність абсолютних протипоказань ставлять DWI/MRI на другу лінію для виявлення та оцінки розповсюдженості пухлин черевної порожнини.

3.2. Особливості периопераційної підготовки та післяопераційного ведення хворих, яким виконуються циторедуктивні оперативні втручання та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія. Імплементация протоколу «Покращеного відновлення після операції» (ERAS)

Розглянуто результати лікування 37 пацієнтів (8 чоловіків, 29 жінок) з первинним перитонеальним канцероматозом різного походження, які перенесли циторедуктивну операцію плюс HIPEC.

Пацієнтів розподілили на 2 групи:

- група I (nonERAS) – 20 пацієнтів, які проходили лікування до впровадження принципів протоколу ERAS (2016–2018 рр.);
- група II (ERAS – покращене відновлення після операції) – 17 пацієнтів, які проходили лікування відповідно до периопераційного використання протоколу ERAS (2018–2021 рр.).

Протокол Покращеного відновлення після операції включав периопераційний підхід до лікування пацієнтів багатoproфільною операційною бригадою, включаючи хірургів-онкологів, анестезіологів, клінічних онкологів, а також урологічних, гінекологічних та судинних хірургів. Протокол ERAS змінював передопераційне, інтраопераційне та післяопераційне ведення пацієнтів. Передопераційний догляд був індивідуалізованим і залежав від віку пацієнтів, супутніх захворювань, функціонального стану, пухлинного навантаження, рівня альбуміну та наявності передопераційної анемії.

Порівняння пацієнтів за критеріями, представленими числовими перемінними, проводили за допомогою тесту Mann-Whitney. Критерій узгодженості Пірсона χ^2 використовувався в групах для порівняння частот. Для визначення зв'язку використовувався точний двосторонній критерій Фішера. Середній вік пацієнтів становив $(55,4 \pm 8,6)$ років (група I (nonERAS): $(56,3 \pm 8,7)$ року; група II (ERAS): $(54,5 \pm 8,4)$ року – $p > 0,05$).

Пацієнти обох груп були проаналізовані на рівень аліментарного статусу, сімейний анамнез, анемії та супутні захворювання (змішані супутні захворювання, серцево-судинні захворювання, респіраторні захворювання, патології сечовипускання, нейроендокринну патологію). Статистичну однорідність груп ($p > 0,05$) визначали для кожного з показників. Серед обох груп не було статистично значущої різниці середнього значення індексу перитонеального канцероматозу, інтраопераційних характеристик пацієнтів або обсягу операцій ($p > 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика пацієнтів у групі I (nonERAS) та групі II (ERAS)

Характеристика	Група хворих, n (%)	
	I (nonERAS), n=20	II (ERAS), n=17
PCI, балів	11,7 ± 4,07	10,9 ± 3,7
Досягнуто CC-0	18 (90,0)	15 (88,2)
Кількість лапаротомій	17 (85,0)	11 (64,7)
Кількість лапароскопій	3 (15,0)	6 (35,3)
Субтотальні перитонектомії	4 (20,0)	3 (17,6)
Формування кишкових анастомозів	13 (65,0)	12 (70,6)
Формування кишкових стом	5 (25,0)	4 (23,5)
Спленектомії	3 (15,0)	3 (17,6)
Резекції печінки	4 (20,0)	5 (29,4)
Резекції діафрагми	3 (15,0)	4 (23,5)
Інтраопераційна крововтрата, мл	354 ± 132	326 ± 104
Тривалість операції, год	6,3 (3,8–8,5)	6,5 (4,2–9,1)
Кількість дренажів	4,3 (3–6)	1,4 (0–3)
Катетеризація центральних вен	15 (75,0)	5 (29,0)
Встановлення назогастрального /дуоденального зонда	12 (60,0)	2 (12,0)
Епідуральна анестезія	5 (25)	14 (82)

Пацієнти з перитонеальним канцероматозом, включені у дослідження, були розподілені таким чином:

- 15 – епітеліальний рак яєчників (група I (nonERAS) – 8 пацієнтів, група II (ERAS) – 7 пацієнтів);
- 9 – колоректальна аденокарцинома (група I (nonERAS) – 5 пацієнтів, група II (ERAS) – 4 пацієнти);
- 6 – аденокарцинома шлунка (група I (nonERAS) – 4 пацієнти, група II (ERAS) – 2 пацієнти);
- 7 – злоякісна мезотеліома очеревини (група I (nonERAS) – 3 пацієнти, група II (ERAS) – 4 пацієнти).

Передопераційний етап протоколу ERAS включав попереднє консультування, відмовау пацієнтів від куріння та алкоголю, скринінг на анемію та гіпоальбумінемію, модифікацію харчування, підготовку кишечника, передопераційну премедикацію та коротке передопераційне голодування.

Пацієнти, яких готували до циторедуктивного оперативного втручання та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії, отримували повну інформацію про операцію та період відновлення на консультації перед госпіталізацією, щоб зменшити тривогу та покращити психологічне самопочуття. Під час першого відвідування пацієнтам рекомендували відмовитися від алкоголю, а курцям рекомендували розпочати замісну нікотинову терапію принаймні за 3 тижні до операції.

Пацієнти були обстежені на наявність анемії та гіпоальбумінемії безпосередньо перед операцією і, за необхідності, отримували відповідну корекцію відхилень. Пацієнтів II групи (ERAS) консультували реабілітологи, щодо модифікації фізичної активності. У передопераційний період, за 2 тижні до запланованої операції, пацієнти починали дієту з високим вмістом білка, а також вуглеводну дієту за 3 дні до операції. Препарати для передопераційної премедикації включали мультимодальні знеболюючі та анксиолітики. Деконтамінацію кишечника проводили за стандартними методами, і не виконували механічну підготовку.

Інтраопераційний етап протоколу «Покращеного відновлення після операції» включав антимікробну профілактику, підготовку шкіри, захисну механічну вентиляцію, моніторинг серцевого викиду, використання нервово-м'язових антагоністів, мультимодальну анестезію, включаючи епідуральну анестезію, профілактику гіпо- та гіпертермії, раціональну інфузійну терапію (концепція цільової рідинної терапії), ранню екстубацію, відсутність планової катетеризації центральних вен, мінімальну кількість дренажів в черевній порожнині та відсутність рутинного дренування грудної порожнини. Температуру контролювали за допомогою стравохідного датчика температури. Для запобігання внутрішньоопераційної гіпотермії використовували теплі внутрішньовенні і зрошувальні рідини. Для запобігання інтраопераційній гіпертермії під час процедури внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії використовували охолоджувальні елементи. Для зменшення потреби в опіоїдах та прискорення відновлення роботи кишечника регулярно застосовували епідуральну анальгезію протягом 3 днів і більше.

Післяопераційний етап протоколу «Покращеного відновлення після операції» включав застосування назогастральних зондів (лише у разі резекцій шлунка), раннє видалення сечового катетера, адекватну мультимодальну післяопераційну анестезію, включаючи Т-блокади та епідуральну анестезію, раціональне післяопераційне харчування, моніторинг рівня глюкози в крові, профілактику тромбоемболій (механічну та фармакологічну), ранню мобілізацію і вертикалізацію пацієнтів та раннє видалення дренажів з черевної порожнини. Сечовий катетер видаляли на другий післяопераційний день, якщо не було резекцій сечового міхура чи сечоводів. Використовували раннє рідке ентеральне харчування пацієнтів із лікувальними білково-вуглеводними сумішами. Мобілізація пацієнтів розпочиналася в день операції, а вертикалізація – на наступний день для запобігання тромбозу і післяопераційної пневмонії та прискорення відновлення функцій кишечника.

Обсяг циторедуктивного оперативного втручання у досліджуваних пацієнтів визначали залежно від поширеності пухлини. Інтраопераційні характеристики в обох групах (повнота циторедукції, час операції,

інтраопераційна крововтрата), тривалість перебування в стаціонарі, відновлення функції кишечника (перистальтика та стул), частоту ранніх (до 7 днів після операції) та пізніх (8–30 днів після операції) післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo та післяопераційну смертність оцінювали після операції (табл. 3.2, 3.3). Аналіз якості життя пацієнтів проводили за допомогою опитувальника EORTC QLQ Core 30 3 версії до операції, на третій день після операції та кожні 10 днів протягом 1 міс. (результати наведені в таблиці 3.4).

Таблиця 3.2

**Ранні післяопераційні ускладнення
у групі I (nonERAS) та групі II (ERAS) II–IV ступеня за Clavien-Dindo**

Ранні післяопераційні ускладнення (1–7 доба)	Група хворих, n (%)	
	I (nonERAS), n=20	II (ERAS), n=17
Перфорації кишечника	0 (0,0)	1 (5,9)
Внутрішньоочеревинні кровотечі	1 (5,0)	1 (5,9)
Неспроможність кишкових анастомозів	3 (15,0)	2 (11,8)
Релапаротомії	3 (15,0)	2 (11,8)
Евентерації	1 (5,0)	1 (5,9)
Кишкова непрохідність	5 (25,0)	1 (5,9)
Гнійно-септичні ускладнення	3 (15,0)	2 (11,8)
Гостре ураження нирок	2 (10,0)	1 (5,9)
Гостра печінкова недостатність	1 (5,0)	1 (5,9)
Плеврит	3 (15,0)	1 (5,9)
Пневмоторакс	1 (5,0)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	2 (10,0)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	2 (10,0)	0 (0,0)
Тромбоз глибоких вен	0 (0,0)	1 (5,9)
Інсульт	1 (5,0)	0 (0,0)
Анемія	4 (20,0)	3 (17,6)

Таблиця 3.3

**Пізнi післяопераційні ускладнення
у групі I (nonERAS) та групі II (ERAS) II–IV ступенів згідно з Clavien-Dindo**

Пізнi післяопераційні ускладнення (8–30 доба)	Група хворих, n (%)	
	I (nonERAS), n=20	II (ERAS), n=17
Неспроможність кишкових анастомозів	1 (5,0)	0 (0,0)
Кишкові нориці	1 (5,0)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	2 (10,0)	0 (0,0)
Евентерації	1 (5,0)	1 (5,9)
Вентральні ки́ли	2 (10,0)	1 (5,9)
Анемія	3 (15,0)	1 (5,9)
Кровотечі зі шлункових виразок	1 (5,0)	0 (0,0)
Тромбози глибоких вен	1 (5,0)	0 (0,0)
Госпітальні пневмонії	2 (10,0)	0 (0,0)
Гострий інфаркт міокарда	0 (0,0)	1 (5,9)
Гостре ушкодження нирок	1 (5,0)	1 (5,9)
Гостра печінкова недостатність	1 (5,0)	0 (0,0)
Летальність	1 (5,0)	0 (0,0)

**Середні значення усіх показників шкали EORTC QLQ-C30
на всіх етапах опитування в групі I (nonERAS) та у групі II (ERAS)**

Період	До операції				Через 3 дні після операції				Через 10 днів після операції				Через 20 днів після операції				Через 1 місяць після операції			
Група	Група I (nonERAS)		Група II (ERAS)		Група I (nonERAS)		Група II (ERAS)		Група I (nonERAS)		Група II (ERAS)		Група I (nonERAS)		Група II (ERAS)		Група I (nonERAS)		Група II (ERAS)	
Загальна якість життя	82,5	±9,4	88,6	±8,1	38,9	±9,9	48,8	±5,7	56,1	±7,9	68,9	±8,1	61,5	±8,8	72,3	±10,1	67,2	±6,9	74,4	±11,2
Функціональні шкали																				
Фізичне функціонування	83,2	±4,7	84,5	±5,9	35,2	±6,3	51,5	±11,1	52,1	±10,3	66,5	±12,1	64,1	±6,7	71	±7,4	74,8	±10,1	79	±8
Рольове функціонування	84,8	±7,5	73,9	±12,4	45,7	±10,2	40,2	±8,9	45,9	±6,4	50,4	±8,3	72,4	±8,1	70,1	±11,3	79,5	9,2	73,1	±13,3
Емоційне функціонування	80,5	±7,3	82,5	±8,4	36,2	±10,9	42,5	±9,3	55,9	±11,5	58,8	±11,1	60,6	±9,8	61,6	±8,7	70,2	±12,8	68,5	±9,5
Соціальне функціонування	86,7	±8,4	72,2	±11,8	39,2	±8,2	31,4	±8,5	40,8	±9,6	41,3	±10,2	51,2	±11,5	43	±13,5	66,5	±8,9	59,3	±17,2
Когнітивне функціонування	85,2	±5,9	84,8	±12,1	44,1	±13,5	42,6	±10,6	54,3	±14,1	55,1	±14,3	70,9	±9,8	71,2	±15,3	76,1	±7,8	72,8	±13,1
Симптомні шкали																				
Fatigue	15,9	±9,7	13,4	±5,9	54,4	±15,2	50,7	±12,5	48,5	±12,1	35,2	±14,8	38,7	±16,5	40,4	±13,3	34,8	±17,1	32,5	±11,2
Нудота та блювання	9,5	±5,5	8,9	±4,5	47,9	±9,7	39,2	±13,3	20,1	±9,4	22,5	±13,8	32,3	±15	30,1	±11,2	25,1	±12,3	24,2	±9,3
Біль	17,1	±8,5	14,1	±7,4	66,7	±12,1	45,5	±11,3	38,3	±10,1	30,5	±15,4	33,9	±13,4	25,5	±12,1	22,3	±15,1	23,1	±13,6
Диспное	15,5	±8,4	14,3	±10,1	40,2	±14,1	31,1	±12,1	27,7	±10,2	25,9	±12,1	23,6	±10,4	21,5	±9,2	19,2	±7,2	15,1	±10,1
Безсоння	22,5	±11,5	18,9	±11,5	48,7	±14,3	43,2	±9,7	42,1	±13,6	46,2	±11,9	45,2	±12,1	43,8	±9,2	32,1	±12,6	30,7	±13,5
Втрата апетиту	15,7	±8,7	11,8	±6,9	66,2	±13,8	56,5	±14,1	46,8	±11,8	45,4	±16,2	40,2	±11,2	41,7	±12,6	28,6	±10,4	25,8	±12,7
Затримка стулу	39,1	±15,4	35,1	±14,7	65,3	±22,1	58,6	±18,8	28,8	±7,6	16,5	±10,6	23,7	±7,5	22,4	±8,8	13,4	±8,7	14,5	±10,5
Діарея	13,7	±5,9	15,2	±8,2	17,6	±13,9	19,1	±13,5	16,2	±8,1	18,4	±9,5	34,2	±13,3	33,1	±14	28,5	±12,8	26,3	±8,5
Фінансові труднощі	11,4	±6,3	9,9	±6,3	28,5	±11,6	31,4	±10,6	31,4	±10,7	32	±12,5	39,4	±15,6	35,5	±13,2	43,1	±15,2	39,2	±17,6

Процедуру внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії проводили пацієнтам обох груп за допомогою системи RanD Performer HT за методом закритого живота. Під час процедури контролювали швидкість потоку, об'єм перфузії та 6-канальний контроль тиску розчину перфузії в системі. Процедура HIPEC була стандартною для всіх пацієнтів.

Стан пацієнтів обох груп оцінювали шляхом аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних показників. Після циторедуктивного оперативного втручання та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на 2 і 5 день та кожні 10 днів протягом 1 міс. після операції проводили електрокардіограму та аналізи крові.

Середня тривалість перебування у стаціонарі в групі I (nonERAS) становила $(12,4 \pm 3,9)$ (5–32) днів, що довше, ніж у групі II (ERAS), – $(6,8 \pm 1,9)$ (4–17). Порівнюючи обидві групи за допомогою тесту Mann-Whitney, $U_{кр.} = 105 > U_{мп.} = 41$, різниця є статистично значущою ($p < 0,01$).

При оцінці середньої тривалості відновлення функції травлення перистальтика відновлювалася через 3,6 (1–6) днів у групі I (nonERAS) проти 1,7 (1–4) днів у групі II (ERAS) ($U_{кр.} = 105 > U_{емп.} = 39$). Дефекація у групі I (nonERAS) спостерігалася через 5,6 (3–10) днів проти 3,4 (2–8) днів у групі II (ERAS) ($U_{кр.} = 105 > U_{емп.} = 55$). Різниця часу відновлення функції кишечника (перистальтики та стулу) у порівняних групах є статистично значущою ($p < 0,01$). Застосування протоколу ERAS значно сприяло швидшому відновленню функцій кишечника в післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за класифікацією Clavien-Dindo зустрічалися серед 35,0 % пацієнтів (7 пацієнтів) – 3 пацієнти в ранньому післяопераційному періоді, 4 – у пізньому післяопераційному періоді) у групі I (nonERAS) та серед 23,5 % пацієнтів (4 пацієнти) – 3 пацієнти в ранньому післяопераційному періоді, 1 – у пізньому післяопераційному періоді) в II групі (ERAS). Відповідно до точного двостороннього тесту Фішера ($\chi^2=0,4551$; $p > 0,05$) не було значної різниці, тобто протокол Покращеного відновлення після операції не вплинув на частоту післяопераційних ускладнень серед аналізованих пацієнтів. Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних

ускладнень у групі I (nonERAS) та групі II (ERAS) наведено у таблицях 3.2 та 3.3.

Кишкова стома накладалася у 5 (25,0 %) пацієнтів групи I (nonERAS) та у 4 (23,5 %) пацієнтів групи II (ERAS). В обох групах не було інтраопераційної та ранньої післяопераційної смертності. У пізній післяопераційний період у групі I (nonERAS) 1 пацієнт помер через розвиток гострої печінково-ниркової недостатності.

Анкету EORTC QLQ-C30 у всіх хворих аналізували за допомогою тесту Mann-Whitney в передопераційному періоді. Не було істотної різниці у глобальному стані здоров'я пацієнтів, у всіх шкалах симптомів та шкалах фізичного, емоційного та когнітивного функціонування. (Укр. < $U_{\text{емп.}}$ на рівні значущості $p = 0,05$) до операції.

На третю післяопераційну добу показники глобального стану здоров'я та фізичного функціонування у групі I (nonERAS) були нижчими, ніж у групі II (ERAS) ((Укр. > $U_{\text{емп.}}$ на рівні значущості $p = 0,05$) (рис. 3.9).

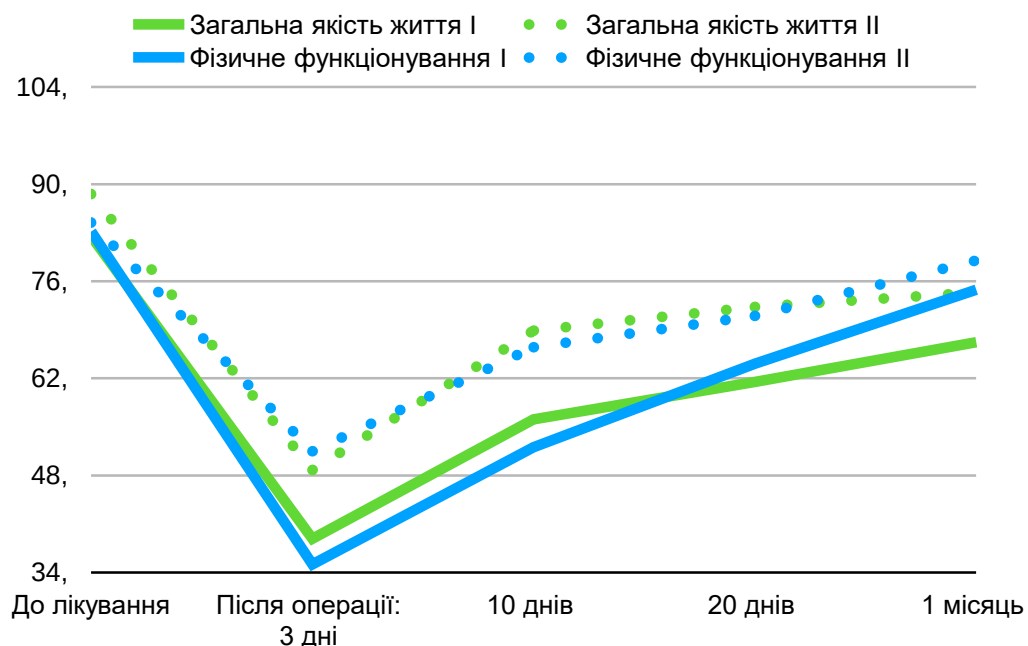


Рис. 3.9. Показники глобального стану здоров'я та фізичного функціонування на всіх етапах опитування у групі I (nonERAS) та у групі II (ERAS)

Симптоматичні шкали болю, нудоти та блювання, втрати апетиту та запорів у II групі (ERAS) показали значно кращі результати, ніж у I групі

(nonERAS) (рис. 3.10, 3.11). Подібні результати були отримані на 10-ту та 20-ту післяопераційну добу. Відмінності в даних симптомних шкал через 1 міс. після операції між 2 групами були статистично незначними (Укр. < U_{emp} . на рівні значущості $p = 0,05$), але глобальний стан здоров'я та фізичне функціонування залишалися вищими у II групі (ERAS).

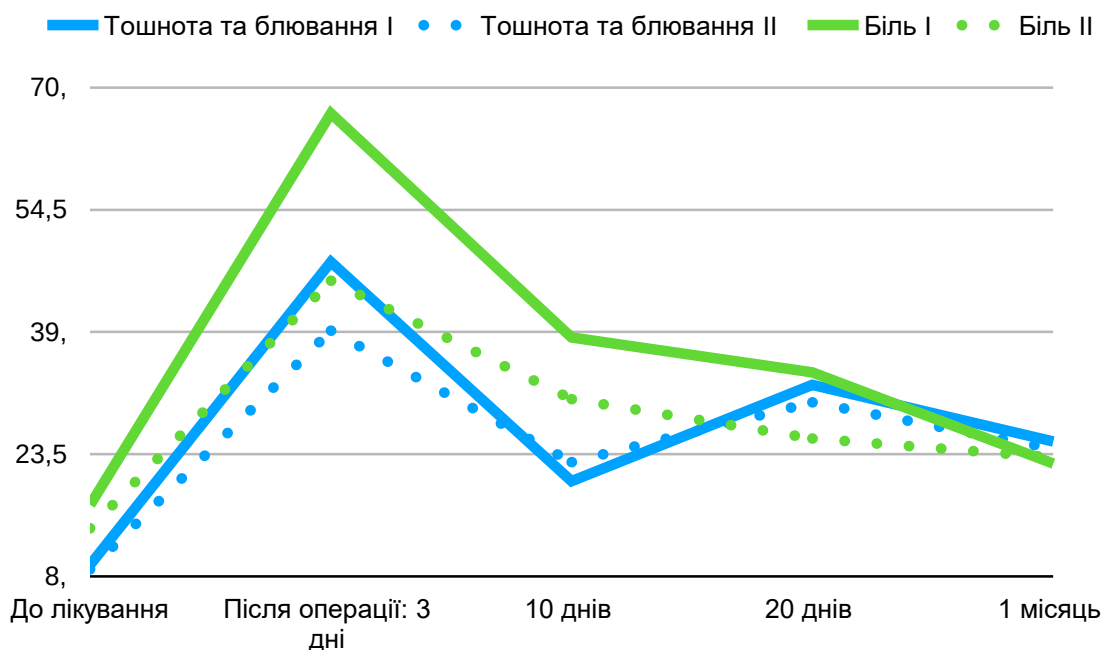


Рис. 3.10. Показники болю, тошноти та блювання на всіх етапах опитування у групі I (nonERAS) та у групі II (ERAS)

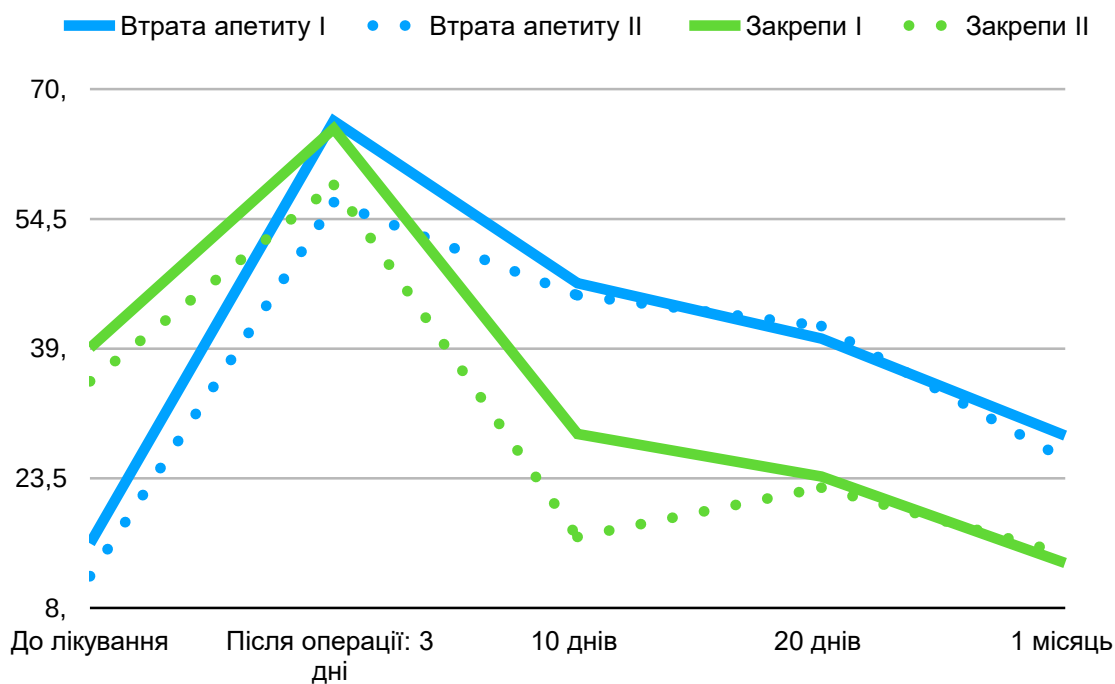


Рис. 3.11. Показники втрати апетиту та закрепи на всіх етапах опитування у групі I (nonERAS) та у групі II (ERAS)

На третю післяопераційну добу показники глобального стану здоров'я та фізичного функціонування у групі I (nonERAS) були нижчими, ніж у групі II (ERAS) ($p < 0,05$) (див. рис. 3.9).

Симптоматичні шкали болю, нудоти та блювання, втрати апетиту та запорів у II групі (ERAS) показали значно кращі результати, ніж у I групі (nonERAS) (див. рис. 3.10, 3.11). Подібні результати були отримані на 10-ту та 20-ту післяопераційну добу. Відмінності в даних симптомних шкалах через 1 міс. після операції між двома групами були статистично незначними (Укр. $< U_{\text{емп.}}$ на рівні значущості $p = 0,05$), але глобальний стан здоров'я та фізичне функціонування залишалися вищими у II групі (ERAS).

При аналізі отриманих результатів виявлено значний позитивний вплив впровадження протоколу «Покращеного відновлення після операції» у пацієнтів, які перенесли циторедуктивні оперативні втручання та внутрішньочеревну гіпертермічну хіміоперіузію, порівняно зі стандартним періопераційним підходом.

Симптоматичні шкали болю, нудоти та блювання, втрати апетиту та запорів у II групі (ERAS) показали значно кращі результати, ніж у I групі (nonERAS) (див. рис. 3.10, 3.11). Подібні результати були отримані на 10-ту та 20-ту післяопераційну добу. Відмінності в даних симптомних шкалах через 1 міс. після операції між двома групами були статистично незначними (Укр. $< U_{\text{емп.}}$ на рівні значущості $p = 0,05$).

Безпека нових методів лікування та їх вплив на якість життя пацієнтів відіграє вагомую роль у лікуванні онкологічних пацієнтів разом з безпосередньо онкологічними результатами. У дану частину дослідження були включені пацієнти з онкологічними процесами різної первинної локалізації, які перенесли максимально можливий обсяг циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію згідно зі стандартизованою методикою.

Агресивний хірургічний підхід, токсичні ефекти хіміотерапії та побічні ефекти гіпертермії призводять до високого рівня післяопераційних ускладнень

та смертності серед пацієнтів. Протоколи ERAS – це комбінація конкретних процедур, заснованих на доказових статистичних даних та емпіричних періопераційних стратегіях, які працюють синергічно для покращення відновлення після циторедуктивних операції. Такого результату можна досягти лише за допомогою індивідуалізованого мультимодального та мультидисциплінарного підходу щодо лікування кожного пацієнта.

Зміна «звичної» моделі періопераційного ведення пацієнтів привела до зменшення середньої тривалості перебування в стаціонарі та швидшого відновлення функції кишечника. Позитивний ефект протоколу ERAS, тобто повернення функції кишечника, оцінювали, оскільки важливо зменшити частоту післяопераційних ускладнень (ілеус, неспроможності кишкових анастомозів, кишкові нориці тощо) та покращити якість життя. Підвищення показників якості життя у пацієнтів, які проходили лікування згідно з протоколом ERAS, зберігалося з третього післяопераційного дня і тривало протягом 1 міс. після операції.

Значно нижчі значення шкал рольового та соціального функціонування в групі II (ERAS) порівняно з групою I (nonERAS) на передопераційному та наступних етапах лікування можуть бути обумовлені епідеміологічною ситуацією, яка наклала вимушені обмеження на поведінку пацієнтів у групі II в період 2020–2021 рр. дослідження. На підставі отриманих даних впровадження протоколу ERAS змінило частоту ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень серед аналізованих пацієнтів з 23,5 % до 35,0 %, але отримана різниця статистично незначуща на даному розмірі вибірок.

Таким чином, доведена клінічна безпека впровадження ERAS для пацієнтів після циторедуктивних оперативних втручань та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.

Матеріали розділу викладені в наступних публікаціях [8, 39, 54, 55, 297]:

– Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskiy VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced

recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(2): 133–139. doi: 10.5114/wo.2021.107441.

– Дубініна ВГ, Четверіков СГ, Бобирь АЛ, Максимовський ВЄ. Перший досвід анестезіологічного забезпечення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. *Клінічна анестезіол. та інтенсивна терапія*. 2017; 1(9): 46–52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_1_9.

– Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВЄ, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. *Клін. анестезіол. та інтенсивна терапія*. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10.

– Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Роль психологической диагностики, поддержки и реабилитации в улучшении результатов лечения онкологических больных. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. *Практична онкологія*. 2019; 2(1): 56–57.

РОЗДІЛ 4

ЛАПАРОСКОПІЧНИЙ ДОСТУП В ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНИХ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Останнім часом лапароскопія стала важливою діагностичною та лікувальною опцією при онкологічних операціях. Наприклад, при раку шлунка лапароскопія та лапароскопічне стадіювання онкологічного процесу за даними деяких протоколів лікування є стандартною та обов'язковою опцією при раку II стадії та вище. Лікувальні та діагностичні можливості лапароскопічного хірургічного доступу на даний час обмежені лише кваліфікацією операційної бригади, наявним обладнанням та раціональністю такого доступу, беручи до уваги час виконання оперативного втручання, його травматичність, розміри препарату, що має бути видалений. Розвиток засобів лапароскопічної візуалізації, а також поява новітнього обладнання для дисекції (електрокоагуляція, аргонплазмова коагуляція, ультразвукова коагуляція) та зшивання тканин та органів значно зменшило тривалість лапароскопічних оперативних втручань, наявні протипокази до їх проведення та криву навчання для виконання таких оперативних втручань. На противагу цьому порівняно із «відкритою» операцією, збільшилась собівартість такого оперативного втручання.

Основними цілями лапароскопії, як діагностичного етапу ведення пацієнта з розповсюдженим черевною порожниною онкологічним процесом, є верифікація та стадіювання процесу. З цією метою виконується візуальний огляд черевної порожнини, біопсія первинного пухлинного ураження та, при необхідності, метастатичних уражень очеревини та внутрішніх органів, а також перитонеальні змиви для виключення наявності вільно циркулюючих в черевній порожнині пухлинних клітин при відсутності видимих ознак наявної дисемінації пухлинного процесу.

Повноцінне лапароскопічне стадіювання онкологічного процесу черевної порожнини потребує раціонального розміщення оптичного та робочих

троакарів з метою вільного доступу та візуалізації порожнини малого таза, можливості мобілізації органів черевної порожнини для ревізії усіх відділів кишечника, підпечінкового та надпечінкового простору, великого та малого чепця з сальниковою сумкою. Застосування лапароскопічного доступу для стадіювання онкологічного процесу дозволяє користуватися перевагами візуалізації утворень черевної порожнини зі збільшенням в порівнянні з картиною неозброєним оком, проте значно обмежує можливість оцінки щільності та еластичності тканин, які доступні при відкритій хірургії. Окрім візуалізації онкологічного процесу, ми використовували лапароскопічний доступ для прицільної та дозованої біопсії пухлинних осередків з очеревини та інших уражених органів, коли доопераційна гістологічна верифікація була відсутньою. Можливості інтраопераційного термінового гістологічного дослідження заморожених препаратів дозволяли визначитись з доцільністю циторедуктивного оперативного втручання в межах одного наркозу у випадках, коли первинна пухлина, що спричинила канцероматоз, була невідомою. Лапароскопічна інструментальна «пальпація» дозволяла визначити рухомість окремих органів, петель кишківника, чепця тощо для визначення можливості виконання циторедукції.

Якщо вибір лапароскопії, як методу уточнюючої діагностики, визначення можливості виконання циторедуктивного оперативного втручання та його об'єму не викликає сумнівів при неможливості вирішення цих питань за допомогою неінвазивних візуалізуючих методів обстеження хворих (СТ, MRI/DWI, УЗД), то можливості застосування лапароскопічного доступу для виконання частини або повного обсягу циторедукції потребують додаткового вивчення. Лапароскопічний доступ при збільшенні прецизійності оперативного втручання може обмежувати його обсяги та радикальність через залишення невидаленими пухлинних мас, які не можна побачити на екрані монітора через їх позаочеревинну локалізацію. Крім цього лапароскопічний доступ може збільшувати тривалість оперативного втручання.

Проаналізовано результати лікування 304 пацієнтів з перитонеальним канцероматозом різного первинного походження. Порівняно дані пацієнтів

з лапароскопічним хірургічним доступом (L-CRS) та хворих, яким було виконано операцію з лапаротомним доступом (O-CRS). Критерії відбору були однаковими. Ми аналізували післяопераційні результати та онкологічні результати.

Обидві групи O-CRS ($n = 250$) та L-CRS ($n = 54$) однорідні за передопераційними характеристиками ($p > 0,05$). Інтраопераційні данні також не показали статистично вірогідних розбіжностей через великий діапазон можливих результатів (табл. 4.1). Так, тривалість операції мала тенденцію до збільшення в групі лапаротомного доступу. Але це, у деяких хворих, можна пояснити більшим обсягом виконання циторедукції. Інтраопераційна крововтрата за середніми показниками була меншою в 2,5 раза при застосуванні лапароскопії ($t = 18,82$; $p < 0,001$). Інтраопераційне переливання крові при застосуванні лапароскопії проводили у 2,7 раза рідше, ніж при лапаротомному доступі ($\chi^2 = 14,67$; $p = 0,001$).

Таблиця 4.1

Інтраопераційні характеристики хворих у групах O-CRS та L-CRS

Інтраопераційна характеристика	Група хворих			
	O-CRS, $n=250$		L-CRS, $n=54$	
	$M \pm m$	min–max	$M \pm m$	min–max
Середня тривалість оперативного втручання, хв	$232,3 \pm 85,4$	68–427	$187,8 \pm 64,8$	75–278
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	615 ± 127	100–1750	243 ± 152	100–850
Інтраопераційна гемо-трансфузія:				
n (%)	112 (44,8)		9 (16,7)	
мл	520 ± 286	400–1630	310 ± 275	400–1420

При аналізі післяопераційних ускладнень не виявлено типоспецифічних ускладнень, характерних для того або іншого доступу. Їх виникнення залежить, переважним чином, від обсягу та травматичності циторедукції, виду первинної пухлини, наявності злукового процесу та інших факторів, що можуть погіршувати перебіг репаративних процесів в організмі оперованого пацієнта та відновлення його соматичного стану (табл. 4.2, 4.3).

Таблиця 4.2

Ранні післяопераційні ускладнення хворих у групах O-CRS та L-CRS

Ранні післяопераційні ускладнення	Група хворих, n (%)	
	O-CRS, n=250	L-CRS, n=54
Перфорація кишки	7 (2,8)	2 (3,7)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	10 (4,0)	3 (5,6)
Неспроможність кишкового анастомозу	19 (7,6)	2 (3,7)
Релапаротомія (релапароскопія)	22 (8,8)	2 (3,7)
Гнійно-септичні ускладнення	24 (9,6)	3 (5,6)
Кишкова непрохідність	18 (7,2)	3 (5,6)
Гостра ниркова недостатність	15 (6,0)	2 (3,7)
Плеврит	10 (4,0)	2 (3,7)
Тромбоемболія легеневої артерії	7 (2,8)	1 (1,8)
Тромбоз глибоких вен	8 (3,2)	1 (1,8)
Евентерація	8 (3,2)	0 (0,0)
Пневмоторакс	7 (2,8)	2 (3,7)
Післяопераційна пневмонія	8 (3,2)	2 (3,7)
Порушення мозкового кровообігу	4 (1,6)	0 (0,0)
Перфорація виразки шлунка	1 (0,4)	0 (0,0)
Кровотеча із виразки шлунка	1 (0,4)	0 (0,0)
Летальність	3 (1,2)	0 (0,0)

Пізні післяопераційні ускладнення хворих у групах O-CRS та L-CRS

Пізні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)	
	O-CRS, n=250	L-CRS, n=54
Неспроможність кишкового анастомозу	6 (2,4)	1 (1,8)
Релапаротомія (релапароскопія)	5 (2,0)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	13 (5,2)	1 (1,8)
Формування кишкової нориці	7 (2,8)	1 (1,8)
Післяопераційна грижа	7 (2,8)	1 (1,8)
Тромбоз глибоких вен	2 (0,8)	1 (1,8)
Релапаротомія	5 (2,0)	0 (0,0)
Евентерація	10 (4,0)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	5 (2,0)	1 (1,8)
Летальність	4 (1,6)	1 (1,8)

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за Clavien-Dindo мали місце у 56,4 % (141 пацієнт) в O-CRS групі та 27,8 % (15 пацієнтів) в L-CRS групі ($\chi^2 = 14,56$; $p < 0,001$). У ранньому післяопераційному періоді ускладнення були у 35,2 % (88 пацієнтів) групи O-CRS та 16,7 % (9 пацієнтів) групи L-CRS ($\chi^2 = 7,02$; $p = 0,008$). У пізньому післяопераційному періоді ускладнення були у 21,2 % (53 пацієнти) групи O-CRS та 11,1 % (6 пацієнтів) групи L-CRS ($\chi^2 = 2,89$; $p > 0,05$).

При аналізі частоти ускладнень у ранньому післяопераційному періоді спостерігалися зміни частоти гнійно-септичних ускладнень з 9,6 % до 5,6 %, неспроможності кишкового анастомозу з 7,6 % до 3,7 %, гострої ниркової недостатності з 6,0 % до 3,7 %, тромбоемболії легеневої артерії з 2,8 % до 1,8 %, але без статистично вірогідних відмінностей ($p > 0,05$). У пізньому післяопераційному періоді лапароскопічний доступ змінює частоту гнійно-

септичних ускладнень з 5,2 % до 1,8 % та частоту післяопераційних вентральних гриж – з 2,8 % до 1,8 % ($p > 0,05$).

У групі L-CRS було визначено короткий період стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ дні (3–15) проти $(10,1 \pm 2,3)$ дні (4–35), ($t=14,58$; $p = 0,0001$) та менший інтервал до початку ад'ювантної хіміотерапії, ніж у групі O-CRS ($4,1 \pm 1,2$) тижні (3–6 тижнів) і $(7,2 \pm 1,5)$ тижні (4–33 тижні) відповідно $t=14,29$; $p = 0,0001$).

У групі L-CRS не було ранніх локорегіонарних рецидивів. Однорічна виживаність, оцінена за методикою Каплан-Майєра (рис. 4.1), статистично не відрізнялась між обома групами (за Log Rank тестом, $p > 0,05$).

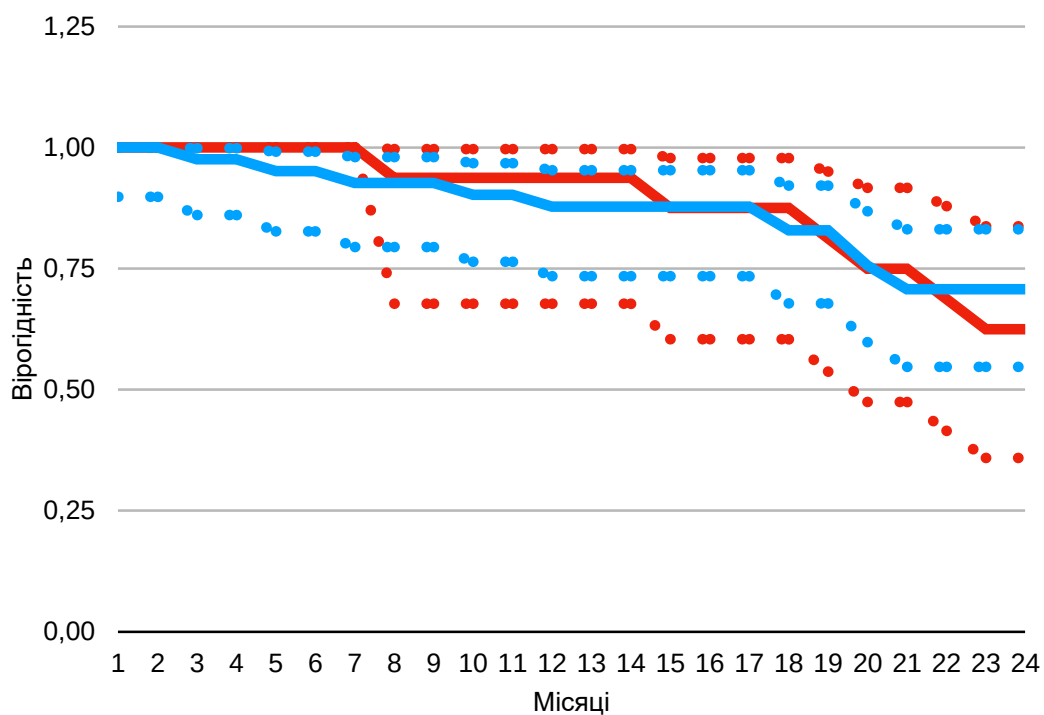


Рис. 4.1. Графік однорічної загальної виживаності пацієнтів груп O-CRS та L-CRS з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майєр (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі O-CRS, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі L-CRS, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Серед особливостей лапароскопічного доступу при онкологічних оперативних втручаннях слід звернути увагу на збільшення середньої тривалості оперативного втручання у порівнянні з неонкологічними лапароскопічними втручаннями, що потребує модифікації анестезіологічного забезпечення. Ще одним важливим аспектом анестезіологічного ведення є ускладнення, пов'язані з інтраопераційною ліквідацією пухлинного асцити великих обсягів.

При розповсюджених черевною порожниною пухлинах, особливо при наявності перитонеального канцероматозу та/або вираженого злукового процесу в черевній порожнині, значну складність може спричинити встановлення першого оптичного троакара. Передопераційне та інтраопераційне позиціонування троакарів за допомогою інтраскопічних методів дослідження (комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (рис. 4.2), ультразвукове дослідження (рис. 4.3) дозволяє значною мірою знизити частоту ятрогенної травматизації внутрішніх органів та пухлини при входженні в черевну порожнину.

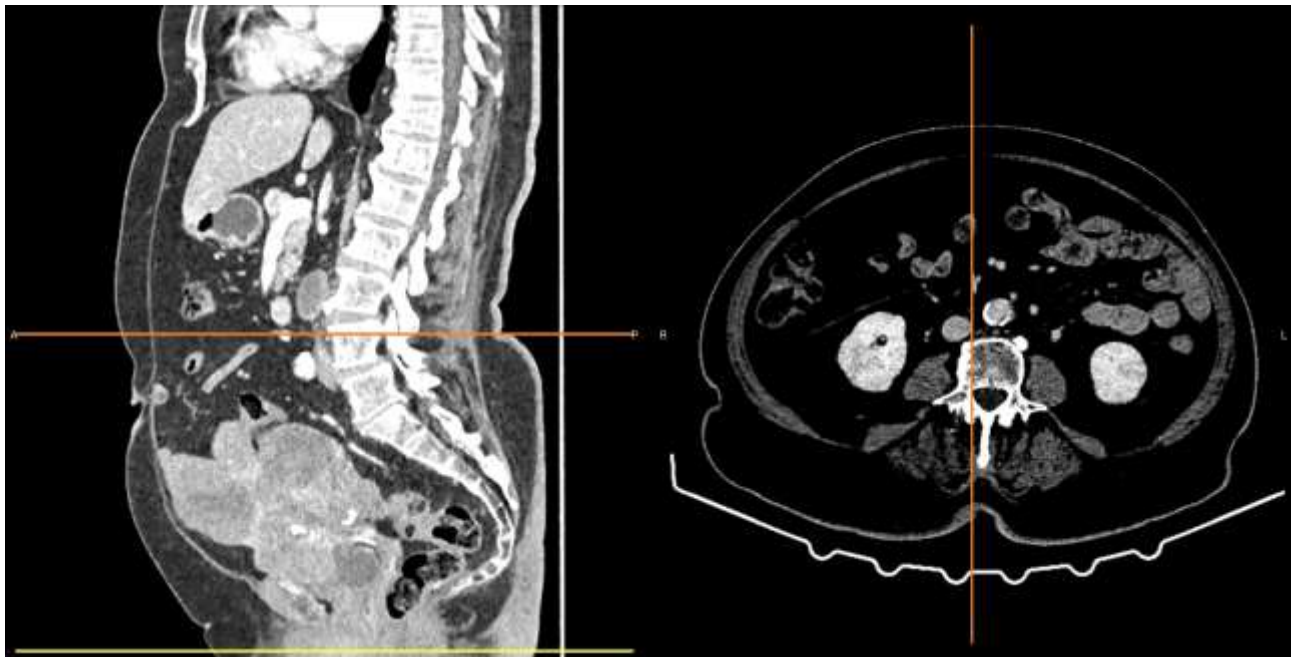


Рис. 4.2. Передопераційне планування постановки першого троакару за допомогою мультипланарної реконструкції КТ послідовностей



Рис. 4.3. Позиціонування троакара під УЗД контролем

Виражений злуковий процес та щільне вrostання пухлини в передню черевну стінку на великій площі обмежує можливості застосування лапароскопічного доступу для даних пацієнтів. Застосування оптичних троакарів та інсуфляції черевної порожнини голкою Веріша не показують значних переваг в частоті ятрогенної травматизації. Альтернативою може бути відкрите введення троакара за Хассоном, яку виконують наступним чином: виконують розріз в передбачуваному місці введення троакара довжиною 2–4 см (залежно від товщини підшкірної клітковини). Підшкірну клітковину розсікають до апоневроза та розводять затискачем або вузькими гачками Фарабефа. Потім прошивають апоневроз з двох сторін по краях розрізу товстою ниткою умовними розмірами 1 або 0 (4 або 5 по метричній системі) і піднімають апоневроз за ці нитки. Між нитками апоневроз розсікають до очеревини, довжина розрізу апоневроза 1,5–2 см. Очеревину беруть пінцетами і під візуальним контролем або надсікають ножицями, або перфорують гемостатичним затискачем, бранші якого акуратно розсовують, забезпечуючи необхідну довжину отвору в очеревині. Хірург вводить в розріз свій палець і проводить ревізію прилеглого відділу черевної порожнини з метою визначення можливих злук або прилеглої пухлини.

Таким чином, лапароскопічний доступ при циторедуктивних оперативних втручаннях є можливим та безпечним для пацієнтів з незначним канцероматозом (PCI 10 та менше), відсутністю значного злукового процесу та складних для виявлення і візуалізації позаочеревинних пухлинних осередках. Цей доступ показує меншу у порівнянні з лапаротомним доступом частоту післяопераційних ускладнень без істотної різниці у післяопераційній смертності. Пацієнти, яким було виконано лапароскопічну операцію, статистично вірогідно менше перебували на стаціонарному лікуванні і раніше розпочинали наступні етапи спеціального онкологічного лікування.

Матеріали розділу викладені в наступних публікаціях [40, 41, 107, 132]:

– Chetverikov S, Maksymovskiy V, Chetverikova-Ovchinyk D, Chetverikov M. Laparoscopic cytoreduction and HIPEC treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origins. In: 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021.) 24 квітня 2021 р.; Сеул. Корея. EP04-30.

– Dubinina VG, Osadchyy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. Одеський медичний журнал. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

– Ткаченко АИ, Осадчий ДН, Лысенко ВВ, Максимовский ВЕ, Лукьянчук ОВ, Четвериков СГ, Лысаченко ВВ, Чайка АМ, Чистяков РС, Меленевский АД, Машуков АА, Атанасов ДВ, Пирогов ВВ, Столярчук ЕА. Современные возможности лапароскопической пластики мочепузырно–прямокишечного свища. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 76–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.76>.

– Ткаченко АИ, Четвериков СГ, Осадчий ДН, Максимовский ВЕ, Атанасов ДВ, Лысаченко ВВ Наш опыт эндоскопической хирургии прямой кишки. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання абдомінальної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ, с. 57–58.

РОЗДІЛ 5

МЕТОД ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ХІМІОПЕРФУЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

5.1. Доопераційні та інтраопераційні критерії підбору пацієнтів для проведення процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії

Циторедуктивне операційне втручання в комбінації з процедурою гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, як варіант лікування хворих із перитонеальним канцероматозом, застосовується у всьому світі при пухлинах різних первинних локалізацій. Однак, на сьогодні немає загальновизнаних рекомендацій щодо критеріїв відбору пацієнтів для проведення циторедуктивних оперативних втручань в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією.

Планування виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії після циторедуктивного оперативного втручання починається на доопераційному етапі, а остаточне рішення щодо проведення HIPEC приймається після виконання циторедуктивного етапу операції. Важливе значення має детальний передопераційний анестезіологічний огляд, огляд суміжними спеціалістами для виявлення можливої супутньої патології, яка може негативно впливати на стан хворого у періоперативному періоді, у разі необхідності компенсації супутніх захворювань.

Проаналізовані клінічні результати лікування 57 хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Середній вік хворих становив $(56,7 \pm 6,1)$ років. Серед хворих з перитонеальним канцероматозом, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, був встановлений діагноз:

- епітеліальна карцинома яєчників – 35;
- колоректальна аденокарцинома – 9;

- аденокарцинома шлунка – 6;
- злоякісна мезотеліома очеревини – 7.

Кожний хворий з перитонеальним канцероматозом, якому виконувалась процедура гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на доопераційному етапі, був оцінений за шкалою ECOG, шкалою Карновського та шкалою Американського суспільства анестезіологів (ASA). Значну роль відігравало визначення індексу перитонеального канцероматозу у передопераційному періоді за допомогою інтраскопічних методів дослідження.

Оцінка за ECOG 0 була отримана у 32 пацієнтів, ECOG 1 – у 17 пацієнтів, ECOG 2 – у 8 пацієнтів. Хворим з оцінкою ECOG 3–4 CRS та HIPEC не проводився у зв'язку з хірургічними та анестезіологічними ризиками серед таких хворих, високою ймовірністю летального кінця. Серед хворих з оцінкою ECOG 0 частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень II–V ступенів тяжкості за Clavien-Dindo склала 28,1 % (9 хворих), ECOG 1 – 47,1 % (8 хворих), ECOG 2 – 75 % (6 хворих). При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з ECOG 0, ECOG 1 та ECOG 2 статусами за критерієм χ^2 Пірсона $\chi^2 = 6,295$; $p = 0,043$, тобто отримана різниця є статистично значущою. Отже, можна рекомендувати оцінку за ECOG, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Хворі з оцінкою ECOG 0–1 є кращими кандидатами для виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, адже їх початковий соматичний статус дозволяє їм переносити такі оперативні втручання з меншою ймовірністю виникнення післяопераційних ускладнень.

При оцінці хворих, яким проводилось циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, за шкалою Карновського отримано 100–90 % у 20 хворих, 80–70 % – у 24 хворих та 60–50 % – у 13 хворих. Серед хворих з оцінкою 100–90 % за шкалою Карновського частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень II–V ступенів тяжкості за Clavien-Dindo склала 25 % (5 хворих), 80–70 % – 33,3 %

(8 хворих), 60–50 % – 69,2 % (9 хворих). При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з оцінкою 100–90 %, 80–70 % та 60–50 % за шкалою Карновського за критерієм χ^2 Пірсона $\chi^2 = 6,988$; $p = 0,031$, тобто отримана різниця є статистично значущою. Отже, можна рекомендувати оцінку за шкалою Карновського, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Хворі з оцінкою 100–70 % є кращими кандидатами для виконання CRS та HIPEC, адже їх початковий соматичний статус дозволяє їм переносити такі оперативні втручання з меншою вірогідністю виникнення післяопераційних ускладнень.

При оцінці хворих за шкалою Американського суспільства анестезіологів у 13 хворих визначено ASA I, у 25 хворих – ASA II, у 12 хворих ASA III та у 7 хворих – ASA IV. Серед хворих з оцінкою ASA I частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень II–V ступенів тяжкості за Clavien-Dindo склала 30,7 % (4 хворих), ASA II – 28 % (7 хворих), ASA III 41,6 % (5 хворих) та ASA IV 85,7 % (6 хворих). При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих з ASA I–IV за критерієм χ^2 Пірсона $\chi^2 = 8,126$; $p = 0,044$, тобто отримана різниця є статистично значущою. Отже, можна рекомендувати оцінку за ASA, як один з доопераційних критеріїв вибору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Для хворих з оцінкою ASA IV виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією не є рекомендованим через надвисоку кількість післяопераційних ускладнень. В даному випадку при виконанні оперативного втручання за абсолютними показаннями необхідно обмежитись циторедукцією без виконання HIPEC.

Серед хворих, яким було виконано циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, було 43 хворих ≤ 65 років та 14 хворих > 65 років. Частота виникнення післяопераційних ускладнень II–V ступенів тяжкості за Clavien-Dindo серед хворих ≤ 65 років становила 64,3 %, серед хворих > 65 років – 30,2 %.

При порівнянні частоти виникнення післяопераційних ускладнень серед хворих віком ≤ 65 років та > 65 років за двобічним критерієм Фішера $p = 0,03056$, тобто отримана різниця є статистично значущою. Таким чином, вік пацієнта ≤ 65 років можна віднести до доопераційних критеріїв відбору хворих для виконання циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Однак, такий критерій не можна вважати абсолютним і необхідно індивідуально оцінювати соматичний статус кожного з пацієнта старечого та похилого віку.

Важливим критерієм для прийняття рішення щодо доцільності виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії є індекс перитонеального канцероматозу хворого, адже високий PCI асоційований з меншим відсотком повних (CC 0) циторедукцій. Індекс перитонеального канцероматозу усім хворим вимірювався доопераційно за допомогою інтраскопічних методів. При граничних значеннях індексу перитонеального канцероматозу, коли можливість досягнення повної циторедукції була сумнівною, виконувалась діагностична лапароскопія.

З 57 хворих, яким було виконано гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію, PCI < 10 мали 23 хворих, $0 \leq \text{PCI} \leq 20$ – 22 хворих та PCI > 20 – 11 хворих. При PCI < 10 CC 0–1 не було досягнуто в 4,3 % випадків (у 1 хворого), при $10 \leq \text{PCI} \leq 20$ – в 9,1 % випадків (у 2 хворих), PCI > 20 – в 36,4 % випадків (у 4 хворих). При порівнянні частоти досягнення CC 0–1 у хворих з PCI < 10 , $10 \leq \text{PCI} \leq 20$ та PCI > 20 за критерієм χ^2 Пірсона $\chi^2 = 7,359$; $p = 0,026$, тобто отримана різниця є статистично значущою.

Остаточне рішення щодо виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії приймалось інтраопераційно після закінчення циторедуктивного етапу. Беручи до уваги можливу глибину проникнення цитостатиків за даними інших досліджень, виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії є патогенетично виправданим при досягненні CC 0 та CC 1 циторедукції. А отже, при фінальній оцінці повноти циторедукції після видалення усієї резектабельної пухлинної маси стає зрозумілою доцільність виконання НІРЕС.

Таким чином, абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії є досягнення СС 0–1. До відносних критеріїв, що можуть бути визначені доопераційно та інтраопераційно, на користь виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії у хворих з перитонеальним канцероматозом при пухлинах різних первинних локалізацій можна віднести оцінку ECOG 0–1, оцінку за шкалою Карновського 100–70 %, ASA I–III, вік хворого ≤ 65 років та PCI ≤ 20 . Невідповідність хворого до вищеперелічених критеріїв не є абсолютним протипоказом до виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії, однак, можуть сприяти прийняттю негативного рішення щодо виконання HIPEC.

Визначені найбільш релевантні критерії у складному процесі відбору хворих із перитонеальним канцероматозом для проведення циторедуктивного оперативного втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією. Хоча, безперечно, кожний окремий випадок перитонеального канцероматозу має бути оцінений мультидисциплінарною онкологічною командою із прийняттям сумісного рішення разом із пацієнтом.

5.2. Вплив процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з циторедуктивною хірургією на клінічні результати та якість життя пацієнтів з розповсюдженими пухлинами черевної порожнини

До дослідження було включено 304 пацієнти (77 чоловіків, 227 жінок) з перитонеальним канцероматозом (ПК) різного походження, які проходили стаціонарне лікування, амбулаторне спостереження та лікування на клінічній базі Одеського національного медичного університету. Пацієнтів розподілили на дві групи:

- I група – пацієнти з перитонеальним канцероматозом, яким було виконано циторедуктивну операцію (CRS) + ад'ювантну хіміотерапію (ACT) – 247 пацієнтів;

– II група – пацієнти з перитонеальним канцероматозом, яким було виконано CRS + HIPEC + АСТ – 57 пацієнтів.

Стадію захворювання визначали на основі 7-го та 8-го видань Міжнародної класифікації TNM (відповідно до року встановлення первинного діагнозу). Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів проводилося згідно з рекомендаціями National Comprehensive Cancer Network, European Society for Medical Oncology, European Society of Gynecological Oncology та European Society of Surgical Oncology. Діагноз у всіх пацієнтів був перевірений гістологічно та імуногістохімічно.

Індекс перитонеального канцероматозу визначали у передопераційному періоді за допомогою інтраскопічних методів (комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастом та або магнітно-резонансна томографія з DWI режимом) та інтраопераційно для всіх пацієнтів. Обсяг циторедуктивної хірургії визначався залежно від поширення пухлинної маси. Інтраопераційні характеристики в обох групах (повнота циторедукції (completeness of cytoreduction – CC), час операції, інтраопераційна крововтрата), тривалість перебування в стаціонарі, частота ранніх (до 7 днів після операції) та пізніх (8–30 днів після операції) післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo, післяопераційна смертність та швидкість відновлення функції кишечника (перистальтики та стулу) після операції були оцінені.

Аналіз якості життя пацієнтів проводився за допомогою міжнародних шкал The Short Form-36 (SF-36) та European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 версія 3 до операції, перед спеціальним лікуванням, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії. SF36-це неспецифічний опитувальник, який відображає добробут і задоволення тими аспектами людського життя, на які впливає здоров'я. EORTC QLQ C-30 версія 3 – це специфічний опитувальник, призначений для пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями.

Стан пацієнтів обох груп оцінювали шляхом аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних показників. Після циторедуктивного

оперативного втручання та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на 2-гу, 5-ту добу та кожні 10 днів протягом 1 міс. після операції проводили електрокардіографію та лабораторні аналізи крові. Середній вік пацієнтів становив $(57,5 \pm 6,8)$ років (I група (CRS + АСТ) – $(57,7 \pm 7,2)$ років, II група (CRS + HIPEC + АСТ) – $(56,7 \pm 6,1)$ року; $p > 0,05$).

Серед пацієнтів з перитонеальним канцероматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження, які були включені в дослідження, було встановлено діагноз:

- 126 епітеліальних карцином яєчників (I група – 91 пацієнт, II група – 35 пацієнтів);
- 140 колоректальних аденокарцином (I група – 131 пацієнт, II група – 9 пацієнтів);
- 30 аденокарцином шлунка (I група – 24 пацієнти, II група – 6 пацієнтів);
- 8 злоякісних мезотеліом очеревини (I група – 1 пацієнт, II група – 7 пацієнтів).

Серед обох груп не було статистично значущої різниці середнього значення індексу перитонеального канцероматозу, обсягу циторедуктивного втручання ($p > 0,05$) (дані представлені в таблиці 5.1). У групі II (CRS + HIPEC + АСТ) статистично доведено збільшення тривалості операції порівняно з групою I (CRS + АСТ) $(187,3 \pm 65,8)$ та $(310,1 \pm 55,5)$ хв відповідно ($t=13,055$; $p < 0,0001$). Тривалість операції у групі II (CRS + HIPEC + АСТ) була більшою внаслідок виконання процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (90–120 хв).

Середня інтраопераційна крововтрата в II групі становить (340 ± 135) (150–1300) мл. У порівнянні з аналогічним параметром в I групі, згідно t-критерію Стьюдента, статистично значущої різниці не отримано ($t_{kr.} > t_{emp.}$). Інтраопераційне переливання крові було проведено у 97 (39,2 %) пацієнтів у I групі (CRS + АСТ) та 24 (42,1 %) в II групі (CRS + HIPEC + АСТ).

Інтраопераційні характеристики
пацієнтів I групи (CRS + АСТ) та II групи (CRS + HIPEC + АСТ)

Інтраопераційна характеристика	Група пацієнтів			
	I (CRS + ACT), n=247		II (CRS + HIPEC + ACT), n=57	
1	2		3	
PCI	13,6 ± 3,9		11,2 ± 5,2	
CC-0 and CC-1, n (%)	209 (84,6)		51 (89,5)	
Лапаротомія, n (%)	205 (83,0)		45 (78,9)	
Лапароскопія, n (%)	42 (17,0)		12 (21,1)	
Інтраопераційна крововтрата, мл	590 ± 125 (100–1750)		340 ± 135 (150–1300)	
Тривалість операції, хв	187,3 ± 65,8 (74–405)		310,1 ± 55,4 (215–372)	
Інтраопераційна гемотрансфузія:				
n (%)	97 (39,2)		24 (42,1)	
мл	490 ± 286	400–1650	350 ± 252	420–1480
Хірургічний обсяг операції, n (%)				
Стомія	60 (24,3)		10 (17,5)	
Субтотальна перитонектомія	22 (8,9)		5 (8,8)	
Кишкові анастомози	172 (69,6)		22 (38,6)	
Апендектомія	72 (29,1)		9 (15,8)	
Гістеректомія	66 (26,7)		21 (36,8)	

1	2	3
Аднекс- та овариоектомія	98 (39,7)	17 (29,8)
Анастомози сечовидільних шляхів	11 (4,5)	2 (3,5)
Передня тазова екзентерація	3 (1,2)	1 (1,8)
Задня тазова екзентерація	9 (3,6)	2 (3,5)
Резекція сечового міхура	24 (9,7)	5 (8,8)
Холецистектомія	28 (11,3)	3 (5,2)
Спленектомія	45 (18,2)	10 (17,5)
Резекція печінки / глісонової капсули	35 (14,2)	9 (15,8)
Резекція діафрагми	43 (17,4)	11 (19,3)

При порівнянні кількості пацієнтів, яким було виконано інтраопераційну гемотрансфузією в обох групах з використанням точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($\phi^*_{emp.} = 0,155$), тобто статистично значущої різниці не отримано. Середній обсяг переливання крові у пацієнтів, яким було виконано гемотрансфузію, становив (490 ± 286) (400–1650) мл у I групі та (350 ± 252) (420–1480) мл у II групі на 1 пацієнта ($t=3,4026$; $p = 0,008$).

Середня тривалість перебування на стаціонарному лікуванні в II групі (CRS + HIPEC + АСТ) становила $(12,4 \pm 5,1)$ (4–27) днів, в I групі (CRS + АСТ) $(9,7 \pm 5,9)$ (4–32) днів), ($t=3,19$; $p = 0,0016$).

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня за Clavien-Dindo мали місце у 50,2 % (124 пацієнти) (78 – у ранньому післяопераційному періоді, 46 – у пізньому післяопераційному періоді) в I групі та у 56,1 % (32 пацієнтів) (19 – у ранньому післяопераційному періоді, 13 – у пізньому післяопераційному

періоді) в II групі. Перелік та частоту ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у I групі (CRS + ACT) та II групі (CRS + HIPEC + ACT) наведено у таблицях 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.2

Ранні післяопераційні ускладнення серед пацієнтів у I групі (CRS + ACT) та II групі (CRS + HIPEC + ACT) II-IV ступеня за Clavien-Dindo

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 днів після операції)	Група пацієнтів, n (%)	
	I (CRS + ACT), n=247	II (CRS + HIPEC + ACT), n=57
Перфорація кишки	7 (3,9)	2 (3,5)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	9 (3,6)	4 (7,0)
Неспроможність кишкового анастомозу	16 (6,5)	5 (8,8)
Релапаротомія	19 (7,7)	5 (8,8)
Евентерація	5 (2,0)	3 (5,2)
Кишкова непрохідність	18 (7,3)	3 (5,2)
Гнійно-септичні ускладнення	20 (8,1)	7 (12,3)
Гостра ниркова недостатність	12 (4,9)	5 (8,8)
Гостра печінкова недостатність	7 (2,8)	1 (1,8)
Пневмоторакс	9 (3,6)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	7 (2,8)	1 (1,8)
Післяопераційна пневмонія	8 (3,2)	2 (3,5)
Тромбоз глибоких вен	7 (2,8)	2 (3,5)
Гострий інфаркт міокарда	1 (0,4)	0 (0,0)
Інсульт	4 (1,6)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	31 (12,6)	9 (15,8)
Перфорація виразки шлунка/ДПК	1 (0,4)	0 (0,0)
Кровотеча з виразки шлунка/ДПК	1 (0,4)	0 (0,0)
Летальність	3 (1,2)	0 (0,0)

Пізнні післяопераційні ускладнення серед пацієнтів у I групі (CRS + ACT) та II групі (CRS + HIPEC + ACT) II-IV ступеня за Clavien-Dindo

Пізнні післяопераційні ускладнення (від 8 до 30 днів після операції)	Група пацієнтів, n (%)	
	I (CRS + ACT), n=247	II (CRS + HIPEC + ACT), n=57
Неспроможність кишкового анастомозу	7 (2,8)	0 (0,0)
Релапаротомія	5 (2,0)	0 (0,0)
Кишкова нориця	7 (2,8)	1 (1,8)
Гнійно-септичні ускладнення	11 (4,5)	3 (5,2)
Евентерація	8 (3,2)	2 (3,5)
Вентральна грижа	6 (2,4)	2 (3,5)
Анемія	19 (7,7)	5 (8,8)
Тромбоз глибоких вен	3 (1,2)	0 (0,0)
Пневмонія	6 (2,4)	0 (0,0)
Гострий інфаркт міокарда	2 (0,8)	1 (1,8)
Інсульт	0	1 (1,8)
Гостра ниркова недостатність	6 (2,4)	3 (5,2)
Гостра печінкова недостатність	2 (0,8)	0 (0,0)
Летальність	5 (2,0)	0 (0,0)

При порівнянні кількості пацієнтів з післяопераційними ускладненнями у I групі (CRS + ACT) та II групі (CRS + HIPEC + ACT) за допомогою точного двостороннього критерію Фішера $p > 0,05$ ($\phi^*_{emp.} = 0,653$), тобто статистично значущої різниці не отримано. При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у пацієнтів II групи (CRS + HIPEC + ACT) гостра ниркова недостатність зустрічалась у 8,8 % хворих та у 4,9 % пацієнтів I групі (CRS + ACT) ($\chi^2=0,332$, $p > 0,05$), що, ймовірно, було спричинено впливом хіміотерапевтичних препаратів та тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Такі ускладнення, як внутрішньоочеревинна кровотеча – відповідно

7,0 % та 3,6 % ($\chi^2=0,275$; $p > 0,05$), евентерація – 5,2 % та 2,0 % ($\chi^2=0,174$; $p > 0,05$), гнійно-септичні ускладнення – 12,3 % та 8,1 % ($\chi^2 = 0,308$; $p > 0,05$). Тобто вірогідних відмінностей не виявлено.

При оцінці середньої тривалості відновлення функції травлення перистальтика відновлюється через $(1,9 \pm 0,5)$ (1–4) дні в I групі (CRS + АСТ) проти $(3,5 \pm 1,0)$ (1–6) днів у II групі (CRS + HIPEC + АСТ) ($t=17,456$, $p < 0,0001$). Дефекація в I групі спостерігалася через $(3,4 \pm 0,8)$ днів (2–8) проти $(5,6 \pm 1,2)$ дні (3–10) у II групі ($t=16,862$; $p < 0,0001$). Тобто різниця у швидкості повернення функції кишечника (перистальтики та стулу) у порівнюваних групах є статистично значущою. Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії сприяло погіршенню відновлення кишкової функції в ранньому післяопераційному періоді.

Загальна летальність становила 3,2 % (8 пацієнтів) в I групі (3 пацієнти у ранньому та 5 – у віддаленому післяопераційному періоді) та 0 – в II групі.

Пацієнтів обох груп оцінювали на токсичність хіміотерапевтичного лікування шляхом аналізу клінічних та лабораторних показників. Після гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на 2 та 5 день, а також перед кожним курсом ад'ювантної хіміотерапії та між третім та шостим днем кожного курсу, проводили моніторинг електрокардіографії та лабораторних показників крові та сечі. Смертей, пов'язаних з дією хіміотерапевтичних препаратів, зафіксовано не було.

Дані, отримані у групі II (CRS + HIPEC + АСТ), подібні до даних у групі I (CRS + АСТ). Найбільш поширеними проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія (у 38 (66,7 %) пацієнтів II групи та 155 (62,8 %) пацієнтів I групи) та лейкопенія (у 5 (33,3 %) пацієнтів II та 12 (27,9 %) пацієнти I групи).

Серед ранніх (до 7 днів) негематологічних побічних ефектів хіміотерапії, нудота, блювання та діарея були найчастішими у перші 24 год у 5 (33,3 %) пацієнтів та у 2 (13,3 %) пацієнтів протягом першого тижня групи II (CRS + HIPEC + АСТ) порівняно з 13 (30,2 %) та 5 (11,6 %) пацієнтами відповідно з групи I (CRS + АСТ). Серед відтермінованих побічних ефектів (7 днів – 1 міс.) хіміотерапевтичного лікування найчастіше спостерігалася периферична

нейропатія (у 8 (53,3 %) пацієнтів II групи та 27 (62,8 %) пацієнтів I групи). Для пізніх (від 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найбільш характерною була статева дисфункція (у 9 (60,0 %) пацієнтів II групи та 24 (55,8 %) пацієнтів I групи).

Порівнюючи частоту побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в I групі (CRS + АСТ) та у II групі (CRS + HIPEC + АСТ), отримані дані склали ($\chi^2 = 25,749$; $p = 0,0577$). Тому в цих групах не було статистично значущої різниці між частотою токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4 ступеня тяжкості.

При дослідженні якості життя у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій за SF-36 бали були розраховані за 8 шкалами, що дозволило оцінити фізичні (РН) та психологічні (МН) складові здоров'я. Діапазон параметрів кожної шкали становить 0–100. Вищі показники свідчать про кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям.

Анкетування з SF-36 проводили серед обох груп пацієнтів з ПК до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії (графіки представлені на рис. 5.1, 5.2).

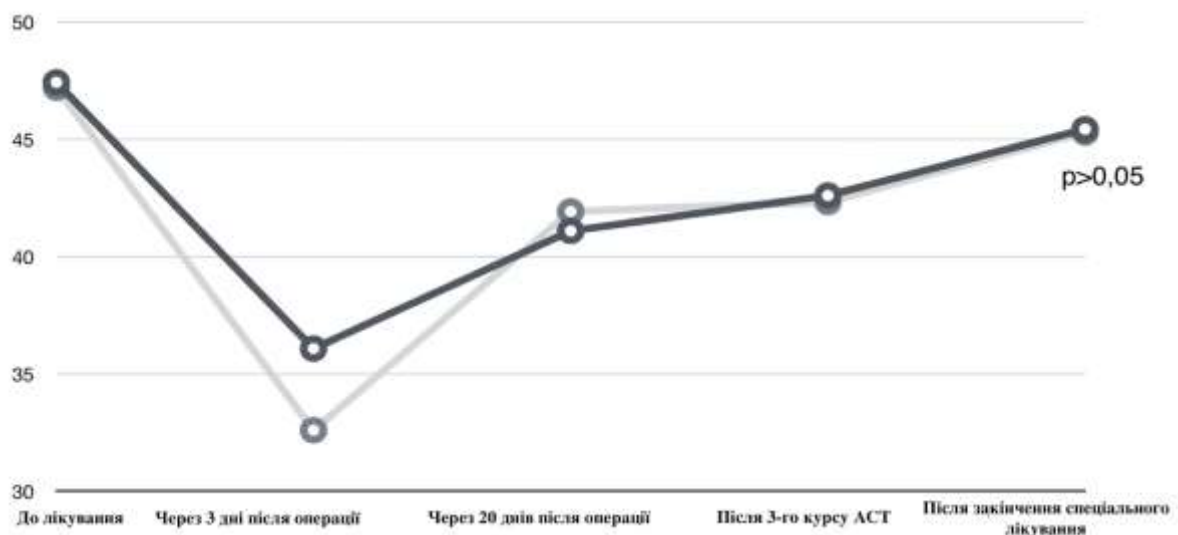


Рис. 5.1. Значення фізичного компонента здоров'я SF-36 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір на всіх етапах лікування

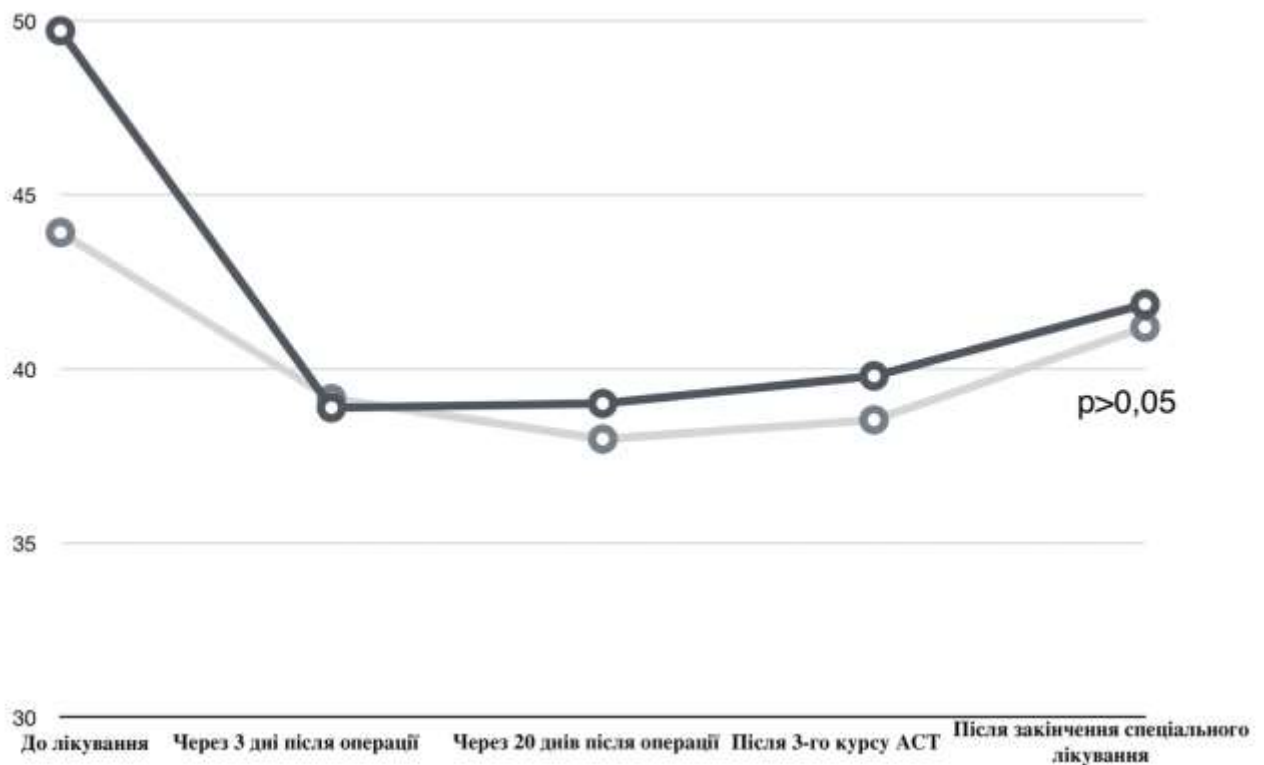


Рис. 5.2. Значення психологічного компонента здоров'я SF-36 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір на всіх етапах лікування

На початковому етапі (до спеціального лікування) середнє значення РН становило $(47,4 \pm 9,4)$ у групі I та $(47,2 \pm 9,8)$ у групі II (CRS + HIPEC + АСТ). Середнє значення МН на вихідному рівні становило $(49,7 \pm 11,2)$ у групі I та $(43,9 \pm 0,9)$ у групі II (CRS + АСТ). До початку спеціального лікування статистично значущої різниці в параметрах фізичного та психологічного компонентів здоров'я серед обох груп хворих з перитонеальним канцероматозом не було.

Якість життя оцінювали в ранньому (3-й день) та пізньому післяопераційному періоді (20-й день). У ранньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(36,1 \pm 9,7)$ у групі I та $(32,6 \pm 8,8)$ у групі II; $(t=2,485; p = 0,014)$, середнє значення МН становило $(38,9 \pm 9,5)$ та $(39,2 \pm 10,1)$ відповідно. У пізньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(41,1 \pm 9,3)$ у групі I та $(41,9 \pm 10,4)$ у групі II; середнє значення МН становило $(39,0 \pm 9,2)$ та $(38,0 \pm 7,6)$ відповідно.

Під час ад'ювантної хіміотерапії (до 4-го курсу АСТ) середнє значення фізичного компонента здоров'я становило ($42,6 \pm 10,3$) у групі I (CRS + АСТ) та ($42,3 \pm 9,1$) у групі II (CRS + HIPEC + АСТ); середнє значення психологічного компонента здоров'я становило ($39,8 \pm 7,9$) та ($38,5 \pm 9,6$) відповідно. Через 1 міс. після ад'ювантної хіміотерапії середнє значення РН становило ($45,4 \pm 10,8$) у групі I та ($45,3 \pm 9,7$) у групі II; середнє значення МН становило ($41,9 \pm 10,3$) та ($41,2 \pm 8,5$) відповідно. За критерієм Ст'юдента в усіх вибірках достовірних відмінностей не встановлено (p від 0,94 до 0,98).

Ці результати демонструють відсутність значної різниці в параметрах фізичного та психологічного компонентів здоров'я у пацієнтів з перитонеальним канцероматозом в обох групах.

Наявність злоякісного процесу, локалізація пухлин та спеціальне лікування значно впливають на якість життя пацієнтів з перитонеальним канцероматозом. Зокрема, абдомінальні (шлунково-кишкові) симптоми, наявність яких може значно знизити якість життя, є специфічними для пацієнтів з перитонеальним канцероматозом. Такі симптоми включають здуття живота, біль або судоми, диспепсичні симптоми та інші розлади травлення. Урологічні та гінекологічні симптоми зустрічаються рідше, але вони часто можуть бути викликані лікуванням. Найбільш поширеними з них є часте сечовипускання.

Найпоширенішими побічними ефектами хіміотерапії у хворих з перитонеальним канцероматозом є нудота та блювання, поганий апетит, алопеція, периферична нейропатія, включаючи оніміння та слабкість кінцівок, інші сенсорні зміни, шкірні симптоми та м'язовий біль, які також можна оцінити за допомогою EORTC QLQ-C30. Тому для оцінки якості життя пацієнтів з перитонеальним канцероматозом проводиться аналіз наявності та частоти всіх цих симптомів. Усі дані, отримані шляхом заповнення анкети EORTC QLQ-C30, були проаналізовані відповідно до рекомендацій групи EORTC та представлені на рисунках 5.3–5.7.

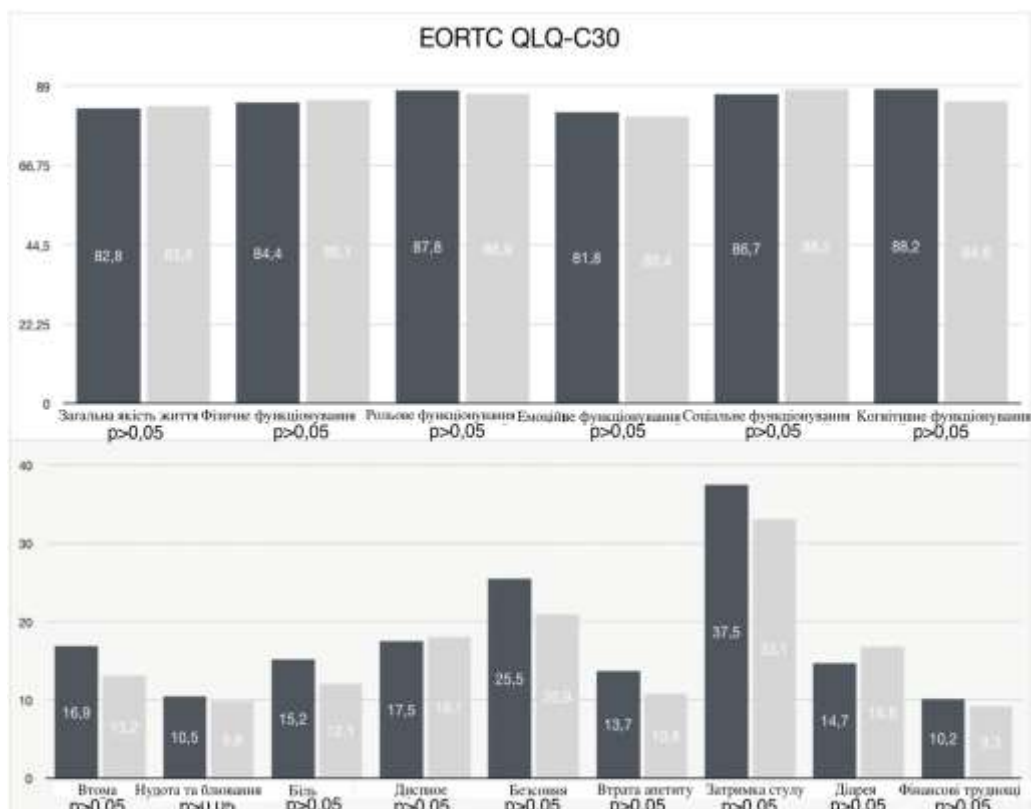


Рис. 5.3. Значення шкал EORTC QLQ-C30 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір до спеціального лікування

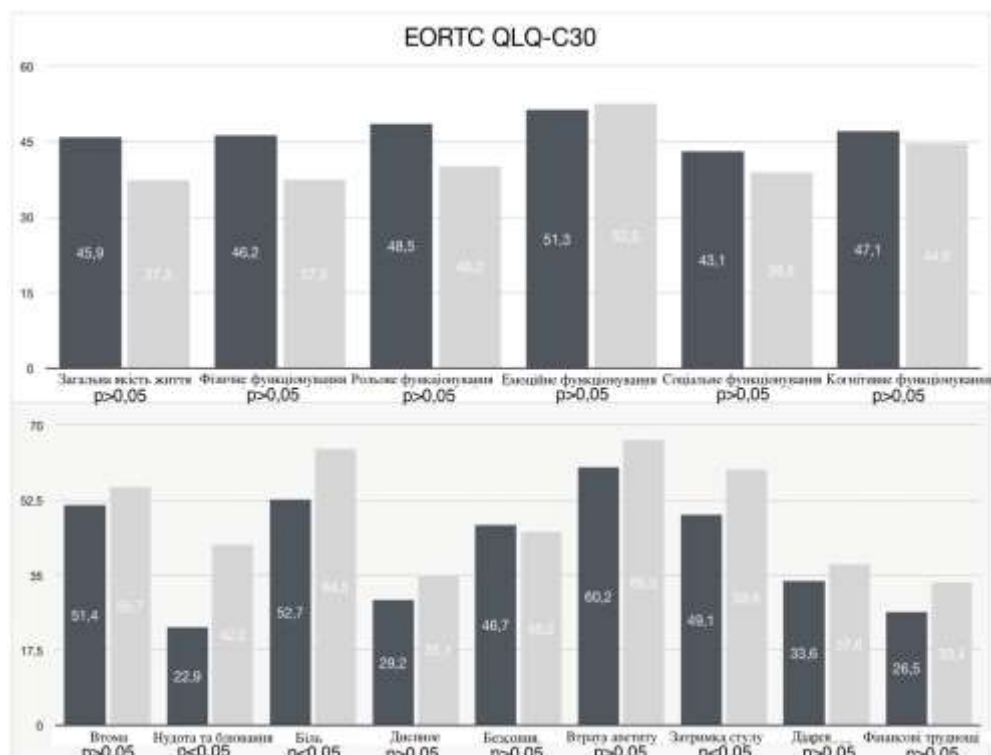


Рис. 5.4. Значення шкал EORTC QLQ-C30 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір через 3 дні після операції

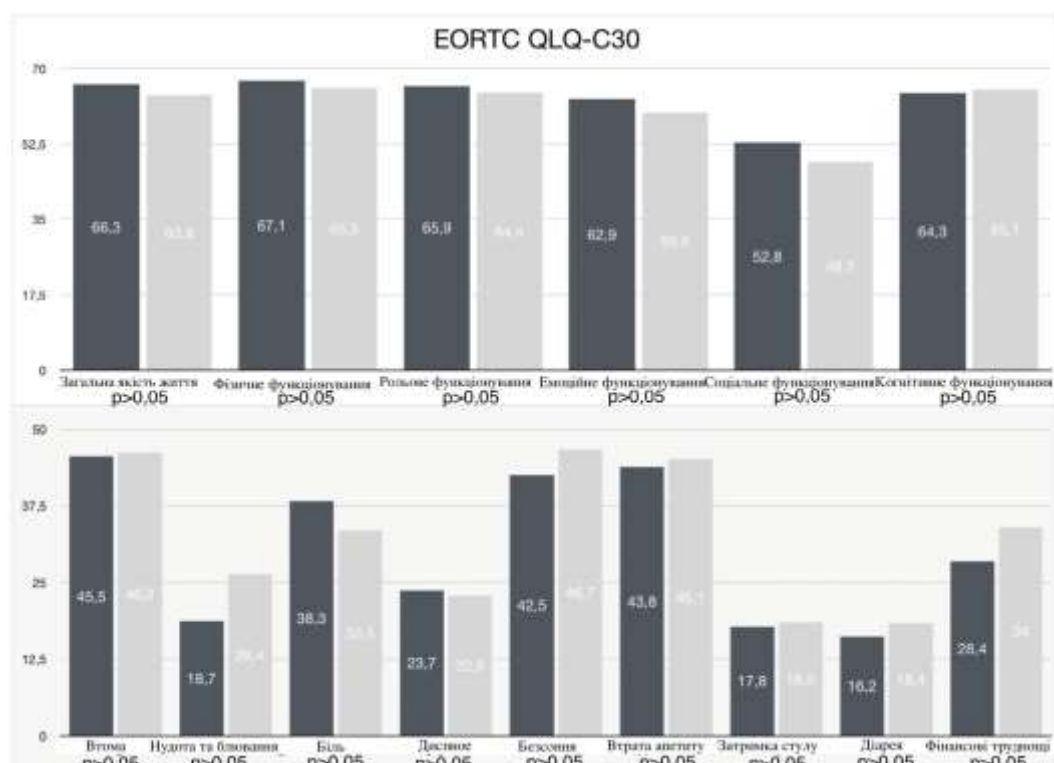


Рис. 5.5. Значення шкал EORTC QLQ-C30 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір через 20 днів після операції

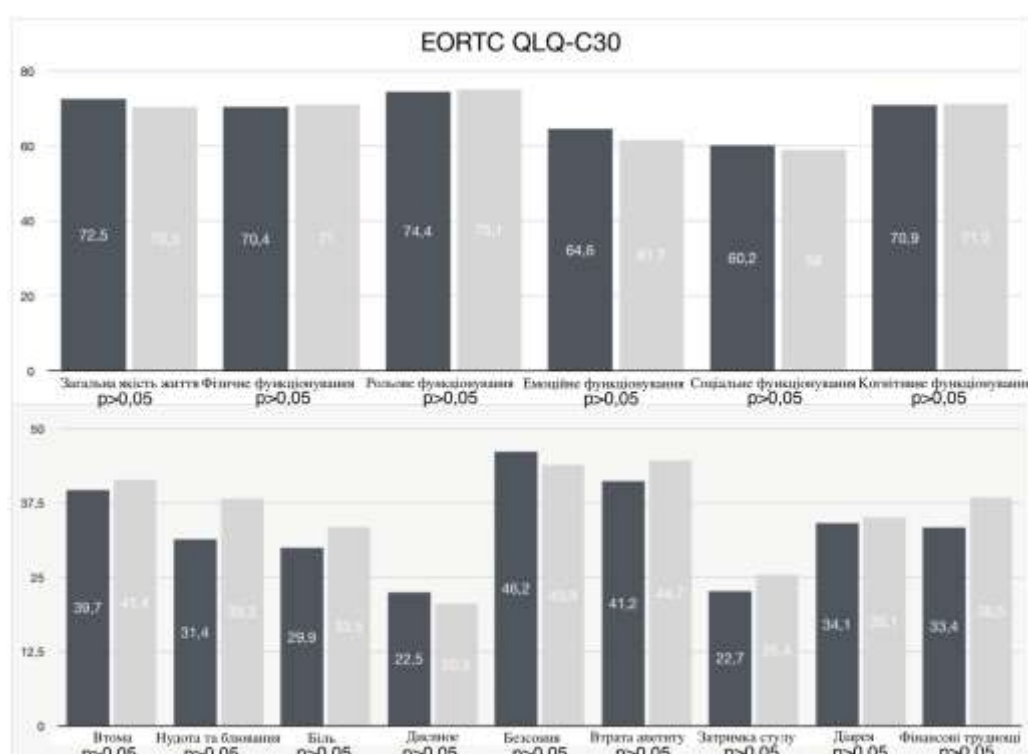


Рис. 5.6. Значення шкал EORTC QLQ-C30 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір після третього курсу АСТ

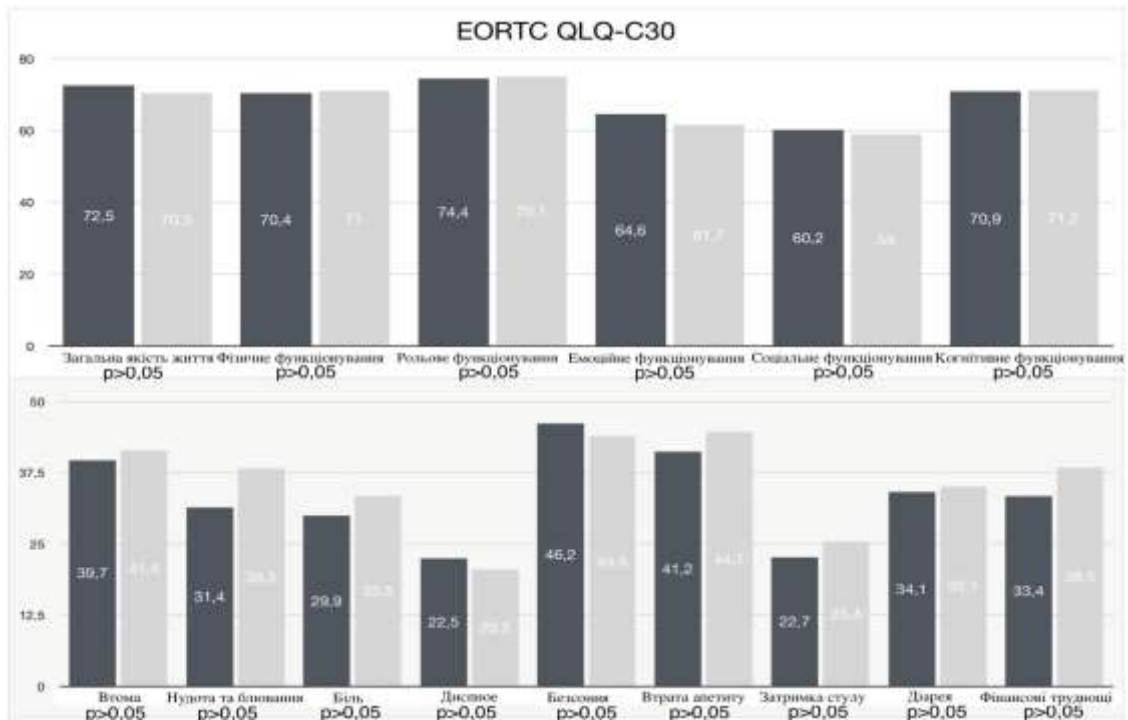


Рис. 5.7. Значення шкал EORTC QLQ-C30 у пацієнтів I групи (CRS + АСТ) – темно-сірий колір та II групи (CRS + HIPEC + АСТ) – світло-сірий колір через 1 міс. після закінчення спеціального лікування

Статистично значущої різниці між показниками функціональних, симптоматичних шкал та показником загальної якості життя до початку спеціального лікування не було ($p > 0,05$). У ранньому післяопераційному періоді була отримана різниця за шкалами болю ($\chi^2=2,821$; $p = 0,093$), нудоти та блювання ($\chi^2=7,526$; $p = 0,006$), затримки стулу ($\chi^2=1,518$; $p = 0,218$) між пацієнтами I (CRS + АСТ) та II (CRS + HIPEC + АСТ) груп.

При порівнянні обох груп пацієнтів із перитонеальним канцероматозом за t-критерієм Стюдента, немає суттєвої різниці між функціональними, симптомними шкалами та загальною якістю життя у пізньому післяопераційному періоді, після третього курсу ад'ювантної хіміотерапії та через 1 міс. після ад'ювантної хіміотерапії ($t_{kr.} > t_{emp.}$ згідно t-критерію Стюдента ($p > 0,05$)).

Погіршення якості життя пацієнтів, які перенесли гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію, через збільшення показників болю, нудоти та блювання, затримки стулу та шлунково-кишкових симптомів спостерігалось

лише в ранньому післяопераційному періоді. На наступних стадіях спеціального лікування та після його завершення не спостерігалось погіршення якості життя серед пацієнтів, які перенесли гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію порівняно з контрольною групою.

Таким чином, техніка гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії продемонструвала свою клінічну безпеку при лікуванні хворих з перитонеальним канцероматозом. Середній обсяг інтраопераційної крововтрати та частота післяопераційних ускладнень у пацієнтів, які перенесли циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, статистично достовірно не перевищували подібних параметрів у групі без HIPEC.

У пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, які перенесли циторедуктивне оперативне втручання в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, спостерігалось погіршення якості життя відповідно до опитувальника EORTC QLQ-C30 у ранньому післяопераційному періоді порівняно з тими, хто переніс лише циторедукцію без HIPEC. На наступних етапах лікування не існує суттєвої різниці між функціональними, симптоматичними шкалами та загальним показником якості життя пацієнтів, які перенесли HIPEC, порівняно з пацієнтами, які перенесли тільки CRS.

Таким чином, HIPEC в комбінації з CRS не погіршує клінічних результатів пацієнтів і може бути рекомендований для лікування хворих з перитонеальним канцероматозом різних первинних локалізацій. Також, для більш об'єктивної оцінки якості життя пацієнтів з перитонеальним канцероматозом, рекомендується використання специфічних анкет для онкологічних хворих.

Матеріали розділу викладені в наступних публікаціях [1, 7, 9, 18, 20, 29, 86, 317]:

– Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and

quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/wo.2021.112038.

– Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Medicine*. 2019; 8(6): 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204.

– Бондар ОВ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.

– Дубинина ВГ, Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза. В: Матеріали науково-практичного семінару. Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги. 25–26 серпня 2016 р.; Херсон, с. 24–26.

– Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. *Лікарська справа*. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.).

– Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Осадчий ДН, Четвериков СГ. Применение HIPEC в лечении распространенных опухолей брюшной полости и малого таза. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза. 18–19 травня 2017 р.; Одеса, с. 34–35.

– Максимовський ВС, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВС, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування високочастотного електрозварювання

живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини. В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

– Пыхтеева ЕД, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры HIPEC с использованием цисплатина при перитонеальном канцероматозе. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2016. 4(46): 113–120. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140025/14-Pihteeva.pdf?sequence=1>.

РОЗДІЛ 6

ЦИТОРЕДУКТИВНИЙ ОБСЯГ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНІ ПУХЛИНИ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

6.1. Оптимальність циторедукції при перитонеальному канцероматозі різної локалізації первинних пухлин. Мультиорганні резекції органів черевної порожнини при розповсюджених пухлинах черевної порожнини та малого таза

Розглянуто результати лікування 246 хворих (68 чоловіків, 178 жінок) з розповсюдженими черевною порожниною пухлинами різного походження (рак яєчника – 91 пацієнтка, шлунка – 4 пацієнти, колоректальний рак – 131 пацієнт), які проходили лікування (циторедуктивна хірургія без гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії (HIPEC). Пацієнти були розподілені на дві групи:

- I група (CC 0–1) – пацієнти з перитонеальним канцероматозом, яким було виконано повну чи оптимальну циторедукцією (CC 0 та CC 1) – 209 пацієнтів;
- II група (CC 2–3) – пацієнти з перитонеальним канцероматозом, яким було виконано субоптимальну або неоптимальну циторедукцію – 37 пацієнтів.

Стадію захворювання визначали згідно з Міжнародною класифікацією TNM 7-го та 8-го видання (за роком первинного діагнозу) та FIGO (2015). Клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів проводили згідно з рекомендаціями Національної комплексної онкологічної мережі (NCCN), Європейського товариства з медичної онкології (ESMO), Європейського товариства гінекологічної онкології (ESGO) та Європейського товариства хірургічної онкології (ESSO). Діагноз у всіх пацієнтів був підтверджений гістологічно та імуногістохімічно.

Ступінь розповсюдження пухлини, а також індекс перитонеального канцероматозу за P. Shugabaker (PCI) визначали у передопераційному періоді за

допомогою інтраскопічних методів (комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням та/або магнітно-резонансною томографією з використанням дифузно-зваженої візуалізації) та інтраопераційно для всіх пацієнтів.

Повноту циторедукції (Completeness of cytoreduction score – CC 0–3) визначали після завершення оперативного втручання для кожного з пацієнтів. Оцінювали інтраопераційні характеристики в обох групах (повнота циторедукції (CC), тривалість операції, інтраопераційна крововтрата), тривалість перебування у стаціонарі, частота ранніх (до 7 днів після операції) та пізніх (8–30 днів після операції) післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo, післяопераційну смертність, швидкість відновлення функції кишківника (перистальтику та стул) після операції.

Аналіз якості життя пацієнтів проводили за міжнародною шкалою Short form-36 (SF-36) та European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30) версія 3 до операції, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, до четвертого циклу хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії. SF-36 – це неспецифічна анкета, яка відображає самопочуття та задоволення тих аспектів людського життя, на які впливає здоров'я. EORTC QLQ C-30 версія 3 – це специфічний онкологічний опитувальник, призначений для оцінки якості життя онкологічних хворих.

Стан пацієнтів обох груп оцінювали шляхом аналізу клінічних, інструментальних та лабораторних показників. Порівняння груп пацієнтів за критеріями, представленими числовими змінними, проводили за допомогою t-критерію Стюдента для незалежних вибірок. Для порівняння частоти в групах використовували тест χ^2 . Середній вік хворих склав ($55,4 \pm 7,6$) років: (I група (CC 0–1) – ($56,1 \pm 8,7$) років, II група (CC 2–3) – ($54,5 \pm 8,4$) років ($t=1,036$; $p = 0,301$).

У хворих в обох групах були проаналізовані аліментарний статус, обтяженість сімейного анамнезу, наявність вторинної анемії та супутньої патології (змішана супутня патологія, серцево-судинні захворювання,

захворювання дихальної, сечовидільної систем, нейроендокринна патологія). За кожним з показників визначена статистична однорідність груп ($p > 0,05$). Серед обох груп, не було визначено статистично значущої різниці значення середнього показника індексу перитонеального канцероматозу, інтраопераційних характеристик хворих ($p > 0,05$) (дані представлені у таблиці 6.1). При порівнянні частоти виявлення «сальникового коржа» у пацієнтів I групи (СС 0–1) визначався у 2 (0,9 %) пацієнтів, проти 6 (16,2 %) у пацієнтів II групи (СС 2–3), ($\varphi^*_{\text{emp.}} = 0,0002$; $p < 0,05$).

Таблиця 6.1

Характеристики хворих у групах I (СС 0–1) та II (СС 2–3)

Характеристика	Група хворих, n (%)	
	I (СС 0–1), n = 209	II (СС 2–3), n = 37
1	2	3
PCI, балів	13,7 ± 5,8	12,9 ± 5,7
Лапаротомія	177 (84,7)	28 (75,7)
Лапароскопія	32 (15,3)	9 (24,3)
Резекція тонкої кишки	45 (21,5)	8 (21,6)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні		
- правобічна геміколектомія	57 (27,2)	10 (27,0)
- лівобічна геміколектомія	23 (9,7)	6 (16,2)
- резекція сигмоподібної кишки	30 (14,4)	5 (13,5)
- резекція прямої кишки	37 (17,7)	6 (16,2)
Формування кишкової стоми	52 (24,9)	8 (21,6)
Апендектомія	66 (31,6)	6 (16,2)
Екстирпація матки з придатками	62 (29,7)	14 (37,8)
Аднекс- або оваріоектомія	89 (42,6)	9 (24,3)
Сечові анастомози	10 (4,8)	1 (2,7)
Передня екзентерація	2 (1,0)	1 (2,7)
Задня екзентерація	8 (3,8)	1 (2,7)

Продовження таблиці 6.1

1	2	3
Резекція сечового міхура	21 (10)	3 (8,1)
Холецистектомія	17 (8,1)	1 (2,7)
Резекція підшлункової залози	5 (2,4)	0 (0)
Спленектомія	37 (17,7)	8 (21,6)
Резекція печінки	30 (14,4)	5 (13,5)
Резекція діафрагми	35 (16,7)	8 (21,6)
Субтотальна перитонектомія	17 (8,1)	5 (13,5)
- тазова перитонектомія	87 (41,6)	15 (40,5)
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	26 (12,4)	7 (18,9)
- передня парієтальна перитонектомія	31 (14,8)	11 (29,7)
- права піддіафрагмальна перитонектомія	35 (16,7)	12 (32,4)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	53 (25,4)	14 (37,8)

У групі I (повна та оптимальна циторедукція) статистично доведено збільшення тривалості операції порівняно з групою II (CC 2–3): ($308,5 \pm 67,2$) та ($170,5 \pm 55,6$) хв відповідно ($t = 11,791$; $p < 0,001$). Тобто якісно виконана циторедукція потребує додаткового часу.

Середня інтраопераційна крововтрата в I групі становила (480 ± 135) ($150\text{--}2300$) мл у порівнянні з аналогічним параметром у II групі – (325 ± 115) ($100\text{--}180$) мл ($t = 6,572$; $p < 0,001$). Інтраопераційне переливання крові було проведено у 115 (55,0 %) пацієнтів у I групі та 16 (43,2 %) в II групі. При порівнянні кількості пацієнтів, яким було виконано інтраопераційну гемотрансфузією, в обох групах з використанням точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($\phi^{\text{emp.}} = 0,155$), тобто статистично значущої різниці не отримано.

Середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі в групі I (CC 0–1) склав ($13,8 \pm 1,5$) (6–27) діб, що є тривалішим, ніж у групі II (CC 2–3) ($9,7 \pm 1,6$) (4–19) діб, ($t = 15,172$; $p < 0,001$).

При оцінці середньої тривалості відновлення травної функції поява перистальтики в групі I спостерігалась через $(3,0 \pm 1,2)$ (1–5) доби, а в II групі – через $(2,5 \pm 0,9)$ (1–4) доби ($t = 2,415$; $p = 0,017$). Поява стулу в I групі відзначалась через $(6,2 \pm 2,0)$ (3–10) доби, у II групі – через $(5,7 \pm 1,5)$ (2–8) доби відповідно ($t = 1,449$; $p = 0,149$). Відмінності рівня ознаки появи стулу у порівнюваних групах не є статистично значущими. Отже, збільшення радикальності оперативного втручання має несуттєвий вплив на відновлення травної функції в післяопераційному періоді.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo мали місце серед 46,8 % хворих (98 пацієнтів): (у 70 пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді (33,5 %), у 28 – в пізньому післяопераційному періоді (13,4 %) в групі I (CC 0–1) та серед 64,8 % хворих (24 пацієнтів) (у 16 пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді (43,2 %), у 8 – в пізньому післяопераційному періоді (21,6 %) у групі II (CC 2–3). Достовірної різниці за критерієм χ^2 між цими групами не визначено ($\chi^2=1,314$, $p = 0,252$).

Отже, збільшення повноти циторедуктивних оперативних втручань фактично не впливало на частоту виникнення післяопераційних ускладнень, прямо пов'язаних з більшою частотою резекцій кишківника (з накладанням анастомозів) та хірургією діафрагми серед проаналізованих хворих. Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у групах I (CC 0–1) та II (CC 2–3) наведений у таблицях 6.2 та 6.3.

Якість життя за опитувальником SF-36 оцінювали в ранньому (3-й день) та пізньому (20-й день) післяопераційному періоді. У ранньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(31,9 \pm 8,7)$ у групі I та $(43,7 \pm 7,8)$ у групі II ($t = 8,247$; $p < 0,001$); середнє значення МН становило $(35,5 \pm 9,8)$ та $(33,2 \pm 9,1)$ відповідно ($t = 1,382$; $p = 0,168$). У пізньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(40,2 \pm 9,4)$ у групі I та $(42,2 \pm 10,5)$ у групі II ($t=1,189$; $p = 0,236$); середнє значення МН становило $(38,5 \pm 9,2)$ та $(35,5 \pm 8,6)$ відповідно ($t = 1,827$; $p = 0,069$).

**Ранні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах I (CC 0–1) та II (CC 2–3) (I–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo)**

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих, n (%)	
	I (CC 0–1), n = 209	II (CC 2–3), n = 37
Перфорація кишечника	6 (2,9)	1 (2,7)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	7 (3,3)	2 (5,4)
Неспроможність кишкового анастомозу	12 (5,7)	4 (10,8)
Релапаротомія	15 (7,2)	4 (10,8)
Евентерація	6 (2,9)	1 (2,7)
Кишкова непрохідність	15 (7,2)	3 (8,1)
Гнійно-септичні ускладнення	16 (7,6)	4 (10,8)
Гостра ниркова недостатність	10 (4,9)	2 (5,4)
Гостра печінкова недостатність	5 (2,4)	2 (5,4)
Плеврит	10 (4,9)	2 (5,4)
Пневмоторакс	8 (3,8)	1 (2,7)
Тромбоемболія легеневої артерії	5 (2,4)	2 (5,4)
Післяопераційна пневмонія	7 (3,3)	1 (2,7)
Тромбоз глибоких вен	6 (2,9)	1 (2,7)
Порушення мозкового кровообігу	4 (1,9)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	23 (15,0)	7 (18,9)
Летальність	2 (0,8)	1 (2,7)

**Пізнi післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах I та II (II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo)**

Пізнi післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)	
	I (CC 0–1), n = 209	II (CC 2–3), n = 37
Неспроможність кишкового анастомозу	5 (2,4)	2 (5,4)
Релапаротомія	4 (1,9)	1 (2,7)
Формування кишкової фістули	5 (2,4)	2 (5,4)
Гнійно-септичні ускладнення	9 (4,3)	2 (5,4)
Евентерація	6 (2,9)	2 (5,4)
Післяопераційна грижа	5 (2,4)	1 (2,7)
Анемія у післяопераційному періоді	15 (7,2)	4 (10,8)
Тромбоз глибоких вен	3 (1,4)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	4 (1,9)	1 (2,7)
Інфаркт міокарда	1 (0,5)	1 (2,7)
Гостра ниркова недостатність	4 (1,9)	2 (5,4)
Гостра печінкова недостатність	1 (0,5)	1 (2,7)
Летальність	3 (1,4)	1 (2,7)

Інтраопераційних смертей в обох групах не було. Всього в досліджуваних групах померло 8 (3,3 %) хворих : у першій групі – 5 (2,4 %) хворих, другій – 3 (8,1 %) хворих ($\phi = 1,103$, $p > 0,05$). У ранньому післяопераційному періоді померло 2 (0,8 %) хворих I групи та 1 (2,7 %) хворий II групи, ($\phi = 0,388$, $p > 0,05$). У пізньому післяопераційному періоді в групі I померло 3 (1,4 %) пацієнти та 2 – у II групі (5,4 %), ($\phi = 0,164$; $p > 0,05$).

При аналізі якості життя хворих в обох групах за допомогою опитувальника EORTC QLQ-C30 за тестом Mann-Whitney на доопераційному

етапі достовірної різниці у показниках загальної якості життя хворих, показниках усіх симптомних шкал та шкал фізичного, емоційного, когнітивного функціонування не було при рівні значущості $p = 0,05$.

Використання циторедуктивного підходу збільшує технічну складність оперативного втручання, проте, в даному дослідженні дозволило в більшій кількості пацієнтів досягти СС 0–1 циторедукції у порівнянні з класичними підходами та дозволяє покращити онкологічні результати лікування хворих.

В даному дослідженні для досягнення повної та оптимальної циторедукції для проведення мультиорганих резекцій у 148 випадках до циторедуктивних оперативних втручань залучалися спеціалісти декількох профілів (онкохірурги, онкогінекологи, урологи, судинні хірурги).

6.2. Реконструктивний етап циторедуктивного хірургічного втручання

Після виконання циторедуктивного оперативного втручання перед хірургічною командою постає завдання виконати реконструктивний етап операції. У попередніх розділах описані можливі обсяги оперативних втручань, виконання яких може бути необхідним при поширених пухлинах черевної порожнини та органів малого таза. Видалення пухлин може супроводжуватись множинними мультиорганими резекціями. Подальший реконструктивний етап має бути раціонально визначений для кожного пацієнта. Необхідно мінімізувати ризик виникнення післяопераційних ускладнень, тривалість періоду перебування в хірургічному стаціонарі та періоду реабілітації, виконати максимально фізіологічне відновлення резектованих органів та їх функцій. Результатом реконструкції має бути повне або максимально можливе відновлення якості життя хворого після циторедуктивного оперативного втручання.

Обсяг можливої реконструкції може обмежуватись соматичним статусом та віком хворого, його нутрітивним статусом, поширеністю пухлинного процесу, наявністю кишкової непрохідності, інтраопераційною крововтратою, загальним обсягом резекції органів, тривалістю оперативного втручання.

Внаслідок циторедуктивного оперативного втручання на органах шлунково-кишкового тракту найчастіше необхідно формування тонкокишкових, тонкотовстокишкових, товстокишкових, шлунково-кишкових анастомозів.

Виконання циторедуктивних операцій при пухлинах, що залучають органи сечовидільної системи, можуть супроводжуватись формуванням уретероцистоанастомозів, формуванням ортотопічного сечового міхура, формуванням тонкокишкового кондуїту.

При великих дефектах після резекції діафрагми необхідною є пластика власними тканинами з/без використання сітчастих імплантатів.

При дефектах опорних структур черевної стінки після резекції пухлин, що залучають апоневротично-м'язовий шари, залежно від розмірів дефекту можливо виконання сепараційних пластик черевної стінки з/без використання сітчастих імплантатів.

Для пацієнтів з поширеними пухлинами черевної порожнини та малого таза разом з важливістю максимального подовження тривалості їх життя, є збереження його якості. Формування кишкових стом та уростом знижує якість життя хворого через негативний вплив та показники образу тіла, на соціальне та рольове функціонування хворих. Втрата контролю над випорожненням або сечовипусканням, можливий гучний метеоризм, ризик відриву сечо- або калоприймача та, як результат, неприємний запах та підтікання калу або сечі, також є тривожними для пацієнта факторами, які можуть знизити його соціальну активність і якість життя в цілому. Саме тому уникати формування стоми необхідно у всіх ситуаціях, коли формування анастомозів є можливим та безпечним для пацієнта.

При резекціях тонкої кишки перевага надавалась формуванню тонкокишкового анастомозу «бік в бік» у переважній більшості випадків. При правобічній геміколектомії перевага надавалась формуванню тонкотовстокишкового анастомозу. При лівобічній геміколектомії, при резекції сигмоподібної кишки, прямої кишки у хворих без симптомів кишкової непрохідності та при задовільному нутрітивному статусі перевага надавалась

формуванню товсто-товстокишкового анастомозу «кінець в кінець». У випадках наявної субкомпенсованої кишкової непрохідності, зниження показників нутритивного статусу, наявності тяжкої супутньої патології, в разі необхідності формування більше, ніж одного кишкового анастомозу, можливим варіантом було формування первинного товсто-товстокишкового анастомозу «кінець в кінець» з виведенням дивертивної ілеостоми. В разі декомпенсованої кишкової непрохідності у хворих з пухлинами лівої половини ободової кишки, сигмоподібної кишки та прямої кишки, формувалась товстокишкова стома. У всіх випадках низьких та ультранизьких передніх резекцій прямої кишки без декомпенсованої кишкової непрохідності формувався апаратний сигмо-ректоанастомоз «кінець в кінець» з виведенням дивертивної ілеостоми. Реконструкція тонкої кишки після формування дивертивної ілеостоми виконувалась через 1–2 міс. після операції за умови відсутності ознак прогресії захворювання.

На реконструктивному етапі після гастректомії та дистальної субтотальної резекції шлунка перевага надавалась гастро- або езофагоєюноанастомозу за Ру або термінолатеральному гастро- або езофаєюноанастомозу (анастомоз Omega) з міжкишковим співвустям «бік в бік» за Брауном. Термінолатеральний езофагоєюноанастомоз виконувався за методикою Бондаря.

Резекція сечоводу виконувалась в 4,8 % (у 10 хворих) в I групі та у 2,7 % (у 1 хворого) в II групі. Для реконструкції сечовидільних шляхів виконувались при можливості уретеро-уретероанастомоз або в разі недостатності тканин сечоводу – реконструкція за методикою Боарі з Psoas-hitch (уретероцистонеостомія). Для профілактики неспроможності анастомозів сечовидільних шляхів за необхідності виконувалась нефростомія. Для профілактики стриктури анастомозів сечовидільних шляхів виконувалось стентування сечоводів.

Цистектомія була виконана в 1,0 % (у 2 хворих) в I групі та у 2,7 % (у 1 хворого) в II групі. Питання подальшої деривації сечі залишається актуальним серед хворих, яким виконуються циторедуктивні оперативні

втручання з приводу поширених пухлинних процесів черевної порожнини. Для збереження якості життя перевага надавалась ортотопічній цистопластиці за Штудером, що була виконана у хворих. Альтернативою є використання інконтинентних методик у пацієнтів старшої вікової групи або з вираженою супутньою патологією у вигляді формування ілеального кондуїту за Брікером або уретерокутанеостомії.

Резекція діафрагми виконувалась в 16,7 % (у 35 хворих) в I групі та у 21,6 % (у 8 хворих) в II групі. При невеликих розмірах дефекта виконувалось ушивання діафрагми. Актуальним є питання закриття великих дефектів діафрагми. На даний момент перевага надається використанню синтетичних імплантатів через їх високу функціональність у порівнянні з будь-якими аутологічними методиками пластики. Аутологічна пластика також супроводжується більшою операційною травмою та неминучим рубцюванням аутопротеза на відміну від пластики синтетичним протезом.

Таким чином, повнота циторедуктивного оперативного втручання несуттєво впливає на частоту виникнення післяопераційних ускладнень як у ранньому, так і у віддаленому післяопераційному періоді, на рівень летальності, якість життя оперованих хворих. Але повнота видалення пухлинної тканини впливає на онкологічні результати лікування хворих на розповсюджені черевною порожниною пухлини, що буде представлено в наступних розділах дисертаційного дослідження. Для досягнення повних та оптимальних об'ємів циторедукції доводиться застосовувати мультиорганні резекції та перитонектомії. Робота багатoproфільних операційних бригад дозволяє звести до мінімуму збільшення частоти післяопераційних ускладнень, пов'язане зі збільшенням об'ємів операцій. Вагомий вплив на клінічні результати лікування спостерігається також внаслідок використання нових технік оперативних втручань, сучасного хірургічного інструментарію та енергій.

Через суттєву біологічну різницю різних первинних пухлин (рак яєчника, колоректальний рак, рак шлунка), різний перебіг захворювання для оцінки віддалених результатів застосування різних схем комплексного лікування,

в наступних розділах дисертаційного дослідження ми розподілили хворих в окремі групи по нозологіях та виключили з цих груп пацієнтів з рецидивним раком.

Матеріали розділу викладені в наступних публікаціях [1, 9, 20, 42, 43, 49, 86, 297]:

– Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/wo.2021.112038.

– Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskiy VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(2): 133–139. doi: 10.5114/wo.2021.107441.

– Бондар ОВ, Максимовський ВЄ, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.

– Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. *Лікарська справа*. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.).

– Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВЄ, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування високочастотного електрозварювання живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини.

В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

– Ткаченко ОІ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Перитонектомія та мультиорганна резекція при розповсюджених пухлинах черевної порожнини і малого таза. Клінічна хірургія. 2021; 88(3–4): 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58>.

– Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Рибін АІ, Пирогов ВВ, Лисаченко ВВ. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 65–68. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.65>.

– Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання у комплексному лікуванні хворих із місцево-поширеним та метастатичним колоректальним раком. В: Тези науково-практичної конференції. Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія. 6 вересня 2019 р.; Кам'янець-Подільський: Практична онкологія. 2019; 2(2): 57–58.

– Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практична онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

РОЗДІЛ 7

ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗА ТА ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

7.1. Результати комплексного лікування хворих з первинним розповсюдженим раком яєчника із застосуванням різних методик оперативного та хіміотерапевтичного лікування

7.1.1. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на первинний рак яєчника у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (НАСТ + IDS + АСТ). Клініко-анамнестичні характеристики пацієток, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (НАСТ + IDS + АСТ), представлені в таблицях 2.1, 2.2. У обидві групи ретроспективного дослідження увійшли пацієнтки, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від поширення пухлинного процесу, як вказано у таблиці 7.1. При виконанні повного об'єму циторедукції важливим фактором є дотримання органозберігаючого принципу втручання без порушення онкологічної радикальності.

Таблиця 7.1

Виконаний обсяг циторедукції у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (НАСТ+ IDS + АСТ)

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІБ (НАСТ + IDS + АСТ), n=16
1	2	3
Гістеректомія	43 (100,0)	16 (100,0)
Білатеральна сальпінгоофоректомія	42 (97,6)	16 (100,0)
Оментектомія	43 (100,0)	16 (100,0)
Резекція малого сальника	7 (16,3)	2 (12,5)

Продовження таблиці 7.1

1	2	3
Бурсектомія	5 (11,6)	2 (12,5)
Резекція глісонової капсули	4 (9,3)	1 (6,3)
Резекція діафрагми	8 (18,6)	2 (12,5)
Апендектомія	23 (53,5)	9 (56,3)
Резекція тонкої кишки	4 (9,3)	2 (12,5)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні	17 (39,5)	5 (31,3)
- правобічна геміколектомія	6 (14,0)	2 (12,5)
- лівобічна геміколектомія	4 (9,3)	1 (6,3)
- резекція сигмоподібної кишки	4 (9,3)	3 (18,8)
- резекція прямої кишки	3 (7,0)	2 (12,5)
Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії)	5 (11,6)	1 (6,3)
Резекція сечоводу	1 (2,3)	0 (0,0)
Резекція печінки	3 (7,0)	2 (12,5)
Резекція шлунка	2 (4,7)	1 (6,3)
Холецистектомія	1 (2,3)	1 (6,3)
Дистальна резекція підшлункової залози	2 (4,7)	1 (6,3)
Спленектомія	6 (14,0)	2 (12,5)
Тазова лімфаденектомія	37 (86,0)	14 (87,5)
Інші варіанти лімфаденектомій	7 (16,3)	2 (12,5)
Екзентерація таза	2 (4,7)	1 (6,3)
Перитонектомія:		
- субтотальна перитонектомія	4 (9,3)	0 (0,0)
- тазова перитонектомія	37 (86,0)	10 (62,5)
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	6 (14,0)	3 (18,8)
- передня парієтальна перитонектомія	11 (11,6)	3 (18,8)
- права піддіафрагмальна перитонектомія	17 (39,5)	6 (37,5)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	9 (20,9)	2 (12,5)

Середній індекс перитонеального канцероматозу у групі ІА (PDS + АСТ), визначений інтраопераційно, склав $(10,9 \pm 4,4)$. Інтраопераційні характеристики хворих наведені у таблиці 7.2. Середня тривалість оперативного втручання $(187,3 \pm 45,4)$ (74–364) хв. Середній обсяг інтраопераційної крововтрати (505 ± 330) (100–2750) мл. Інтраопераційна гемотрансфузія проводилась у 19 (44,2 %) пацієнток. Середній об'єм гемотрасфузії у пацієнток, склав (710 ± 244) (400–1650) мл на 1 пацієнтку. Середній строк перебування пацієнток у стаціонарі склав $(10,5 \pm 5,6)$ (4–61) діб.

Таблиця 7.2

**Інтраопераційні характеристики хворих
у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ)**

Інтраопераційна характеристика	Група хворих			
	ІА (PDS + АСТ), n=43		ІБ (NACT + IDS + АСТ), n=16	
	M ± m	min–max	M ± m	min–max
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	510 ± 330	100–1750	$420 \pm 332,5$	100–1150
Середня тривалість оперативного втручання, хв	$187,3 \pm 45,4$	74–364	$162,8 \pm 64,8$	68–323
Інтраопераційна гемотрансфузія				
n (%)	19 (44,2)		4 (25,0)	
мл	710 ± 244	400–1650	700 ± 360	440–1420

Середній індекс перитонеального канцероматозу у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ), визначений за результатами СТ або MRI перед проведенням неoad'ювантної хіміотерапії, становив $(12,3 \pm 4,2)$. Середній індекс перитонеального канцероматозу у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ) склав $(9,4 \pm 3,4)$. Середня тривалість оперативного втручання $(162,8 \pm 64,8)$ (68–323) хв. Середній обсяг інтраопераційної крововтрати $(420 \pm 332,5)$ (100–2150) мл. Інтраопераційна гемотрансфузія проводилась у 4 (25,0 %) пацієнток. Середній обсяг гемотрасфузії у пацієнток, яким вона виконувалась, склав

(700 ± 360) (440–1420) мл на 1 пацієнтку. Середній строк перебування пацієнток у стаціонарі склав (8,5 ± 4,5) (4–35) діб.

Загалом післяопераційні ускладнення мали місце у 55,9 % (33 пацієнток) (у 20 пацієнток – у ранньому післяопераційному періоді, у 13 – у пізньому післяопераційному періоді). У ранньому післяопераційному періоді в ІА групі – у 13 (30,2 %) хворих, в ІБ групі – у 8 (50 %) хворих, $p > 0,05$; у пізньому – в ІА групі – 8 (18,6 %) хворих та в ІБ групі – 5 (31,3 %) хворих, $p > 0,05$.

Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у групі ІА (PDS + АСТ) наведений у таблицях 7.3 та 7.4. Інтраопераційних смертей не було, померло 2 пацієнтки у строк до 30 діб після операції. Стома була сформована у 8 пацієнток, з них у 2 дивертивна ілеостома з подальшою реконструкцією.

Таблиця 7.3

**Ранні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ)**

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІБ (NACT + IDS + АСТ), n=16
1	2	3
Перфорація тонкої кишки	2 (4,7)	0 (0,0)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	1 (2,3)	1 (6,3)
Неспроможність кишкового анастомозу	1 (2,3)	1 (6,3)
Релапаротомія	4 (9,3)	1 (6,3)
Евентерація	2 (4,7)	0 (0,0)
Кишкова непрохідність	2 (4,7)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	3 (7,0)	2 (12,5)
Гостра ниркова недостатність	2 (4,7)	1 (6,3)
Гостра печінкова недостатність	1 (2,3)	0 (0,0)
Плеврит	2 (4,7)	0 (0,0)

Продовження таблиці 7.3

1	2	3
Пневмоторакс	1 (2,3)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	1 (2,3)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	2 (4,7)	1 (6,3)
Тромбоз глибоких вен	0 (0,0)	1 (6,3)
Порушення мозкового кровообігу	1 (2,3)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	9 (20,9)	3 (18,8)
Перфорація виразки шлунка	1 (2,3)	0 (0,0)
Кровотеча із виразки шлунка	1 (2,3)	0 (0,0)

Таблиця 7.4

**Пізнні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (НАСТ + IDS + АСТ)**

Пізнні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІБ (НАСТ + IDS + АСТ), n=16
Неспроможність кишкового анастомозу	1 (2,3)	0 (0,0)
Релапаротомія	1 (2,3)	0 (0,0)
Формування кишкової фістули	1 (2,3)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	2 (4,7)	1 (6,3)
Евентерація	1 (2,3)	0 (0,0)
Післяопераційна грижа	2 (4,7)	1 (6,3)
Анемія у післяопераційному періоді	5 (11,6)	2 (12,5)
Тромбоз глибоких вен	1 (2,3)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	1 (2,3)	0 (0,0)
Інфаркт міокарда	0 (0,0)	1 (6,3)
Гостра ниркова недостатність	1 (2,3)	0 (0,0)
Лімфокіста черевної порожнини	1 (2,3)	0 (0,0)
Летальність	2 (4,7)	0 (0,0)

При порівнянні тривалості перебування у стаціонарі пацієнток груп ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ) в післяопераційному періоді за тестом Mann-Whitney Укр. < Uемп., тобто статистично значущої різниці не отримано. При порівнянні кількості пацієнток з післяопераційними ускладненнями у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ) за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p > 0,05$ ($p = 0,517$), тобто статистично значущої різниці не отримано.

Таким чином у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ) процент післяопераційних ускладнень у пацієнток та середня тривалість перебування хворих у стаціонарі після проведення циторедуктивного втручання є нижчими, ніж аналогічні дані в групі ІА (PDS + АСТ), однак різниця є статистично незначущою.

Усі хворі також оцінювались на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних та лабораторних показників. Перед кожним курсом хіміотерапії, а також між третім та шостим днем кожного курсу, проводився контроль електрокардіографії та гематологічних параметрів, виконувався біохімічний аналіз крові.

Летальних випадків, пов'язаних з проведенням хіміотерапії, зареєстровано не було. При аналізі побічних ефектів 3–4 ступенів тяжкості, що наведені у таблиці 7.5, найбільш поширеними проявами мієлотоксичності в обох групах були тромбоцитопенія та лейкопенія. Нейтропенічна лихоманка, що потребувала додаткового використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора, спостерігалась у 3 (6,9 %) хворих у групі ІА (PDS + АСТ) та у 1 (6,3 %) хворого у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ). Серед ранніх та негайних (до 7 доби) негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в обох групах найчастіше спостерігались нудота та блювання, діарея. Серед пізніх відтермінованих (7 днів – 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше зустрічалась периферична нейропатія. Для пізніх (від 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найбільш характерним було порушення статевої функції.

**Побічні ефекти хіміотерапії в режимі паклітаксел/карбоплатин
3–4 ступенів тяжкості серед хворих у групах ІА (PDS + АСТ)
та ІБ (NACT + IDS + АСТ)**

Побічні ефекти хіміотерапії	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІБ (NACT + IDS + АСТ), n=16
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
Негайні побічні ефекти хіміотерапії (до 24 год)		
Алергічні реакції	9 (20,9)	4 (25,0)
Печіння або біль у ділянці інфузії	5 (11,6)	2 (12,5)
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	13 (30,2)	6 (37,5)
Ранні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (24 год – 7 днів)		
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	5 (11,6)	2 (12,5)
Мієлотоксичність:		
- еритропенія (< 70 г/л)	9 (20,9)	4 (25,0)
- лейкопенія (<1*10 ⁹ /л)	12 (27,9)	6 (37,5)
- тромбоцитопенія (<20*10 ⁹ /л)	27 (62,7)	12 (75,0)
- нейтропенічна лихоманка	3 (6,9)	1 (6,3)
Втома	5 (11,6)	2 (12,5)
Мукозити (множинні зливні ерозії слизових, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні та/або некрози)	2 (4,6)	1 (6,3)
Діарея (> 7 епізодів на добу)	16 (37,2)	7 (43,8)
Закреп	3 (7,0)	2 (12,5)
Знижений апетит	10 (23,3)	4 (25,0)
Пізнні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (7 днів – 1 міс.)		
Алопеція	2 (4,7)	1 (6,3)
Сухість шкіри або пігментація	1 (2,3)	1 (6,3)
Зміни нігтів	10 (23,3)	4 (25,0)

1	2	3
Бактеріальна інфекція	3 (7,0)	1 (6,3)
Периферична нейротоксичність	27 (62,8)	12 (75,0)
Нефротоксичність	1 (2,3)	0 (0,0)
Гепатотоксичність	1 (2,3)	0 (0,0)
Пізні побічні ефекти хіміотерапії (від 1 міс.)		
Кардіотоксичність	2 (4,7)	1 (6,3)
Центральна нейротоксичність	4 (9,3)	2 (12,5)
Ототоксичність	1 (2,3)	1 (6,3)
Порушення сексуальної функції	24 (55,8)	11 (68,8)

Середньотяжка та тяжка нудота, що призводила до порушення чи різкого утруднення харчування та пиття, та/або тяжке блювання (понад 5 епізодів на добу, розділені за часом мінімум на 5 хв), що потребували корекції водно-електролітного балансу та призначення парентерального харчування, спостерігалися протягом перших 24 год у 13 (30,2 %) хворих у групі ІА (PDS + АСТ) та у 6 (37,5 %) хворих у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ), а протягом першого тижня у 5 (11,6 %) та 2 (12,5 %) хворих відповідно.

Діарея 3–4 ступеня тяжкості (понад 7 епізодів на добу, та/або нетримання стулу, або значне збільшення виділення вмісту із кишкової стоми, та/або поява видимої крові в калі, та/або така діарея, що впливає на повсякденну життєдіяльність, потребує госпіталізації або призводить до розвитку загрозливих для життя станів) спостерігалася у 16 (37,2 %) хворих у групі ІА (PDS + АСТ) та у 7 (43,8 %) хворих у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ).

У більшості випадків периферичної нейропатії розвивався синдром полінейропатії різного ступеня тяжкості у вигляді симетричних, переважно сенсорних розладів (зазвичай оніміння) в дистальних відділах кінцівок (частіше нижніх). Особливістю були пекучі болі в підошвах і стопах. Суб'єктивні зміни нерідко превалювали над об'єктивними. В процесі хіміотерапії парестезії могли

поширюватися одночасно на дистальні відділи рук і ніг. Після її завершення, як правило, спостерігався регрес порушень чутливості, однак випадання сухожильних рефлексів, особливо ахілового, могло зберігатися досить довго. Відновлення сухожильних рефлексів, як правило, відбувалося в порядку, зворотному випаданню, протягом перших 5–8 міс. після закінчення хіміотерапії. Рідко зустрічаються минущі рухові (моторна полінейропатія) і вегетативні (синкопе, паралітичний ілеус) порушення, краніальна нейропатія (парестезії в періоральній ділянці, параліч лицьового нерва). При цьому прояви периферичної нейропатії 3–4 ступеня тяжкості спостерігалися у 27 (62,8 %) хворих у групі ІА (PDS + АСТ) та у 12 (75 %) хворих у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ).

Комбінований психологічний (за рахунок хронічної втоми, депресивних розладів, наявності алопеції, хірургічних рубців, кишечних та сечовидільних стом) та фізикальний (за рахунок диспареунії, зниження лібідо, порушення lubricації та можливості досягти оргазму) впливи призводили до розвитку порушень сексуальної функції у 24 (55,8 %) хворих у групі ІА (PDS + АСТ) та у 11 (68,7 %) хворих у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ).

Проведено детальний аналіз динаміки рівня лейкоцитів крові у пацієнток ІБ (NACT + IDS + АСТ) групи. При переході на кожен наступний курс неoad'ювантної хіміотерапії відзначається зменшення амплітуди коливань рівня лейкоцитів, зі значним зменшенням інтенсивності лейкопенії та її тривалості при проведенні третього курсу NACT. На момент переходу до етапу IDS відзначалися нормальні рівні лейкоцитів ($6,7 \pm 0,7 \cdot 10^9$) од/л, що співвідноситься з відсутністю збільшення частоти гнійно-септичних ускладнень в порівнянні з ІА групою (рис. 7.1).

При порівнянні частоти побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ) отримані значення $\chi^2 = 36,441$; $p = 0,0195$. Таким чином доведено, що у групі ІБ (NACT + IDS + АСТ) токсичні ефекти хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості зустрічались достовірно частіше.

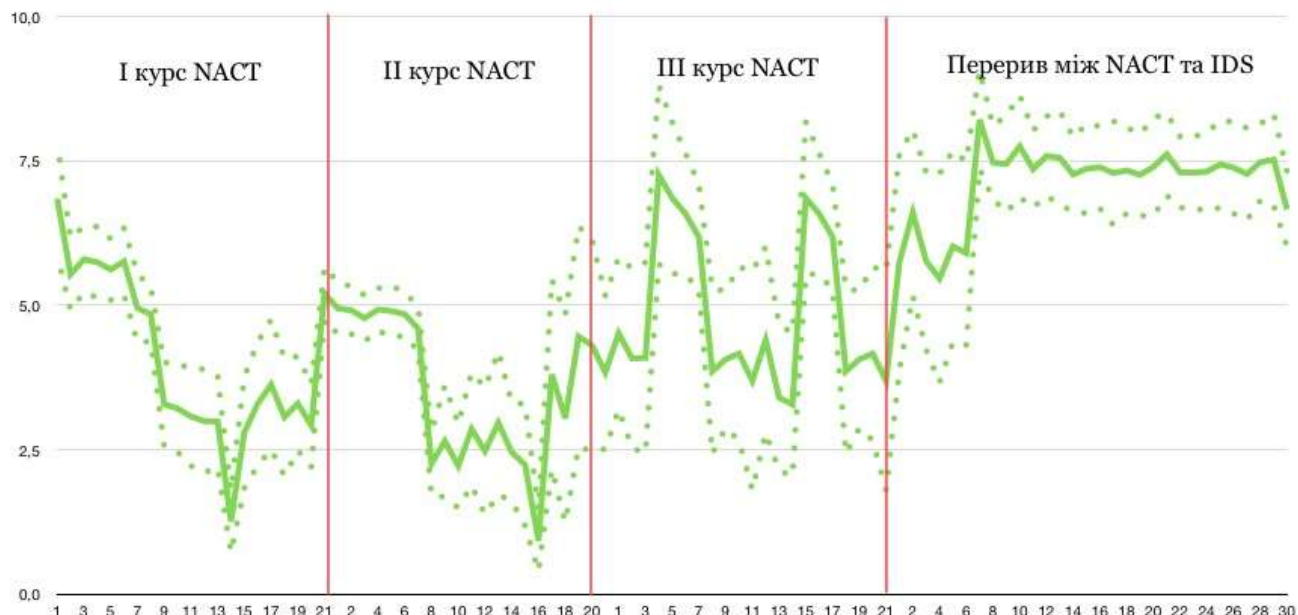


Рис. 7.1. Графік рівня лейкоцитів у пацієток групи ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) під час проведення НАСТ та перерви між НАСТ та IDS

Такі результати пов'язані з дозозалежним токсичним ефектом хіміопрепаратів, що реалізується у збільшенні частоти виникнення пізніх відтермінованих та пізніх побічних ефектів хіміопрепаратів у групі ІБ (НАСТ + IDS + АСТ). Збільшення частоти виникнення негайних та ранніх відтермінованих побічних ефектів у групі ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) пов'язане зі збільшенням кількості проведених циклів хіміотерапії.

Середній період спостереження у групі ІА (PDS + АСТ) склав 50,5 міс. Медіана загальної виживаності у цій групі становила 62 міс. Для графічного відображення OS побудовано графік за Каплан-Майер (рис. 7.2). 1-річна загальна виживаність у групі ІА (PDS + АСТ) склала 87,8 %, 3-річна – 70,7 %, 5-річна – 60,9 %.

Середній період спостереження у групі ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) склав 40 міс. Медіана загальної виживаності у цій групі становила 44 міс. Для графічного відображення OS побудовано графік за Каплан-Майер (рис. 7.3). 1-річна загальна виживаність у групі ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) склала 93,7 %, 3-річна – 56,3 %, 5-річна – 12,5 %.

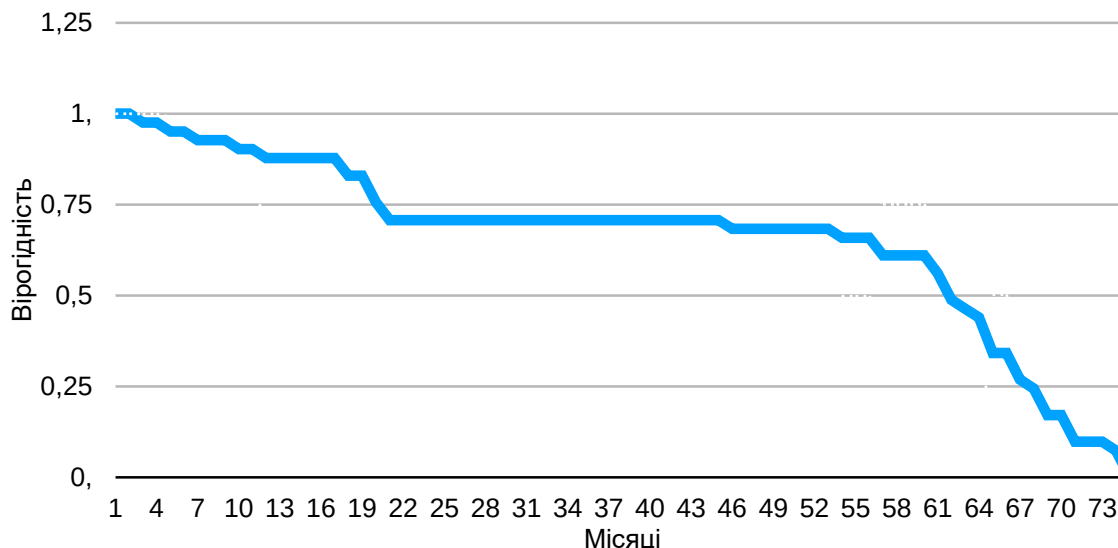


Рис. 7.2. Графік OS пацієнок групи ІА (PDS + АСТ), побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІА)

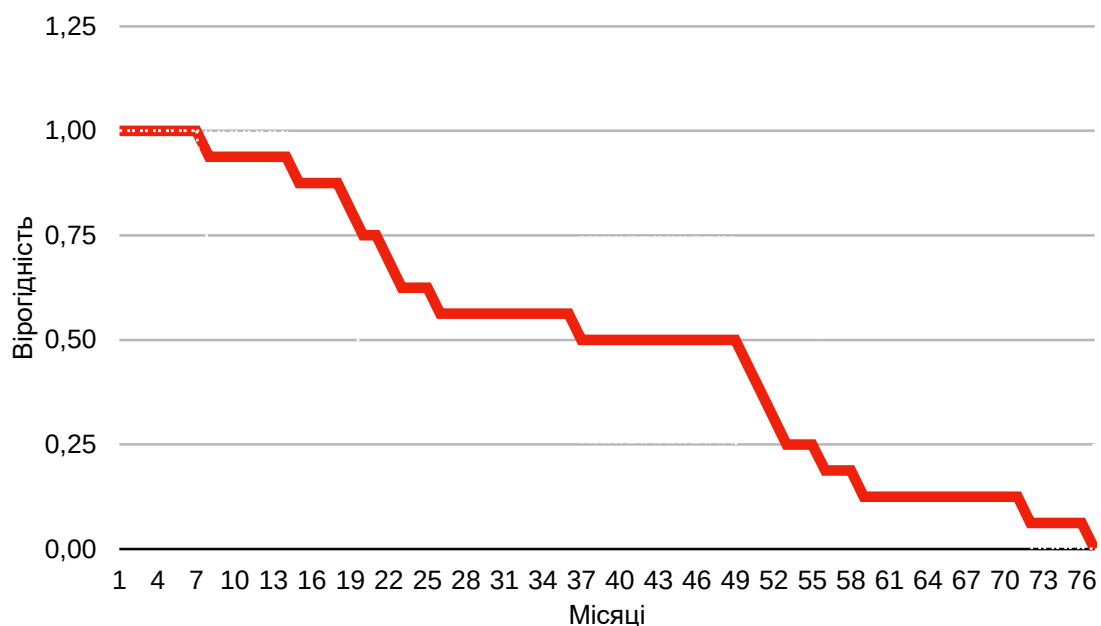


Рис. 7.3. Графік OS пацієнок групи ІБ (NACT + IDS + АСТ), побудований за Каплан-Майер (червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІБ)

Для статистичного порівняння загальної виживаності між групами ІА (PDS + АСТ) та ІБ (NACT + IDS + АСТ) був використаний тест Log Rank ($\chi^2 = 1,987084$; $p = 0,158$) для показника OS та 1-річної виживаності (рис. 7.4).

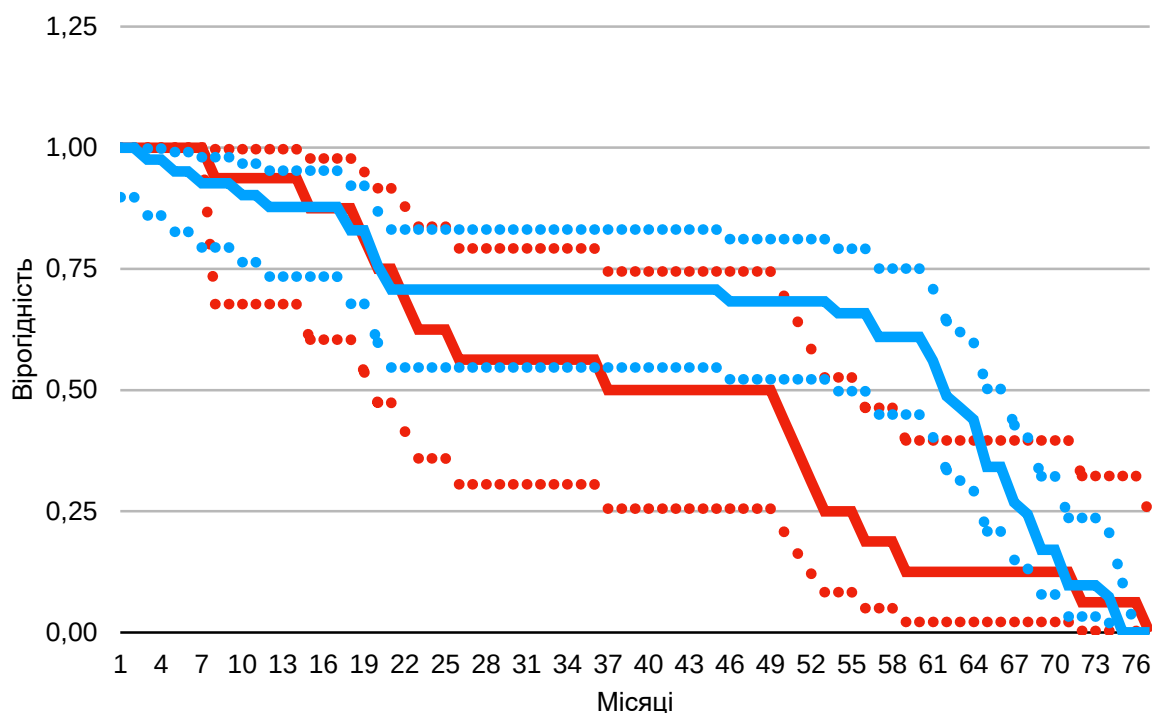


Рис. 7.4. Графік OS пацієток груп ІА (PDS + ACT) та ІБ (NACT + IDS + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІА, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІБ, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Медіана періоду без прогресії у групі ІА (PDS + ACT) становила 29 міс. Для графічного відображення PFS побудовано графік за Каплан-Майер (рис. 7.5). 1-річна PFS у групі ІА (PDS + ACT) склала 78 %, 3-річна – 14,6 %.

Медіана періоду без прогресії у групі ІБ (NACT + IDS + ACT) становила 23 міс. Для графічного відображення періоду без прогресії побудовано графік за Каплан-Майер (рис. 7.6). 1-річна PFS у групі ІБ (NACT + IDS + ACT) склала 81,3 %, 3-річна – 18,7 %.

Для статистичного порівняння періоду без прогресії між групами ІА (PDS + ACT) та ІБ (NACT + IDS + ACT) був використаний тест Log Rank ($\chi^2 = 0,332046$; $p = 0,564$) (рис. 7.7).

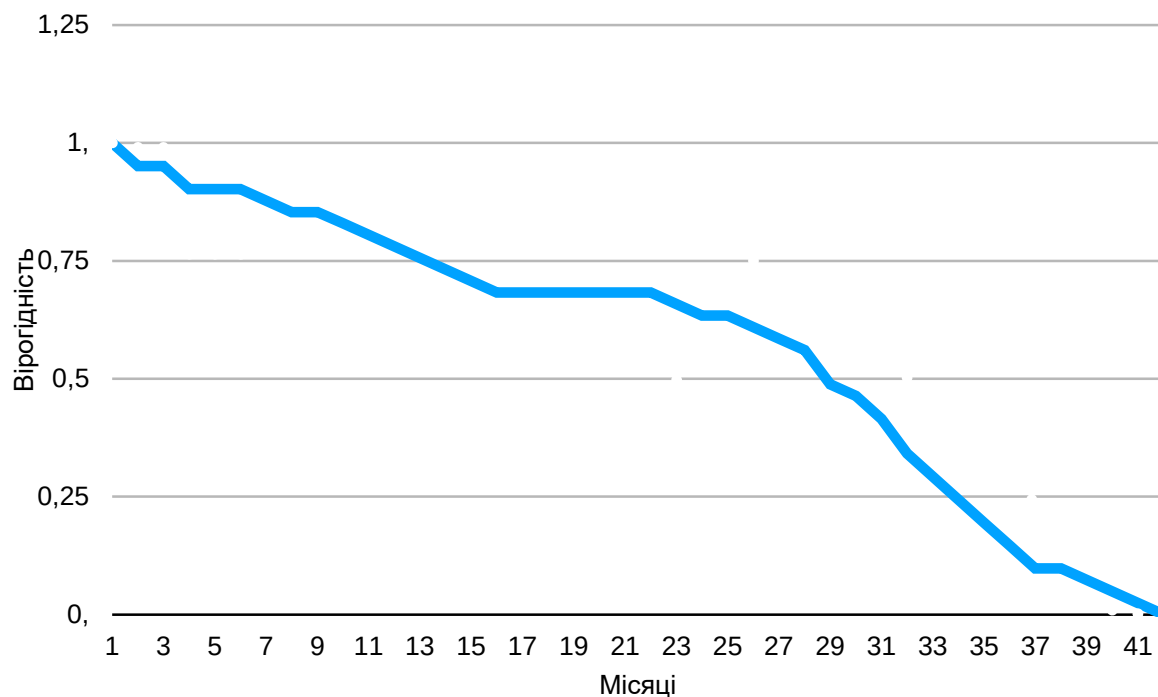


Рис. 7.5. Графік PFS пацієток групи ІА (PDS + АСТ), побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІА)

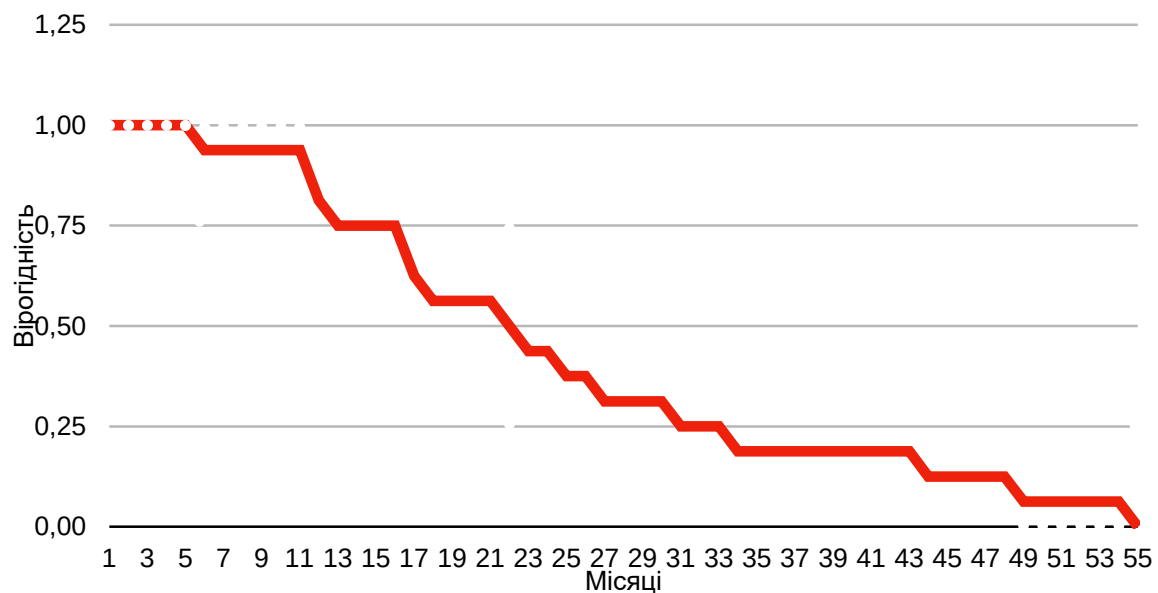


Рис. 7.6. Графік PFS пацієток групи ІБ (NACT + IDS + АСТ), побудований за Каплан-Майер (червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІБ)

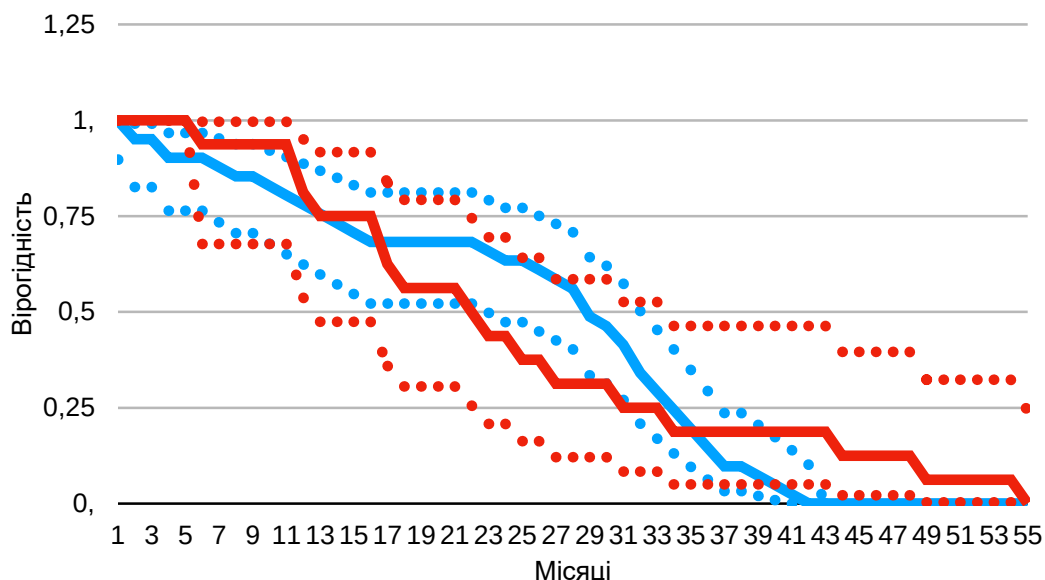


Рис. 7.7. Графік PFS пацієток груп ІА (PDS + АСТ) та ІВ (NACT + IDS + АСТ) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІА, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі ІВ, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Таким чином, питання етапності лікування первинного раку яєчників залишається актуальним. Існують дослідження, за результатами яких період без прогресії та загальна виживаність у пацієток, яким було проведено первинне циторедуктивне оперативне втручання більші, ніж у тих, яким першим етапом було виконано неoad'ювантну хіміотерапію. Ми не отримали статистичну різницю при порівнянні медіани загальної виживаності та періоду без прогресії у групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (NACT + IDS + АСТ), що пояснюється повним обсягом виконаної циторедукції. Однак, отримано зміну 3-річної виживаності з 56,3 % до 70,7 % ($\chi^2=0,951$; $p = 0,329$) та збільшення 5-річної виживаності з 12,5 % до 60,9 % ($\phi = 0,0012$; $p < 0,05$).

Беручи до уваги дані літератури про виникнення платинорезистентності після неoad'ювантної хіміотерапії, за технічної можливості необхідно починати лікування раку яєчників з первинного циторедуктивного оперативного втручання. Одночасно, виконання первинного циторедуктивного оперативного втручання з макроскопічно видимими залишковими масами, особливо у субоптимальному та неоптимальному обсязі (СС 2–3) призводить до значного зниження показників виживаності хворих на рак яєчників.

7.1.2. Характеристика клінічних та онкологічних результатів лікування хворих на первинний рак яєчників у групі ІВ (первинне циторедуктивне втручання + гіпертермічна інтраперитонеальна хіміоперфузія + ад'ювантна хіміотерапія) у порівнянні з ІА (первинне циторедуктивне втручання + ад'ювантна хіміотерапія). Клініко-анамнестичні характеристики пацієнток, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + HIPEC + АСТ), представлені в таблицях 2.1, 2.2.

У групу ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) ретроспективного дослідження увійшли пацієнтки, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від поширення пухлинного процесу, як вказано у таблиці 7.6.

При виконанні первинного циторедуктивного втручання, що супроводжувалось гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією, як і у групі ІА (PDS + АСТ), метою було отримання саме повного об'єму циторедукції. Однак, відсутність макроскопічно видимої пухлинної маси не гарантує відсутності мікроскопічних метастазів очеревини.

Таблиця 7.6

**Виконаний обсяг циторедукції
у групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + HIPEC + АСТ)**

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІВ (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
1	2	3
Гістеректомія	43 (100,0)	15 (100,0)
Білатеральна сальпінгоофорекомія	42 (97,6)	15 (100,0)
Оментектомія	43 (100,0)	15 (100,0)
Резекція малого сальника	7 (16,3)	3 (20,0)

Продовження таблиці 7.6

1	2	3
Бурсектомія	5 (11,6)	2 (13,3)
Резекція глісонової капсули	4 (9,3)	2 (13,3)
Резекція діафрагми	8 (18,6)	4 (26,6)
Апендектомія	23 (53,5)	7 (46,6)
Резекція тонкої кишки	4 (9,3)	3 (20,0)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні	17 (39,5)	7 (46,6)
- правобічна геміколектомія	6 (14,0)	2 (13,3)
- лівобічна геміколектомія	4 (9,3)	1 (6,7)
- резекція сигмоподібної кишки	4 (9,3)	2 (13,3)
- резекція прямої кишки	3 (7,0)	4 (26,6)
Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії)	5 (11,6)	2 (13,3)
Резекція сечоводу	1 (2,3)	1 (6,7)
Резекція печінки	3 (7,0)	2 (13,3)
Резекція шлунка	2 (4,7)	0 (0,0)
Холецистектомія	1 (2,3)	1 (6,7)
Дистальна резекція підшлункової залози	2 (4,7)	0 (0,0)
Спленектомія	6 (14,0)	3 (20,0)
Тазова лімфаденектомія	37 (86,0)	11 (73,3)
Інші варіанти лімфаденектомій	7 (16,3)	3 (20,0)
Екзентерація таза	2 (4,7)	1 (6,7)
Перитонектомія:		
- субтотальна перитонектомія	4 (9,3)	1 (6,7)
- тазова перитонектомія	37 (86,0)	11 (73,3)
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	6 (14,0)	3 (20,0)
- передня парієтальна перитонектомія	11 (11,6)	2 (13,3)
- права піддіафрагмальна перитонектомія	17 (39,5)	7 (46,6)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	9 (20,9)	3 (20,0)

Процедура гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії дозволяє досягти високої концентрації хіміопрепарату у черевній порожнині при його мінімальній системній дії та оминати гематоперитонеальний бар'єр. Гіпертермія потенціює дію цитостатиків, підвищуючи їх проникну здатність, а також надає цитотоксичний ефект, індукуючи апоптоз клітин, сприяючи денатурації білків та активуючи діяльність ліпосом. Перитонеальна перфузія забезпечувала механічне вимивання пухлинних клітин із черевної порожнини. Таким чином дія гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії була спрямована саме на можливі мікроскопічні залишкові пухлинні депозити.

Середній індекс перитонеального канцероматозу у групі IB (PDS + HIPEC + АСТ) склав $(12,1 \pm 5,4)$. Отже, середній PCI у групі IB (PDS + HIPEC + АСТ) є більшим, ніж у групі IA (PDS + АСТ), адже гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію частіше пропонували хворим із великим значенням індексу перитонеального канцероматозу. Однак при порівнянні PCI хворих у групах IA (PDS + АСТ) та IB (PDS + HIPEC + АСТ) за тестом Mann-Whitney отримано Укр. < Uемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає. Інтраопераційні характеристики хворих наведені у таблиці 7.7. Середня тривалість оперативного втручання у групі IB (PDS + HIPEC + АСТ) склала $(310,1 \pm 41,3)$ (215–372) хв, що статистично більше, ніж середня тривалість у групі IA (PDS + АСТ) (Укр. > Uемп. за тестом Mann-Whitney). Середній обсяг інтраопераційної крововтрати $(525,0 \pm 383,1)$ (150–2300) мл. При порівнянні з аналогічним показником у групі IA (PDS + АСТ) за критерієм Mann-Whitney статистично значущої різниці не отримано (Укр. < Uемп.). Інтраопераційна гемотрансфузія проводилась у 5 пацієнток. Середній обсяг гемотрансфузії у пацієнток, яким вона виконувалась, склав (750 ± 292) (450–1480) мл на 1 пацієнтку.

**Інтраопераційні характеристики хворих
у групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + HIPEC + АСТ)**

Інтраопераційна характеристика	Група хворих			
	ІА (PDS + АСТ), n=43		ІВ (PDS + HIPEC + АСТ), n=15	
	M ± m	min-max	M ± m	min-max
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	510 ± 330	100–1750	525 ± 383,1	150–1300
Середня тривалість оперативного втручання, хв	187,3 ± 45,4	74–364	310,1 ± 41,3	215–372
Інтраопераційна гемотрансфузія				
n (%)	19 (44,2)		5 (33,3)	
мл	710 ± 244	400–1650	750 ± 292	350–1480

Середній строк перебування пацієнток у стаціонарі в групі ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) склав (11,6 ± 4,1) (5–27) діб. При порівнянні строку перебування пацієнток у стаціонарі в групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) за тестом Mann-Whitney отримано $U_{кр.} < U_{емп.}$, тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає.

Післяопераційні ускладнення у хворих, яким проведена додатково процедура HIPEC, мали місце у 66,7 % (10 пацієнток) групи ІВ (у 6 пацієнток – у ранньому післяопераційному періоді (40,0 %), 4 (26,7 %) – в пізньому післяопераційному періоді. Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у групі ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) наведений у таблицях 7.8 та 7.9. Смертей інтраопераційно та у післяопераційному періоді не було. Стома була сформована у 4 пацієнток, з них у 1 — дивертивна ілеостома з подальшою реконструкцією.

**Ранні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах IA (PDS + АСТ) та IB (PDS + HIPEC + АСТ)**

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих, n (%)	
	IA (PDS + АСТ), n=43	IB (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
Перфорація тонкої кишки	2 (4,7)	1 (6,7)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	1 (2,3)	2 (13,3)
Неспроможність кишкового анастомозу	1 (2,3)	2 (13,3)
Релапаротомія	4 (9,3)	2 (13,3)
Евентерація	2 (4,7)	2 (13,3)
Кишкова непрохідність	2 (4,7)	1 (6,7)
Гнійно-септичні ускладнення	3 (6,9)	3 (20,0)
Гостра ниркова недостатність	2 (4,7)	2 (13,3)
Гостра печінкова недостатність	1 (2,3)	1 (6,7)
Плеврит	2 (4,7)	1 (6,7)
Пневмоторакс	1 (2,3)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	1 (2,3)	1 (6,7)
Післяопераційна пневмонія	2 (4,7)	0 (0,0)
Тромбоз глибоких вен	0 (0,0)	1 (6,7)
Порушення мозкового кровообігу	1 (2,3)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	9 (20,9)	4 (26,7)
Перфорація виразки шлунка	1 (2,3)	0 (0,0)
Кровотеча із виразки шлунка	1 (2,3)	0 (0,0)

**Пізнні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах IA (PDS + АСТ) та IB (PDS + HIPEC + АСТ)**

Пізнні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)	
	IA (PDS + АСТ), n=43	IB (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
Неспроможність кишкового анастомозу	1 (2,3)	0 (0,0)
Релапаротомія	1 (2,3)	0 (0,0)
Формування кишкової фістули	1 (2,3)	1 (6,7)
Гнійно-септичні ускладнення	1 (2,3)	1 (6,7)
Евентерація	1 (2,3)	1 (6,7)
Післяопераційна грижа	2 (4,7)	1 (6,7)
Анемія у післяопераційному періоді	5 (11,6)	1 (6,7)
Кровотеча із виразки шлунка	0 (0,0)	1 (6,7)
Тромбоз глибоких вен	1 (2,3)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	1 (2,3)	0 (0,0)
Порушення мозкового кровообігу	0 (0,0)	1 (6,7)
Гостра ниркова недостатність	1 (2,3)	1 (6,7)
Летальність	2 (4,7)	0 (0,0)

При порівнянні кількості пацієнток з післяопераційними ускладненнями у групах IA (PDS + АСТ) та IB (PDS + HIPEC + АСТ) за допомогою точного двобічного критерію Фішера $p = 0,533$, тобто статистично значущої різниці не отримано. Хворі у групі IB (PDS + HIPEC + АСТ) оцінювались на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних та лабораторних показників. Після гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на 2 та 5 добу, а також перед кожним курсом хіміотерапії та між третім та шостим днем кожного курсу, проводився контроль електрокардіографії та гематологічних параметрів, виконувався біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних з проведенням хіміотерапії, зареєстровано не було.

Аналіз побічних ефектів 3–4 ступенів тяжкості наведений у таблиці 7.10.

Таблиця 7.10

**Побічні ефекти хіміотерапії в режимі паклітаксел/карбоплатин
3-4 ступенів тяжкості серед хворих у групах ІА (PDS + АСТ)
та ІВ (PDS + HIPEC + АСТ)**

Побічні ефекти хіміотерапії	Група хворих, n (%)	
	ІА (PDS + АСТ), n=43	ІВ (PDS + HIPEC + АСТ), n=15
1	2	3
Негайні побічні ефекти хіміотерапії (до 24 год)		
Алергічні реакції	9 (20,9)	2 (13,3)
Печіння або біль у ділянці інфузії	5 (11,6)	1 (6,7)
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	13 (30,2)	5 (33,3)
Ранні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (24 год – 7 днів)		
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	5 (11,6)	2 (13,3)
Мієлотоксичність:		
- еритропенія (< 70 г/л)	9 (20,9)	2 (13,3)
- лейкопенія (<1*10 ⁹ /л)	12 (27,9)	5 (33,3)
- тромбоцитопенія (<20*10 ⁹ /л)	271 (62,8)	10 (66,7)
- нейтропенічна лихоманка	3 (6,9)	1 (6,7)
Втома	5 (11,6)	3 (20,0)
Мукозити (множинні зливні ерозії слизових, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні та/або некрози)	2 (4,7)	1 (6,7)
Діарея (> 7 епізодів на добу)	16 (37,2)	6 (40,0)
Закреп	3 (6,9)	0
Знижений апетит	10 (23,2)	3 (20,0)

1	2	3
Пізнні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (7 днів – 1 міс.)		
Алопеція	2 (4,7)	0 (0,0)
Сухість шкіри або пігментація	1 (2,3)	0 (0,0)
Зміни нігтів	10 (23,2)	3 (20,0)
Бактеріальна інфекція	3 (6,9)	2 (13,3)
Периферична нейротоксичність	27 (62,8)	8 (53,3)
Нефротоксичність	1 (2,3)	1 (6,7)
Гепатотоксичність	1 (2,3)	1 (6,7)
Пізнні побічні ефекти хіміотерапії (від 1 міс.)		
Кардіотоксичність	2 (4,7)	0 (0,0)
Центральна нейротоксичність	4 (9,3)	1 (6,7)
Ототоксичність	1 (2,3)	0 (0,0)
Порушення сексуальної функції	24 (55,8)	9 (60,0)

Отримані дані у групі IB (PDS + HIPEC + АСТ) подібні таким, як у групі IA (PDS + АСТ). Найпоширенішими проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія та лейкопенія (у 10 (66,7 %) хворих та у 5 (33,3 %) хворих відповідно).

Серед ранніх та негайних (до 7 доби) негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше зустрічались нудота та блювання, діарея (протягом перших 24 год у 5 (33,3 %) хворих та у 2 (13,3 %) хворих протягом першого тижня). Серед пізніх відтермінованих (7 днів – 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше спостерігалась периферична нейропатія (у 8 (53,3 %) хворих). Для пізніх (від 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найбільш характерним було порушення статевої функції (у 9 (60,0 %) хворих).

При порівнянні частоти побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі паклітаксел/карбоплатин у групах IA (PDS + АСТ) та IB (PDS +

НІРЕС + АСТ) отримані значення $\chi^2 = 25,749$; $p = 0,058$. Отже, у цих групах не отримано статистично достовірної різниці між частотою токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості.

Середній період спостереження у групі ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ) склав 37,5 міс. Медіана загальної виживаності у цій групі не досягнута. Для графічного відображення OS побудовано графік за Каплан-Майер з відображеною лінією тренду до досягнення медіани загальної виживаності (рис. 7.8). 1-річна загальна виживаність у групі ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ) склала 100 %, 3-річна – 76,6 %. Для статистичного порівняння загальної виживаності між групами ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ) був використаний тест Log Rank, графіки порівнювалися протягом спільного проміжку спостереження, $\chi^2 = 3,062151$. Не було виявлено статистично значущої різниці ($p = 0,08$) (рис. 7.9).

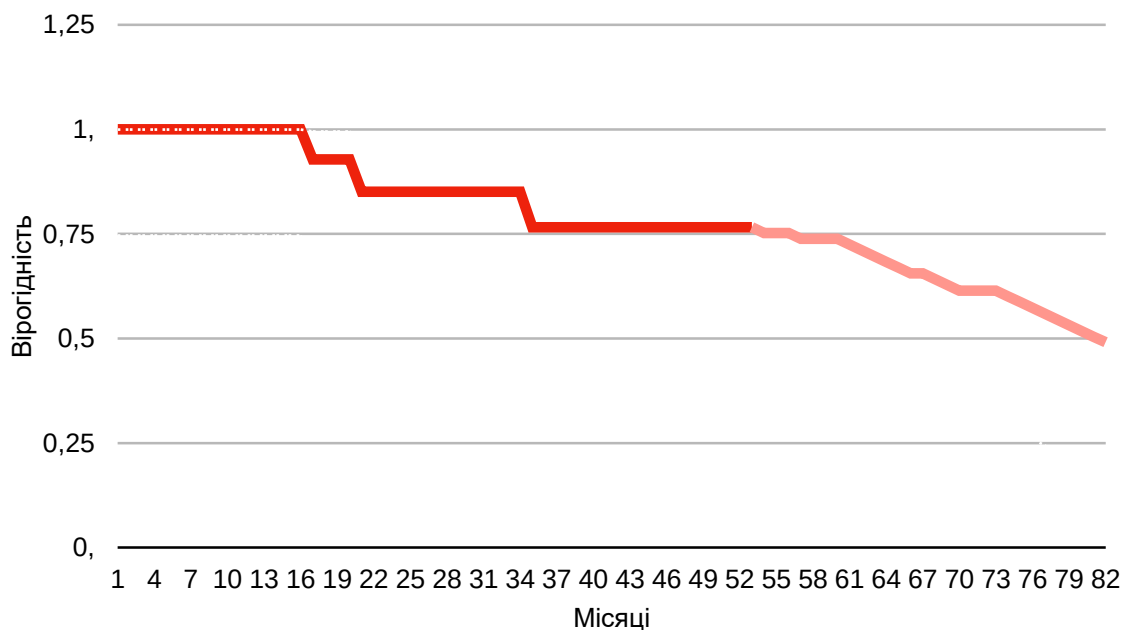


Рис. 7.8. Графік OS пацієток групи ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ), побудований за Каплан-Майер (червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі ІВ, рожева суцільна лінія – лінія тренду оцінки вірогідності виживання в групі ІВ)

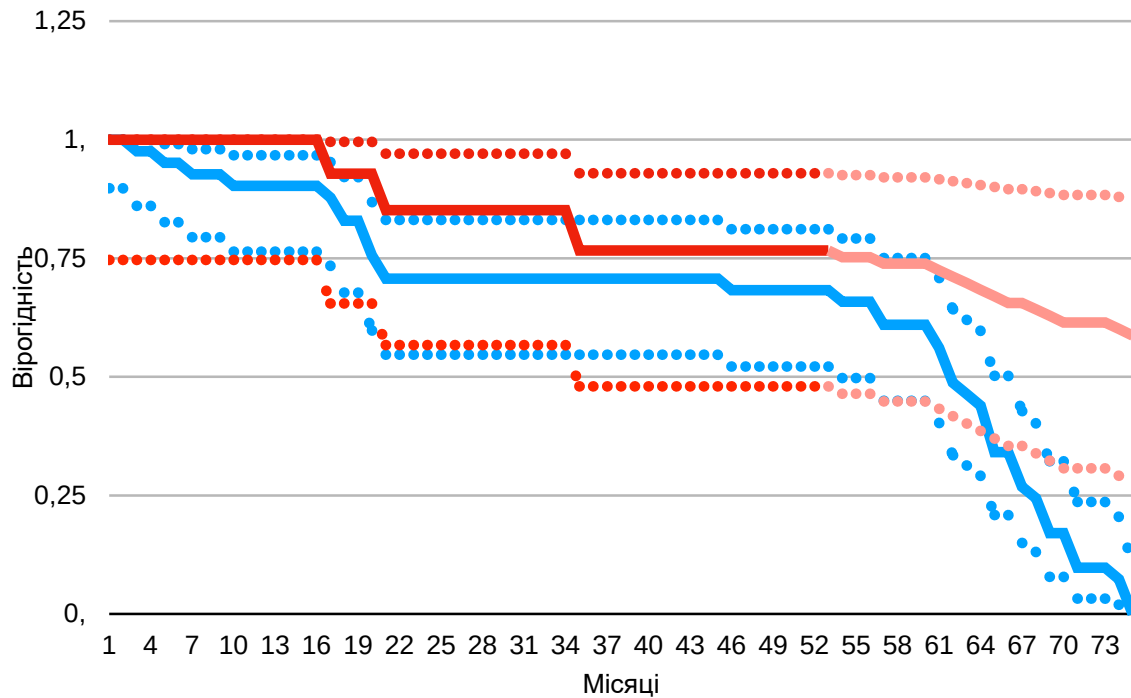


Рис. 7.9. Графік OS пацієнток груп IA (PDS + ACT) та IB (PDS + HIPEC + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі IA, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності виживання в групі IB, рожева суцільна лінія – лінія тренду оцінки вірогідності виживання в групі IB, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

Медіана періоду без прогресії у групі IB (PDS + HIPEC + ACT) становила 38 міс. Для графічного відображення PFS побудовано графік за Каплан-Майер (рис. 7.10). 1-річна PFS у групі IB (PDS + HIPEC + ACT) склала 79,4 %, 3-річна – 57,9 %. Для статистичного порівняння PFS між групами IA (PDS + ACT) та IB (PDS + HIPEC + ACT) був використаний тест Log Rank, $\chi^2 = 4,652$. Отримано статистично достовірне збільшення PFS у групі IB (PDS + HIPEC + ACT) порівняно з групою IA (PDS + ACT) ($p = 0,03$) (рис. 7.11).

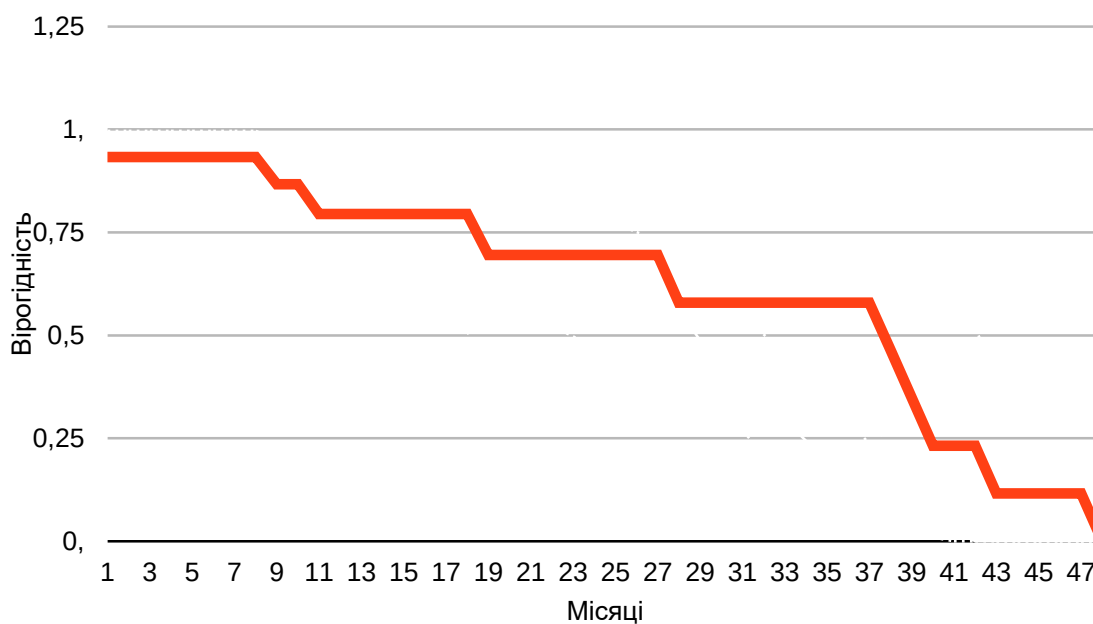


Рис. 7.10. Графік PFS пацієток групи IB (PDS + HIPEC + ACT), побудований за Каплан-Майер (червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі IB)

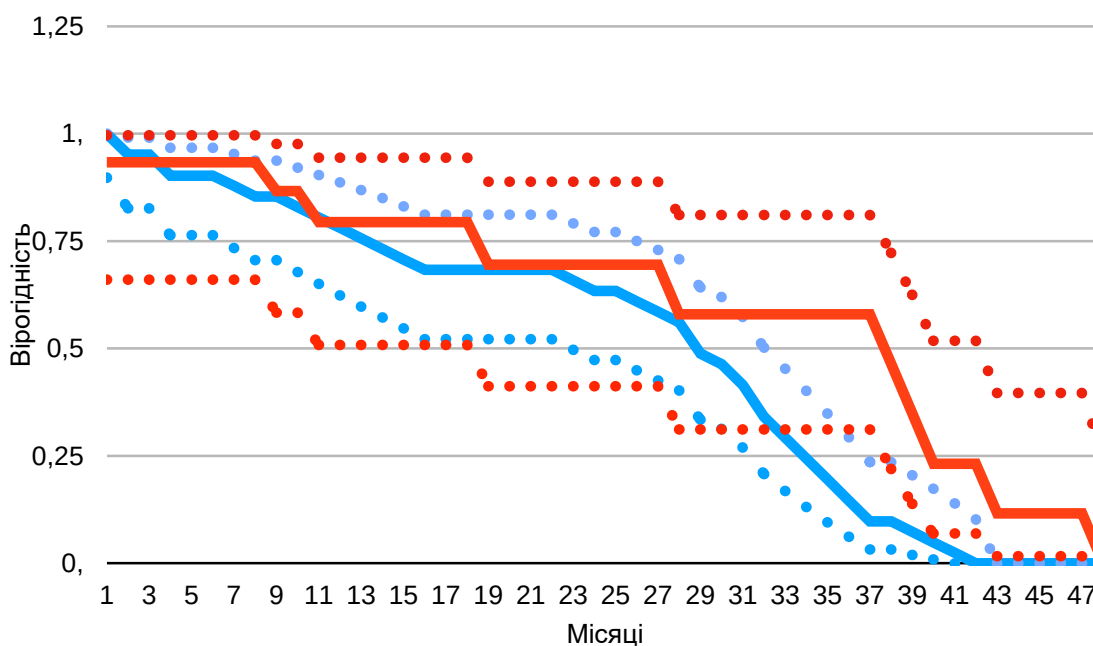


Рис. 7.11. Графік PFS пацієток груп IA (PDS + ACT) та IB (PDS + HIPEC + ACT) з довірчими інтервалами, побудований за Каплан-Майер (синя суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі IA, червона суцільна лінія – оцінка вірогідності рецидиву в групі IB, пунктирні лінії – довірчий інтервал)

При порівнянні онкологічних результатів у групах ІА (PDS + АСТ) та ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ) залишається актуальним питання впливу НІРЕС ізольовано від інших етапів комбінованого лікування. Дослідити це питання дозволив аналіз двох клінічних випадків, наведених нижче.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка Д., 68 років, pT3c pN0 cM0 pStIIIC high grade серозна карцинома яєчника, PCI 6 за рахунок поодиноких до 5 мм вогнищевих уражень парієтальної очеревини малого таза та великого чепця за даними лапароскопічного стадіювання. Враховуючи наполегливе бажання пацієнтки, невелику розповсюдженість процесу та дрібні пухлинні вогнища, прийнято рішення про проведення процедури НІРЕС та циторедуктивного оперативного втручання («Радикальна гістеректомія з білатеральною сальпінгоофоректомією. Парціальна перитонектомія з видаленням пухлинних вогнищ») у два етапи з розбіжністю в 14 днів.

За даними гістологічного дослідження матеріалу, отриманого до проведення процедури НІРЕС (рис. 7.12, 7.13) та під час циторедуктивного оперативного втручання після проведення НІРЕС (рис. 7.14, 7.15), визначається наявність лікувального патоморфозу III ступеня у певних ділянках в межах первинної пухлини, проте I ступеня у вогнищах на очеревині.

Низький лікувальний патоморфоз у метастатичних вогнищах, зумовлений потенційною низькою чутливістю пухлини до цитостатичних препаратів, корелював з мінімальною експресією Ki-67 до 2 % за даними імуногістохімії (рис. 7.16, 7.17).

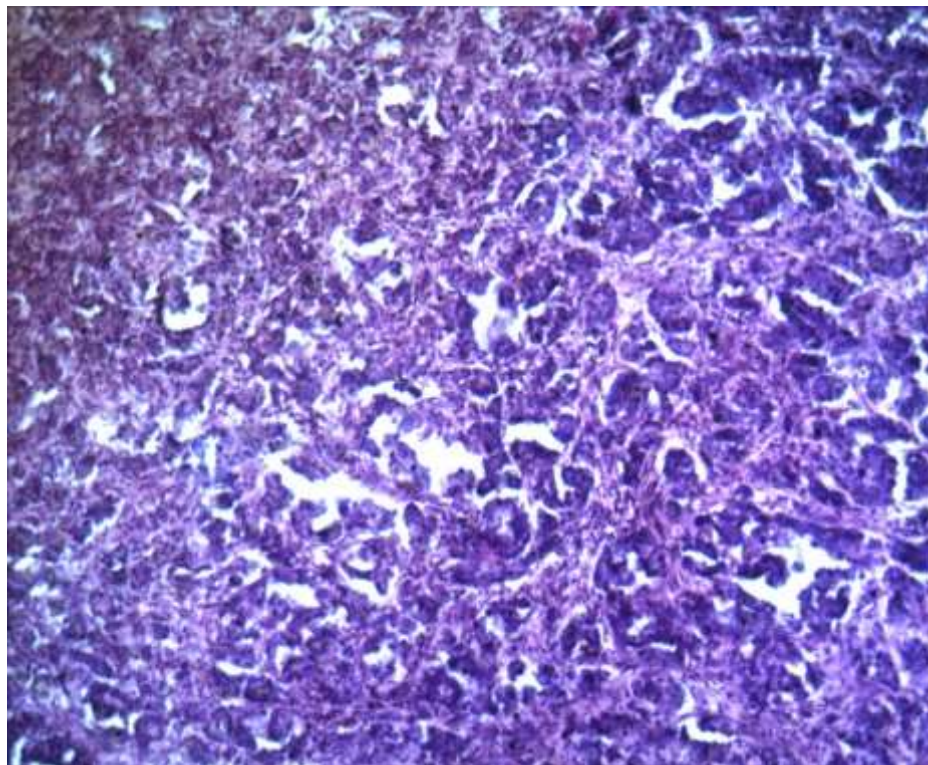


Рис. 7.12. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини до проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об.х10)

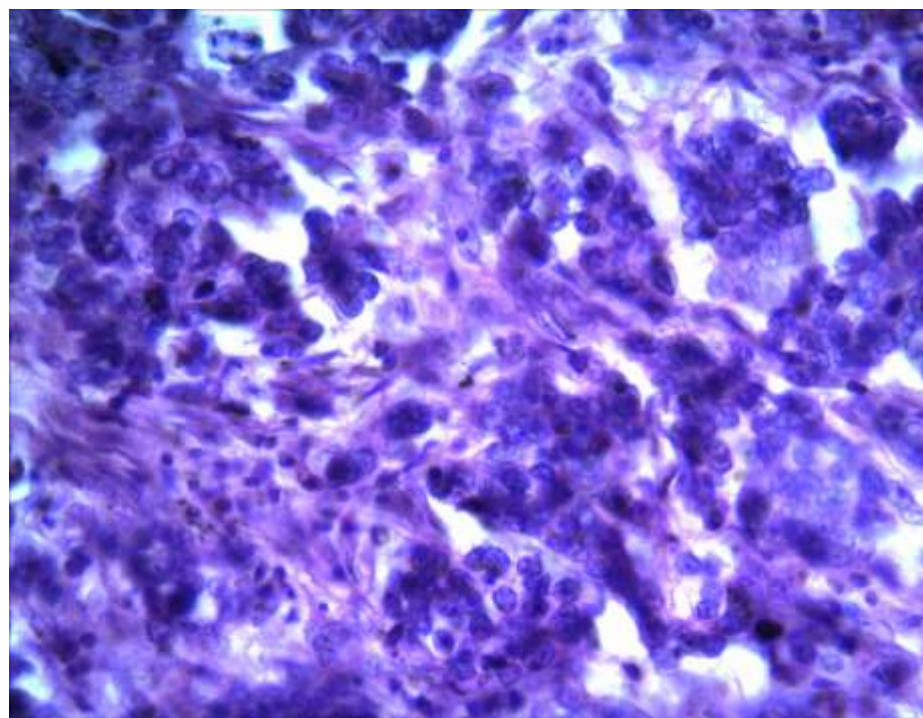


Рис. 7.13. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини до проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. х40)

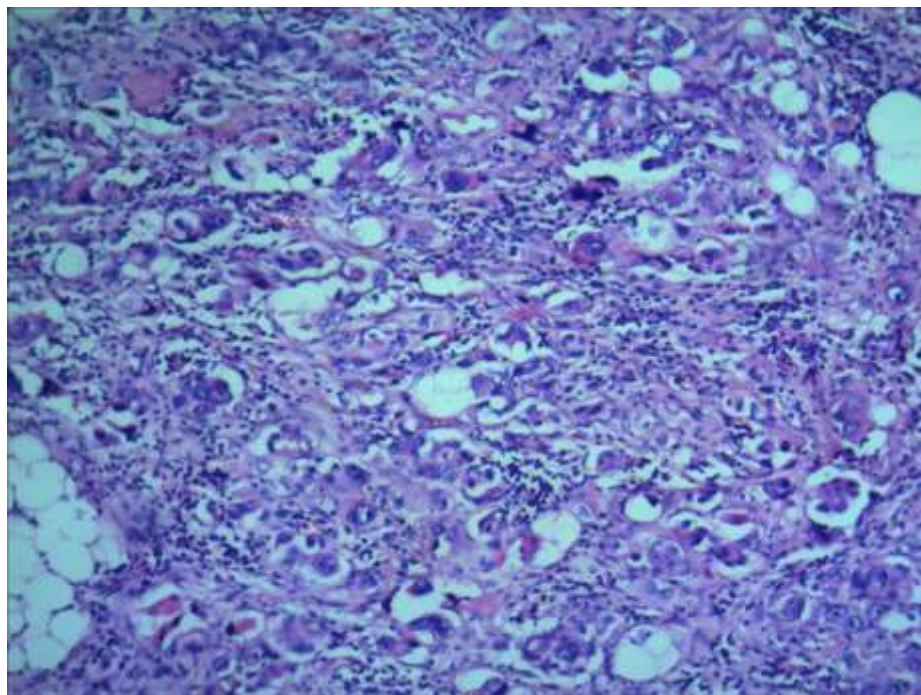


Рис. 7.14. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини після проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. x10)

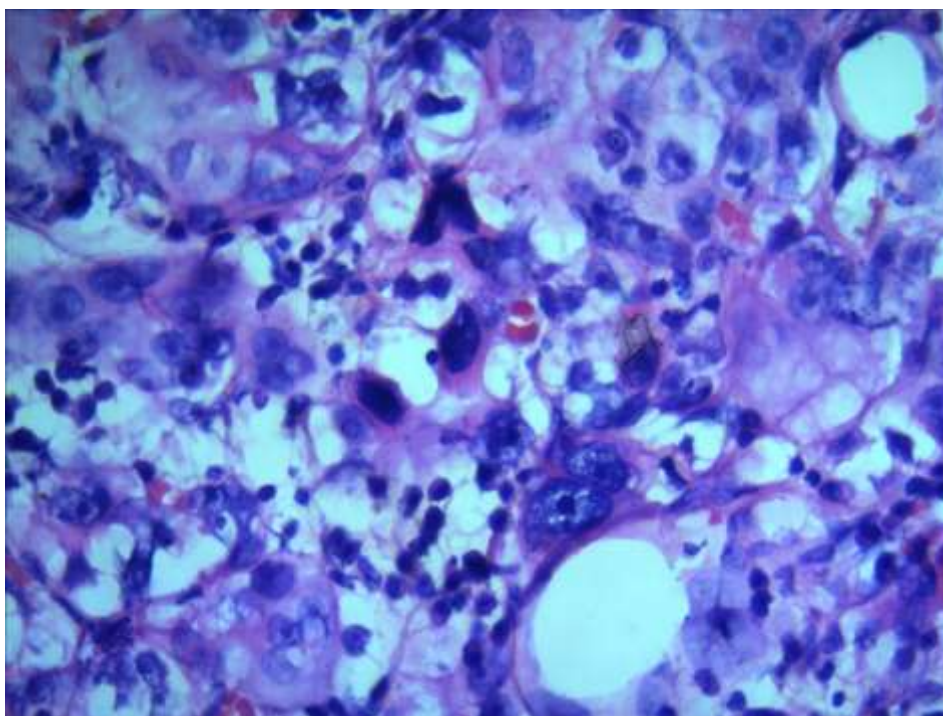


Рис. 7.15. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини після проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. x40)

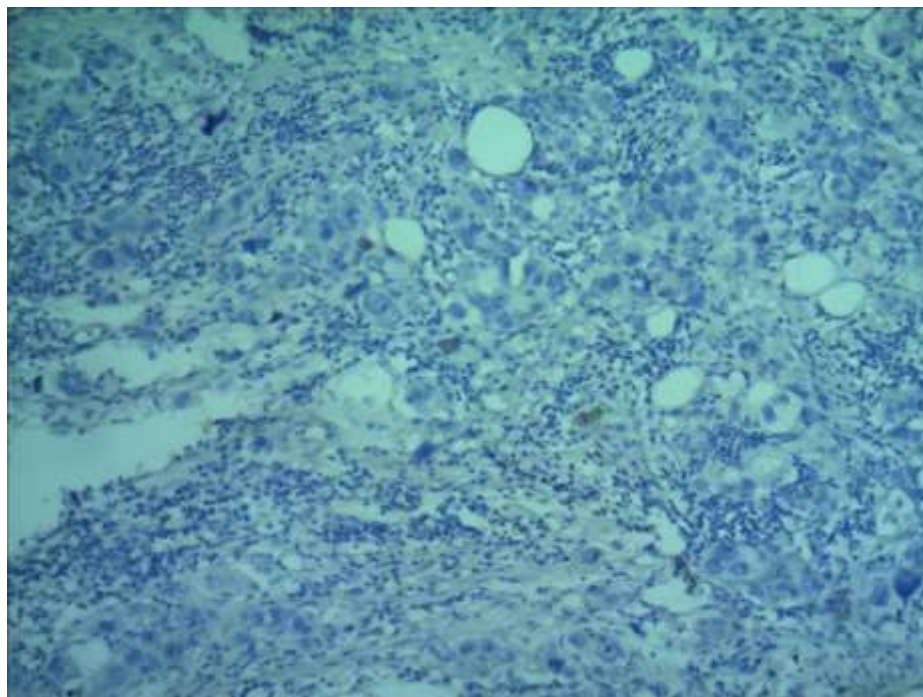


Рис. 7.16. Слабопозитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині до проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (імуногістохімічний метод, збільшення об. x10)

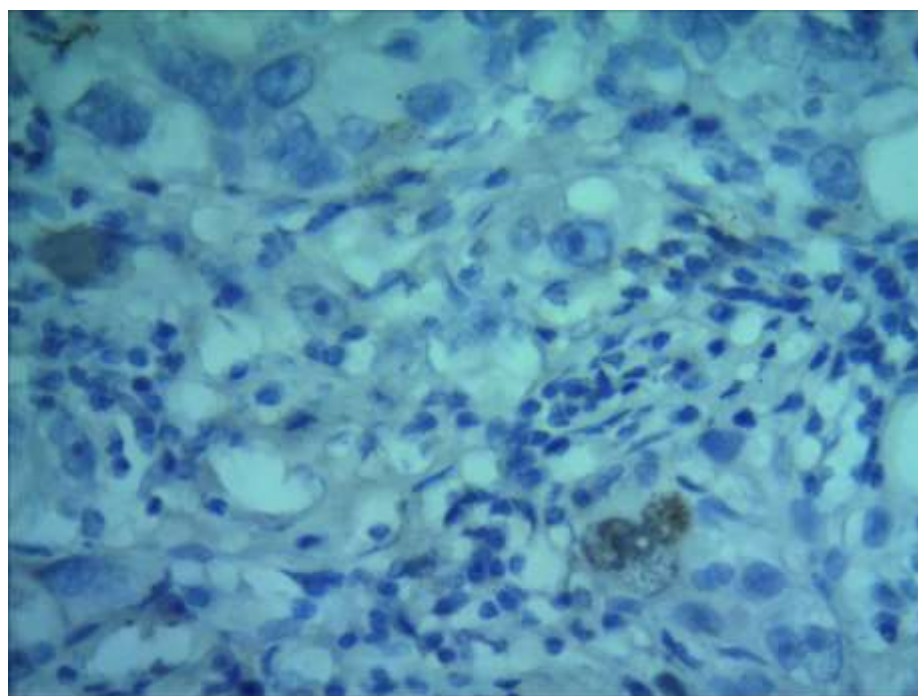


Рис. 7.17. Слабопозитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині до проведення процедури НІРЕС пацієнтки Д., 68 років (імуногістохімічний метод, збільшення об. x40)

Клінічний випадок 5

Пацієнтка С., 61 рік. pT2c pN0 pM1 pStIIC high grade серозна карцинома яєчника, PCI 12 за рахунок множинних до 1 см пухлинних уражень очеревини малого таза, здухвинних ділянок та лівого фланку, метастатичного ураження прямої кишки (вузол 6 x 3 x 3 см), асцити.

Пацієнтці виконано оперативне втручання у обсязі: «Екстирпація матки з додатками з видаленням пухлини правого яєчника. Оментектомія. Обструктивна низька передня резекція прямої кишки з тотальною мезоректумектомією. Формування кінцевої сигмостоми. НІРЕС».

Перебіг післяопераційного періоду через 2 тижні ускладнився формуванням симптомної лімфокісти малого таза до 60 мм діаметром за даними MRI. З приводу цього виконано оперативне втручання в обсязі: «Діагностична лапароскопія. Дренування лімфокісти малого таза. Видалення суспектного залишкового утворення очеревини купола діафрагми до 7 мм діаметром».

За даними гістологічного дослідження препаратів, отриманих при первинному циторедуктивному оперативному втручанні (рис. 7.18, 7.19) та під час лапароскопії з приводу дренування лімфокісти (рис 7.20, 7.21), визначається лікувальний патоморфоз I ступеня. За даними імуногістохімічного дослідження спостерігалось зменшення проліферативної активності в клітинах пухлини з позитивної реакції Ki-67 в 15 % клітин на момент першого оперативного втручання (рис. 7.22, 7.23) – до негативної реакції на момент другої операції (рис. 7.24, 7.25).

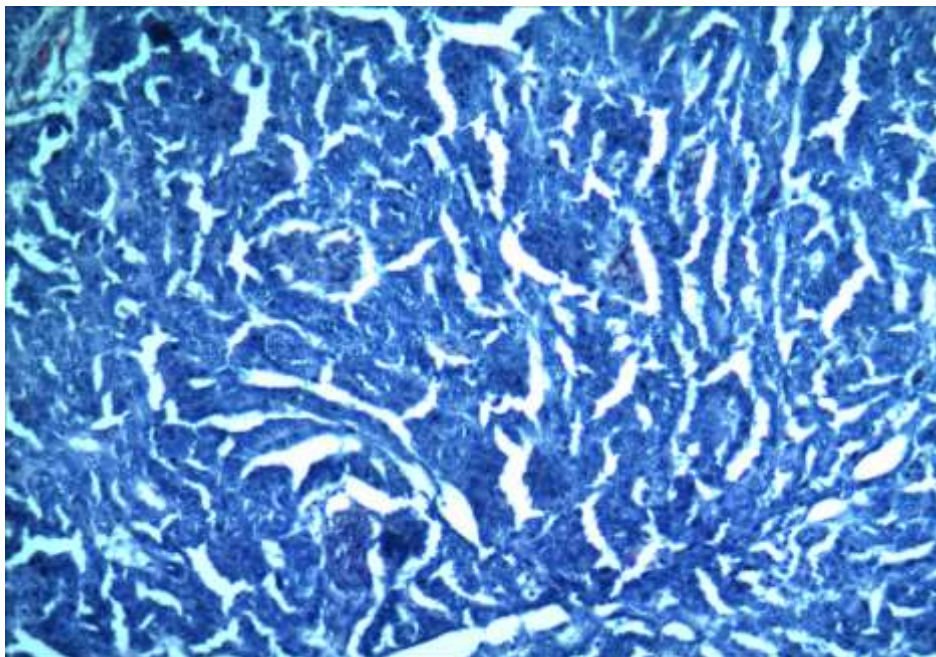


Рис. 7.18. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини, отриманий під час проведення первинного циторедуктивного оперативного втручання пацієнтки С., 61 рік (зabarвлення гематоксилін-еозин, збільшення x10)

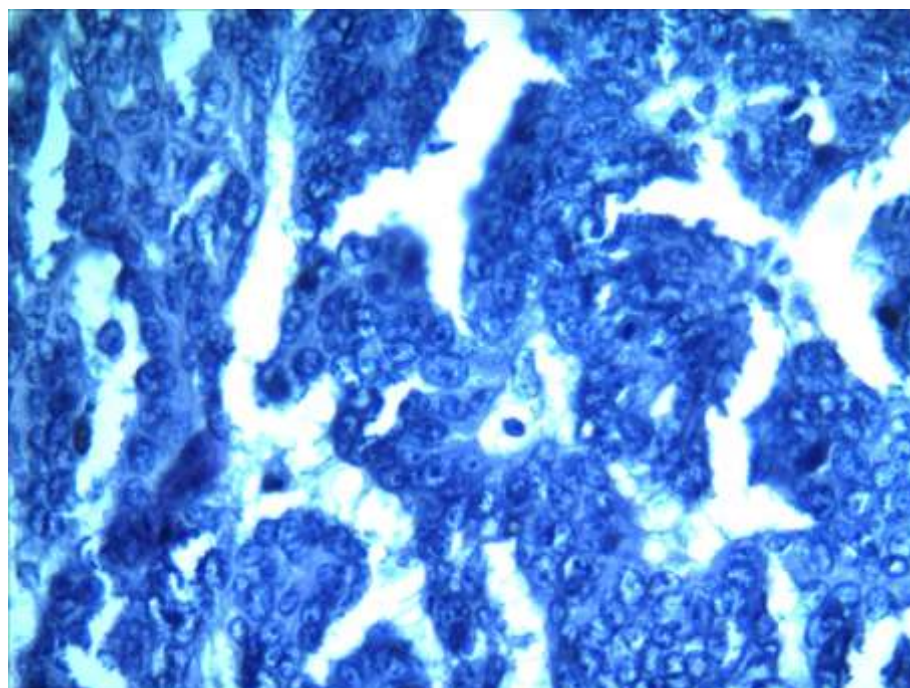


Рис. 7.19. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини, отриманий під час проведення первинного циторедуктивного оперативного втручання пацієнтки С., 61 рік (зabarвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. x40)

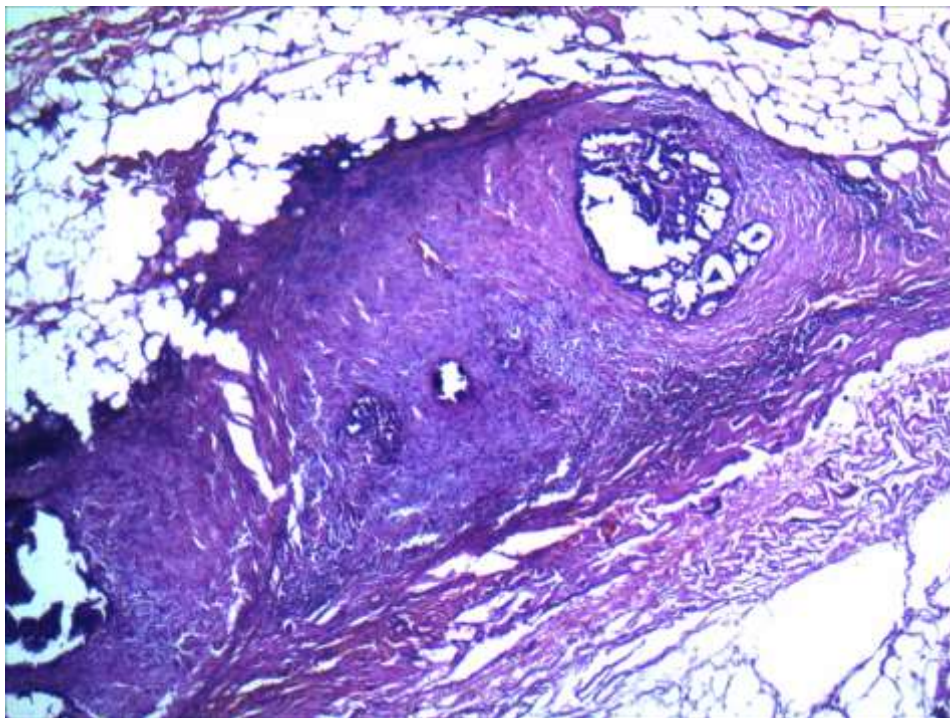


Рис. 7.20. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини, отриманий під час проведення оперативного втручання з приводу лімфокісти малого таза пацієнтки С., 61 рік (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. x10)

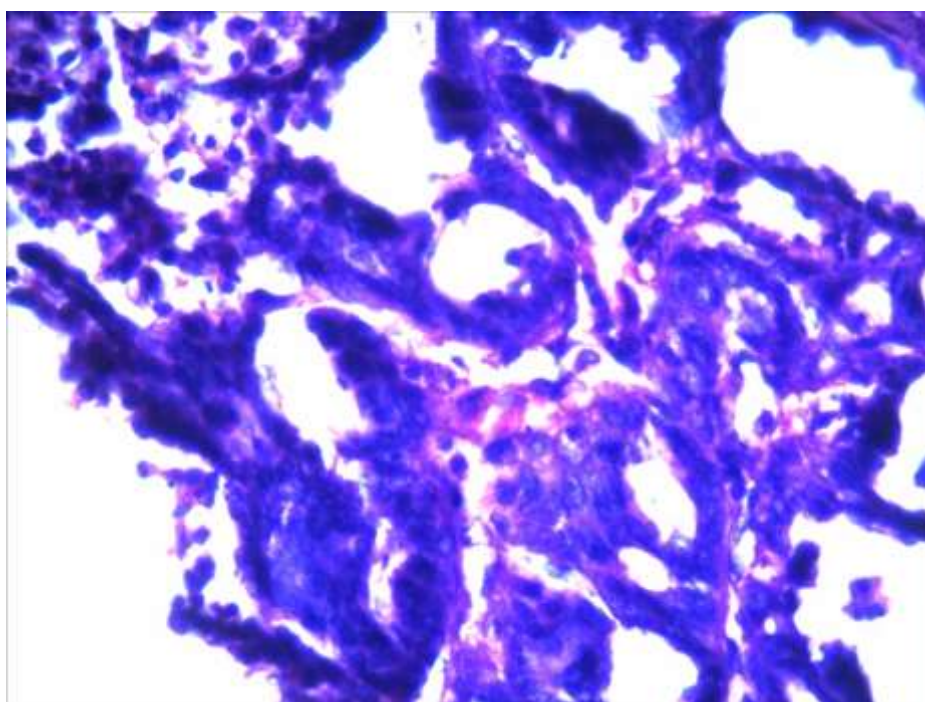


Рис. 7.21. Гістологічний матеріал метастатичної пухлини, отриманий під час проведення оперативного втручання з приводу лімфокісти малого таза пацієнтки С., 61 рік (забарвлення гематоксилін-еозин, збільшення об. x40)

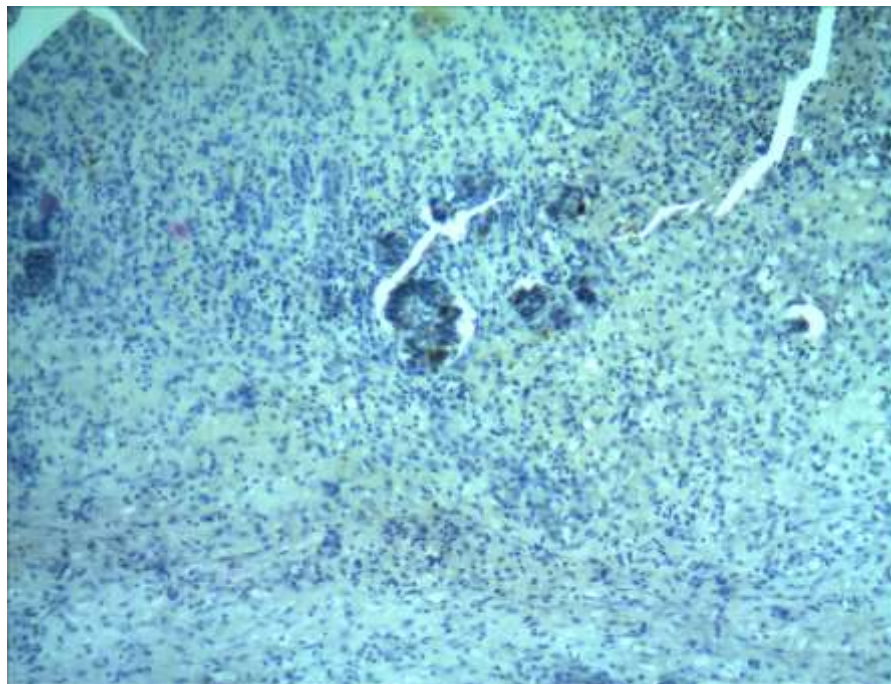


Рис. 7.22. Позитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині під час проведення первинного циторедуктивного оперативного втручання пацієнтки С., 61 рік (імуногістохімічний метод, збільшення об. x10)

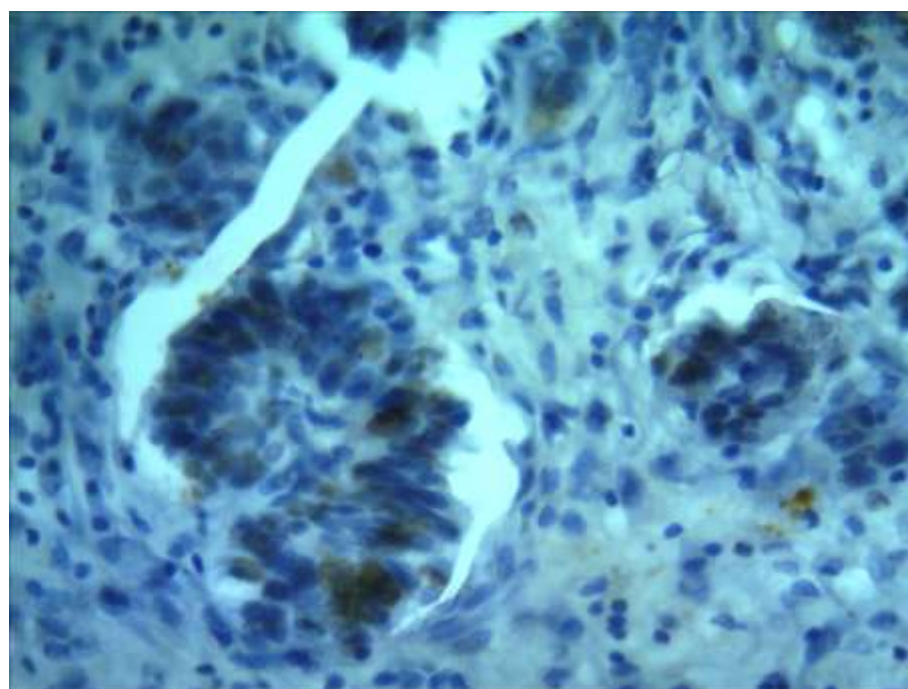


Рис. 7.23. Позитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині під час проведення первинного циторедуктивного оперативного втручання пацієнтки С., 61 рік (імуногістохімічний метод, збільшення об. x40)

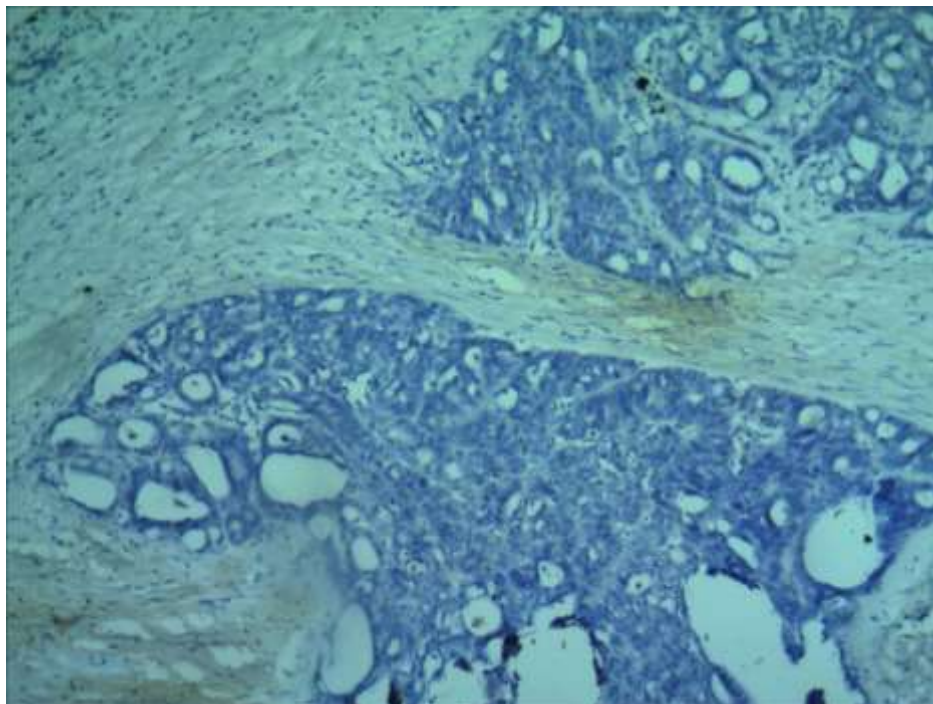


Рис. 7.24. Позитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині під час проведення оперативного втручання з приводу лімфокісти малого таза пацієнтки С., 61 рік (імуногістохімічний метод, збільшення об. x10)

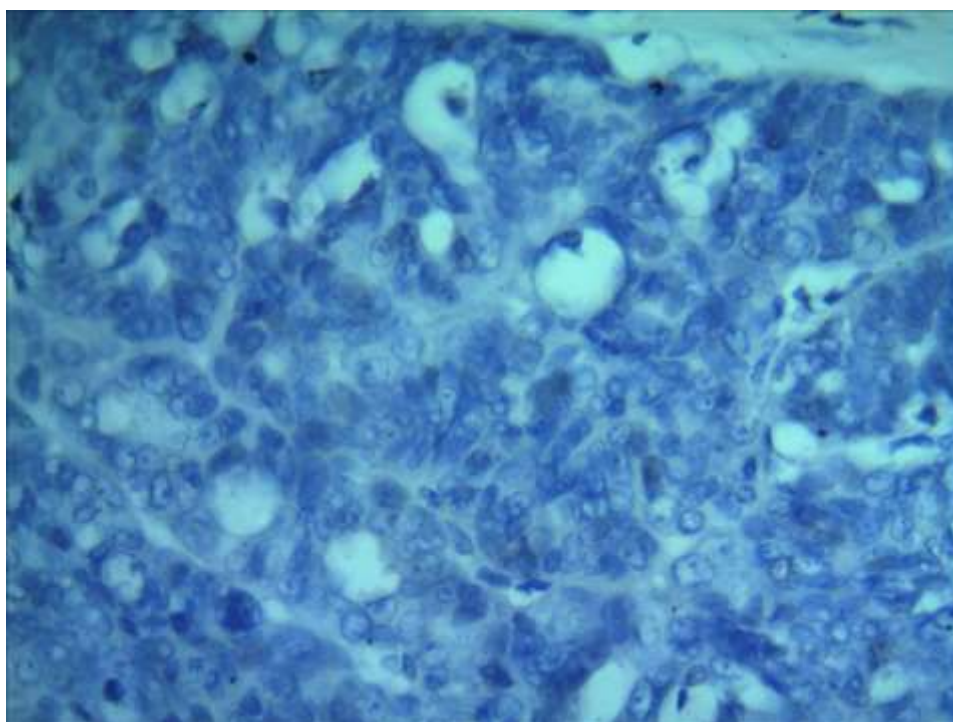


Рис. 7.25. Позитивна експресія Ki-67 в метастатичній пухлині під час проведення оперативного втручання з приводу лімфокісти малого таза пацієнтки С. 61 рік (імуногістохімічний метод, збільшення об. x40)

На даному етапі дослідження не було досягнуто медіани загальної виживаності та 5-річної виживаності у групі ІВ (PDS + HIPEC + ACT). Однак, враховуючи, статистично достовірне збільшення періоду без прогресії, лінію тренда загальної виживаності, побудовану за допомогою графіка за Каплан-Майер, можна зробити висновки про наявність позитивної тенденції в загальній виживаності у пацієток групи ІВ. Отже, гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, виконана симультанно з первинним циторедуктивним втручанням, проведеним у повному обсязі, та ад'ювантною системною хіміотерапією позитивно впливає на період без прогресії та тривалість життя хворих на первинний епітеліальний рак яєчників без статистично достовірного збільшення рівня післяопераційних ускладнень та рівня побічних ефектів хіміотерапії.

Таким чином, гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія та первинне циторедуктивне втручання, проведене у повному обсязі, та ад'ювантною системною хіміотерапією для лікування хворих на первинний епітеліальний РЯ за умови досягнення інтраопераційно макроскопічно відсутньої залишкової пухлинної маси.

7.1.3. Оцінка якості життя у хворих на первинний рак яєчників та дослідження впливу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на неї. Дослідження якості життя хворих на рак яєчників потребує використання комплексного підходу до опитування, який містить в собі як загальну оцінку пацієнта з хронічним захворюванням, так і специфічні методи вивчення якості життя онкологічних хворих. Комплекс таких методик було використано у даному дослідженні. З метою оцінки впливу проведеного лікування на якість життя, пацієнти усіх груп ІА (PDS + ACT), ІВ (NACT + IDS + ACT) та ІВ (PDS + HIPEC + ACT) проходили анкетування щодо якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, за допомогою загальної форми SF-36 та спеціальних опитувальників EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28.

Метою опитування був аналіз якості життя хворих на первинний рак яєчників до початку спеціального лікування, після виконання циторедуктивної

операції у ранньому та пізньому післяопераційному періодах, на етапі хіміотерапевтичного лікування та після закінчення спеціального лікування, а також дослідження впливу гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на якість життя хворих з первинним раком яєчників. Хворі на первинний рак яєчників серед усіх груп були проаналізовані на наявність супутньої патології (змішана супутня патологія, серцево-судинні захворювання, захворювання дихальної, сечовидільної систем, нейроендокринна патологія). За кожним з показників визначена статистична однорідність груп.

При дослідженні якості життя у хворих на первинний рак яєчників за допомогою SF-36 обчислювались бали за 8 шкалами, які дозволяли оцінити фізичний (РН) та психологічний (МН) компоненти здоров'я. Діапазон показників кожної шкали складає 0–100. Вища оцінка показників позначає кращу якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Анкетування за допомогою SF-36 проводилось серед усіх груп хворих на первинний та рецидивний РЯ до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, перед четвертим циклом хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії. У групі ІБ (NACT + IDS + ACT) додатково проводилось анкетування після проведення неoad'ювантної хіміотерапії. Показники за шкалами на кожному з етапів дослідження відповідно до кожної з груп наведено у таблицях 7.11–7.13.

Значення шкал SF-36 пацієток ІА (PDS + АСТ) групи на кожному з етапів лікування

Шкали SF-36		До спеціального лікування		3-тя післяопераційна доба		20-та післяопераційна доба		Перед 4-им курсом АСТ		Через один місяць після завершення АСТ	
Фізичне функціонування	●	71,28		38,72		57,4		58,6		65,12	
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	●	61,05		40,12		51,16		52,9		59,26	
Інтенсивність болю	●	69,83		48,84		52,5		62,67		67,9	
Загальне самопочуття	●	62,2		46,05		50,23		51,4		57,2	
Життєва активність	●	65,23		50		53,26		52,33		59,88	
Рольове функціонування, обумовленого емоційним станом	●	63,58		47,28		52,7		53,5		59,7	
Соціальне функціонування	●	66,28		45,05		52,62		57,56		65,53	
Психічне здоров'я	●	54,42		44,56		46,79		49,77		52,37	

Значення шкал SF-36 пацієнток ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) групи на кожному з етапів лікування

Шкали SF-36		До спеціального лікування		Після НАСТ		3-тя післяопераційна доба		20-та післяопераційна доба		Перед 4-им курсом АСТ		Через один місяць після завершення АСТ	
Фізичне функціонування	●	68,75		66,25		40,31		53,75		55,63		63,13	
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	●	65,63		59,38		42,19		53,13		48,44		57,81	
Інтенсивність болю	●	67,34		64,68		49,06		55,63		61,56		65,94	
Загальне самопочуття	●	58,75		55		43,75		49,37		48,75		54,06	
Життєва активність	●	59,06		57,8		51,25		53,75		50,63		57,19	
Рольове функціонування, обумовленого емоційним станом	●	58,34		56,26		47,91		47,91		47,9		54,18	
Соціальне функціонування	●	62,5		59,38		46,88		50		54,69		60	
Психічне здоров'я	●	52		51,25		47		48,25		49,5		51,25	

Таблиця 7.13

Значення шкал SF-36 пацієток ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групи на кожному з етапів лікування

Шкали SF-36		До спеціального лікування		3-тя післяопераційна доба		20-та післяопераційна доба		Перед 4-им курсом АСТ		Через один місяць після завершення АСТ	
Фізичне функціонування	●	73,3		30,67		56		58		66	
Рольове функціонування, обумовлене фізичним станом	●	63,34		36,67		55		51,67		58,38	
Інтенсивність болю	●	72,83		39,67		52,13		62,33		67,5	
Загальне самопочуття	●	64,67		42		53,33		49,33		57,6	
Життєва активність	●	61		44,67		54		51,33		58,33	
Рольове функціонування, обумовленого емоційним станом	●	64,46		46,66		46,66		51,11		60,01	
Соціальне функціонування	●	64,17		44,17		49,17		51,67		62,5	
Психічне здоров'я	●	53,87		43,47		47,2		48,8		51,47	

Результати анкетування за шкалою SF-36 пацієнток ІА (PDS + АСТ) групи наведено в таблиці 7.11, ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) групи – в таблиці 7.12, ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) групи – в таблиці 7.13 на кожному з етапів лікування. На початковому рівні (до початку спеціального лікування) середнє значення РН становило $(47,4 \pm 9,4)$ у ІА групі, $(46,9 \pm 10,3)$ – у ІБ групі та $(47,2 \pm 9,8)$ – у ІВ групі. Середнє значення МН на початковому рівні становило $(49,7 \pm 11,2)$ у ІА групі, $(41,1 \pm 10,7)$ – у ІБ групі та $(43,9 \pm 10,9)$ – у ІВ групі. Статистично достовірної різниці показників РН та МН серед усіх груп при первинному раку яєчників до початку спеціального лікування не було ($p > 0,05$).

У групі ІБ після проведення неoad'ювантної хіміотерапії середнє значення РН становило $(45,1 \pm 10,2)$, середнє значення МН – $(40,3 \pm 9,9)$.

Якість життя оцінювалась у ранньому (на 3-тю добу) та пізньому післяопераційному періоді (на 20-ту добу). У ранньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(36,1 \pm 9,7)$ у ІА групі, $(36,0 \pm 7,8)$ – у ІБ групі та $(32,6 \pm 8,8)$ – у ІВ групі ($t = 1,231$; $p = 0,224$); середнє значення МН становило $(38,9 \pm 9,5)$, $(39,8 \pm 8,6)$ та $(39,2 \pm 10,1)$ відповідно. У пізньому післяопераційному періоді середнє значення РН становило $(41,1 \pm 9,3)$ у ІА групі, $(41,1 \pm 10,2)$ – у ІБ групі та $(41,9 \pm 10,4)$ – у ІВ групі; середнє значення МН становило $(39,0 \pm 9,2)$, $(38,7 \pm 9,7)$ та $(38,0 \pm 7,6)$ відповідно.

Під час проведення ад'ювантної хіміотерапії (перед 4 курсом АСТ) середнє значення фізичного компонента здоров'я становило $(42,6 \pm 10,3)$ у ІА групі, $(41,5 \pm 9,4)$ – у ІБ групі та $(42,3 \pm 9,1)$ – у ІВ групі (рис. 7.26); середнє значення психологічного компонента здоров'я становило $(39,8 \pm 7,9)$, $(39,0 \pm 8,3)$ та $(38,5 \pm 9,6)$ відповідно.

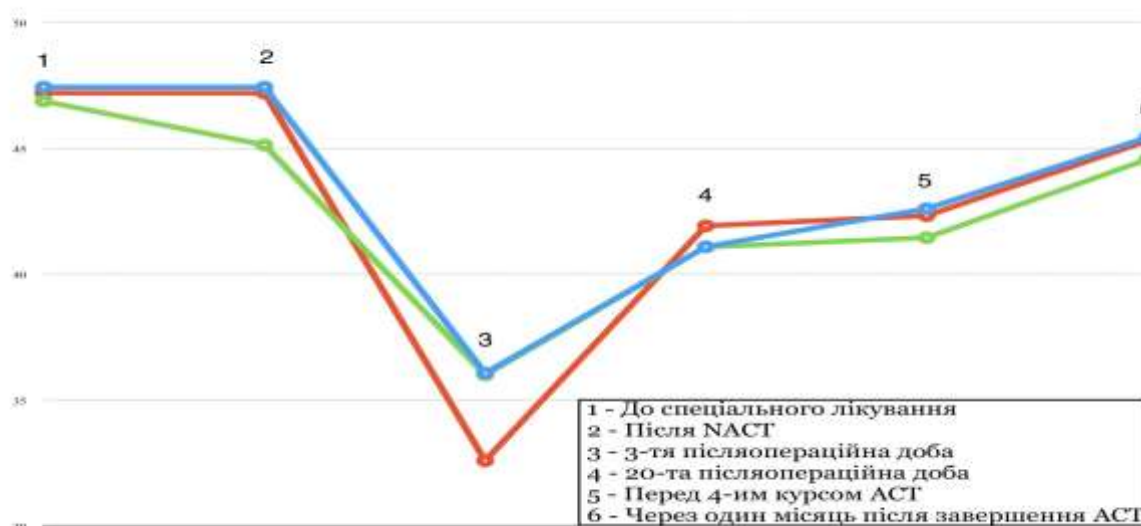


Рис. 7.26. Значення фізичного компонента здоров'я пацієнток груп ІА (PDS + АСТ) – синя лінія, ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) – зелена лінія, ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) – червона лінія на кожному з етапів лікування

Через 1 міс. після завершення ад'ювантної хіміотерапії середнє значення РН становило $(45,4 \pm 10,8)$ у ІА групі, $(44,6 \pm 9,4)$ – у ІБ групі та $(45,3 \pm 9,7)$ – у ІВ групі, середнє значення МН становило $(41,9 \pm 10,3)$, $(40,3 \pm 9,7)$ та $(41,2 \pm 8,5)$ відповідно (рис. 7.27).

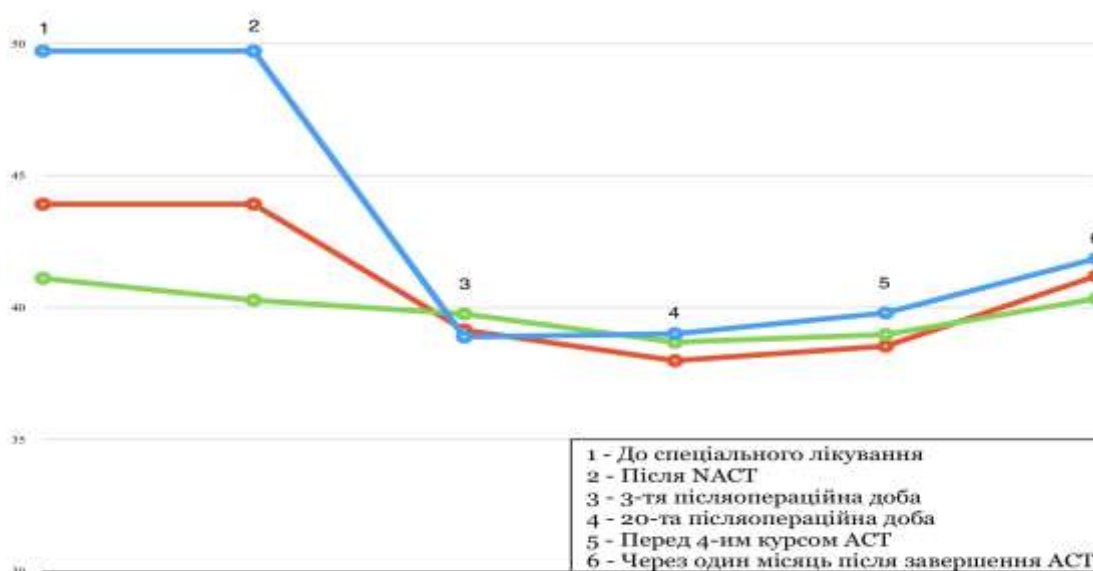


Рис. 7.27. Значення психологічного компонента здоров'я пацієнток груп ІА (PDS + АСТ) – синя лінія, ІБ (НАСТ + IDS + АСТ) – зелена лінія, ІВ (PDS + HIPEC + АСТ) – червона лінія на кожному з етапів лікування

Для комплексного порівняння показників фізичного та психологічного компонента здоров'я на всіх етапах лікування використано критерій узгодженості Пірсона, який не показав вірогідних відмінностей досліджуваних показників ($p = 0,99$ та $p = 0,64$).

При порівнянні фізичного компонента здоров'я в ІА та ІВ групах отримано χ^2 емп. = 0,36; $p = 0,98$. При порівнянні психологічного компонента здоров'я в ІА та ІВ групах отримано χ^2 емп. = 0,75; $p = 0,94$. Наведені результати демонструють відсутність достовірної різниці показників РН та МН у хворих на первинний рак яєчників в усіх групах.

У хворих на первинний рак яєчників у ранньому післяопераційному періоді спостерігалось виражене зниження показників шкал фізичного функціонування, інтенсивності болю, загального самопочуття та рольового функціонування, обумовленого фізичним станом. У подальшому наявна тенденція до поступового збільшення показників фізичного компонента здоров'я в усіх групах хворих на первинний рак яєчників у пізньому післяопераційному періоді та після проведення ад'ювантної хіміотерапії. Одночасно спостерігалось помірне зниження показників шкал життєвої активності, рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, соціального функціонування та психічного здоров'я протягом спеціального лікування та часткове відновлення цих показників після закінчення спеціального лікування.

Виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії супроводжувалось зниженням показників шкал фізичного компонента здоров'я у хворих, найбільше – у ранньому післяопераційному періоді. Однак, статистично достовірної різниці отримано не було. Отже, при оцінці якості життя хворих на первинний рак яєчників за допомогою анкети SF-36, отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого негативного ефекту гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на всіх етапах лікування.

Якість життя хворих на рак яєчників має бути оцінена також за допомогою спеціальних опитувальників EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28.

Наявність злоякісного процесу, локалізація утворень та проведене спеціальне лікування визначним чином впливають на якість життя хворих на рак яєчників. Зокрема для хворих на рак яєчників специфічними є абдомінальні (шлунково-кишкові) симптоми, наявність яких може суттєво знижувати якість життя. До таких симптомів належать відчуття здуття живота, біль або спазми, диспепсичні симптоми та інші розлади травлення. Усе перелічене також може з'являтися в результаті спеціального лікування раку яєчників. Урологічні та гінекологічні симптоми менше поширені при раку яєчників, однак вони часто можуть бути викликані лікуванням. Найпоширенішими серед них є часте сечовипускання та сухість піхви. Найпоширенішими побічними ефектами хіміотерапевтичного лікування раку яєчників є нудота та блювання, поганий апетит, алопеція, периферична нейропатія, включаючи оніміння та слабкість кінцівок, інші сенсорні зміни, шкірні симптоми та біль у м'язах, які також можна оцінити з допомогою опитувальника QLQ-C30.

Серед жінок репродуктивного віку як хірургічне лікування, так і хіміотерапія можуть спричиняти ранню менопаузу. У цих пацієнток спостерігаються симптоми менопаузи, викликані гормональним виснаженням. Для хворих на рак яєчників характерними також є негативна динаміка за шкалою образ тіла. Пацієнтки можуть відчувати себе менш привабливими, бути незадоволені своїм тілом або зовнішнім виглядом. Також на якість життя хворих на рак яєчників може впливати негативна динаміка за шкалою сексуальності, яка визначається зниженням інтересу до сексу, реальної сексуальної активності та відчуття насолоди. Отже, для оцінки якості життя хворих на рак яєчників є в тому числі аналіз наявності, ступеня та частоти усіх цих симптомів.

Всі дані, отримані при заповненні опитувальників EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28, проаналізовані відповідно до рекомендацій для обробки даних EORTC Group.

Усереднені результати анкетування EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 усіх груп хворих на первинний рак яєчників, яке було проведено до спеціального лікування, через 3 дні після операції, через 20 днів після операції, перед

четвертим циклом хіміотерапії та через 1 міс. після завершення хіміотерапії (для групи ІВ (NACT + IDS + ACT) додатково проводилось анкетування після проведення неoad'ювантної хіміотерапії), представлені на рисунках 7.28–7.32.

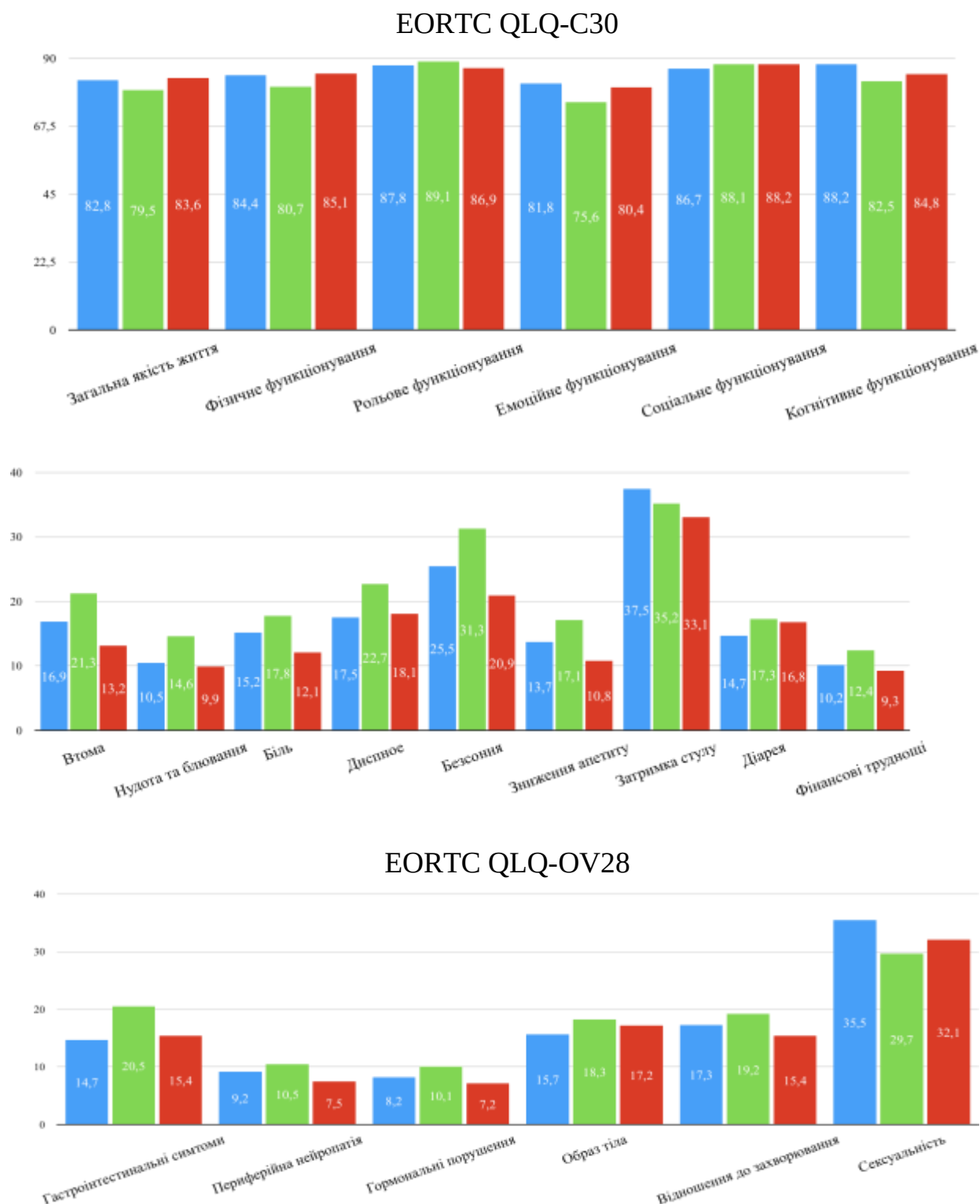


Рис. 7.28. Значення шкал EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 у пацієток груп ІА (PDS + ACT) – синім кольором, ІВ (NACT + IDS + ACT) – зеленим та ІВ (PDS + HIPEC + ACT) – червоним, до проведення спеціального лікування

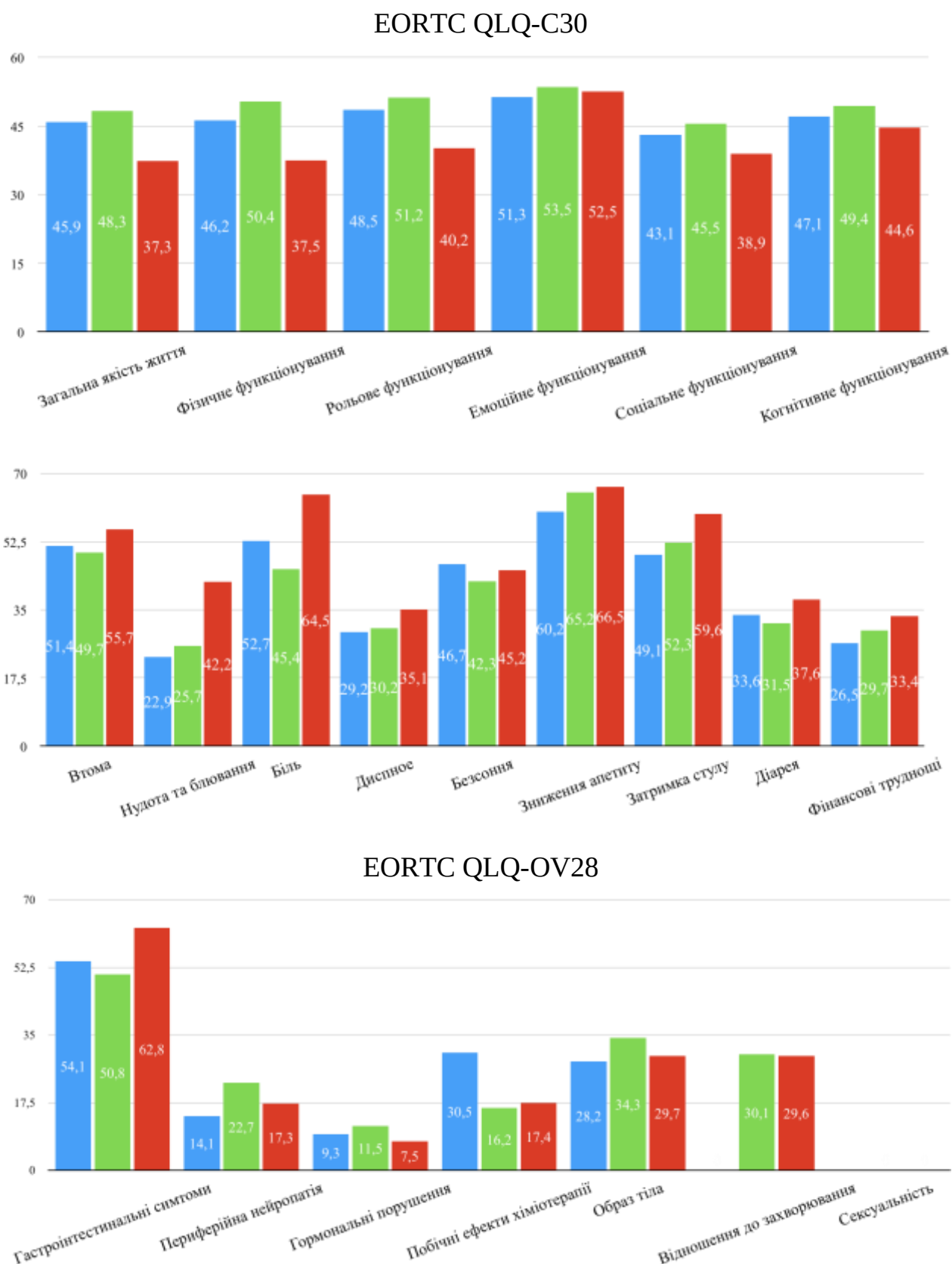


Рис. 7.29. Значення шкал EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 у пацієнток груп IA (PDS + ACT) – синім кольором, IB (NACT + IDS + ACT) – зеленим та IB (PDS + HIPEC + ACT) – червоним, через 3 дні після хірургічного лікування

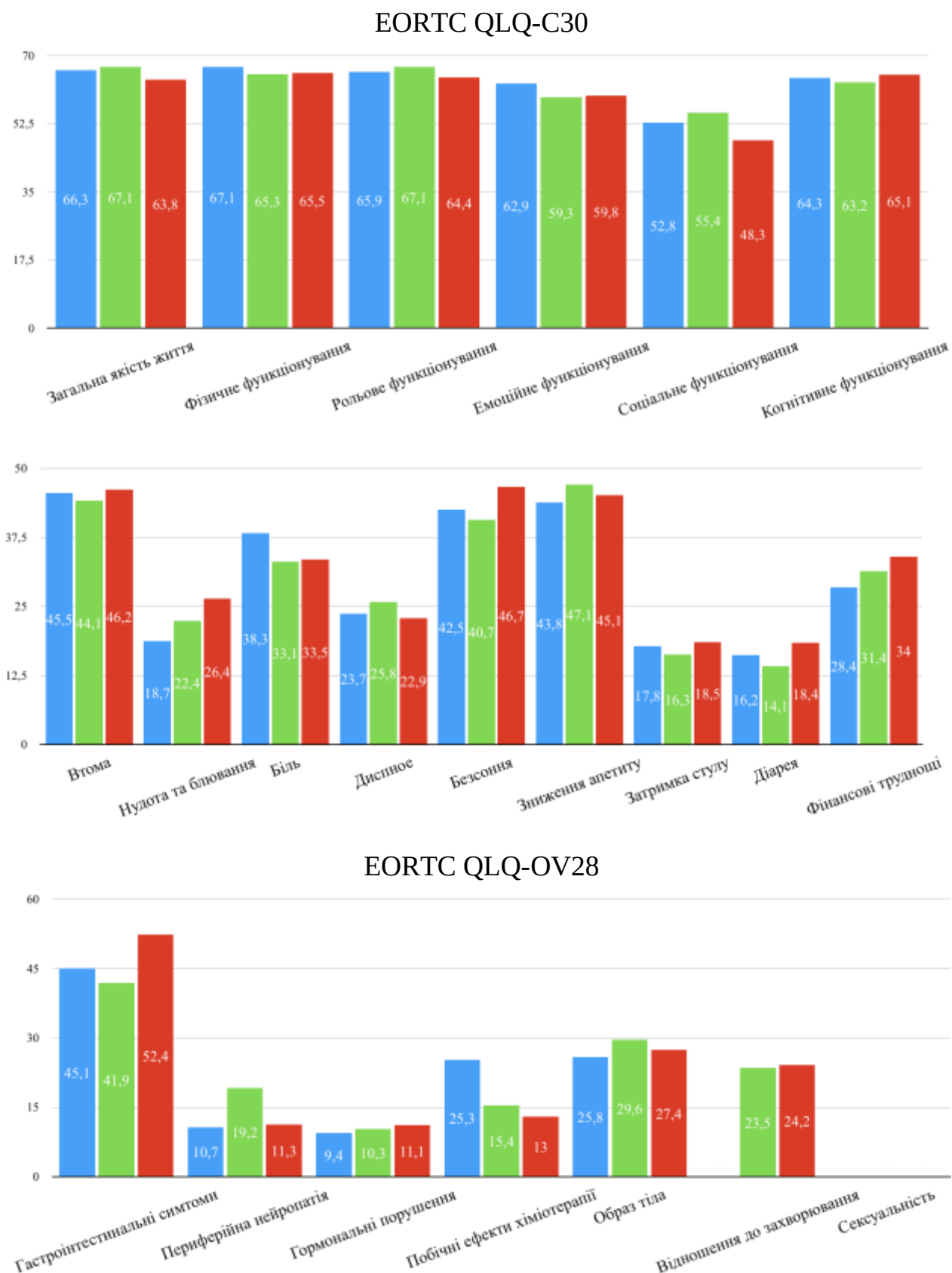


Рис. 7.30. Значення шкал EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 у пацієнток груп IA (PDS + ACT) – синім кольором, IB (NACT + IDS + ACT) – зеленим та IB (PDS + HIPEC + ACT) – червоним, через 20 днів після хірургічного лікування

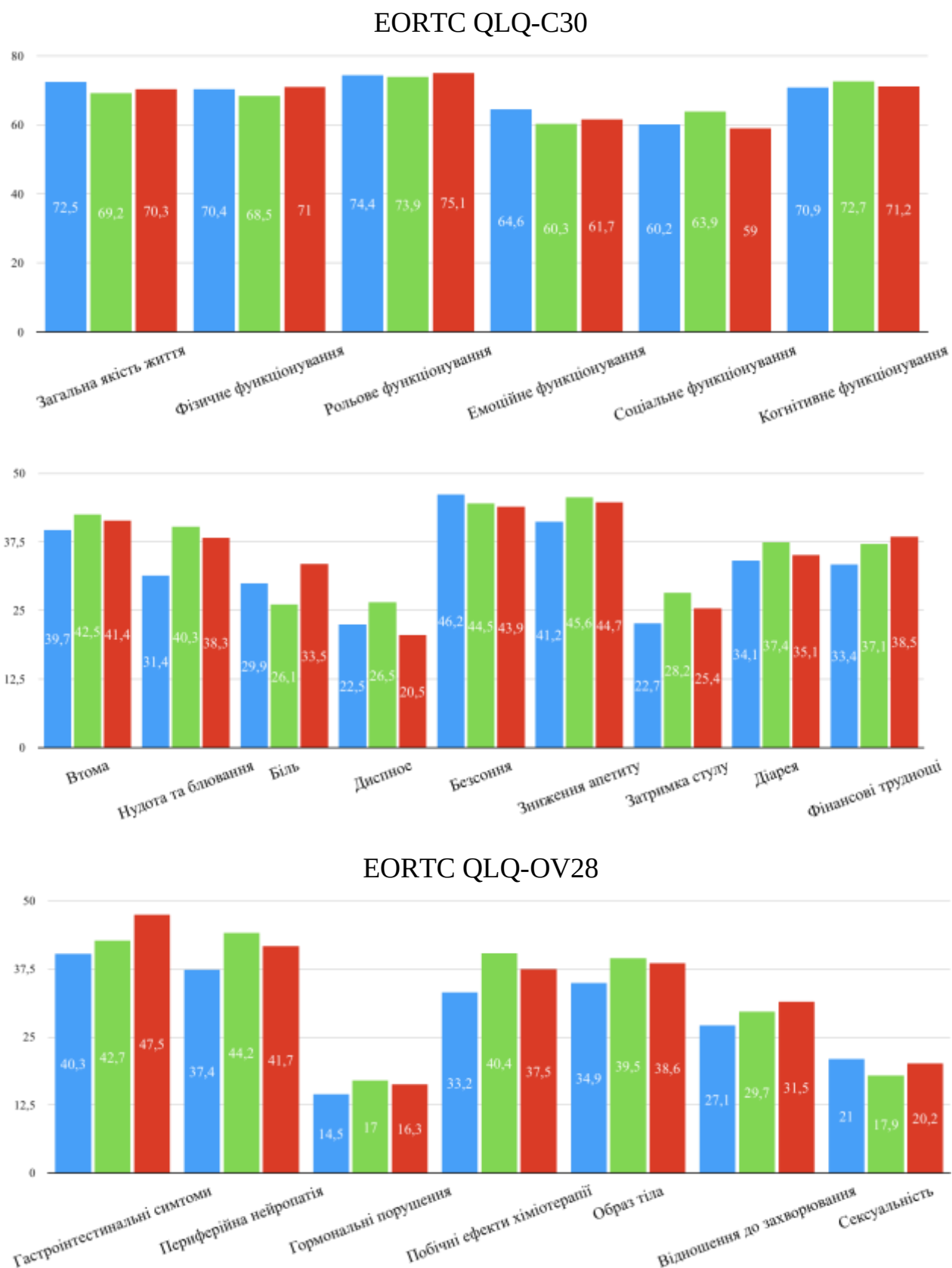


Рис. 7.31. Значення шкал EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 у пацієнток груп IA (PDS + АСТ) – синім кольором, IB (NACT + IDS + АСТ) – зеленим та IB (PDS + HIPEC + АСТ) – червоним, після 3 курсів АСТ

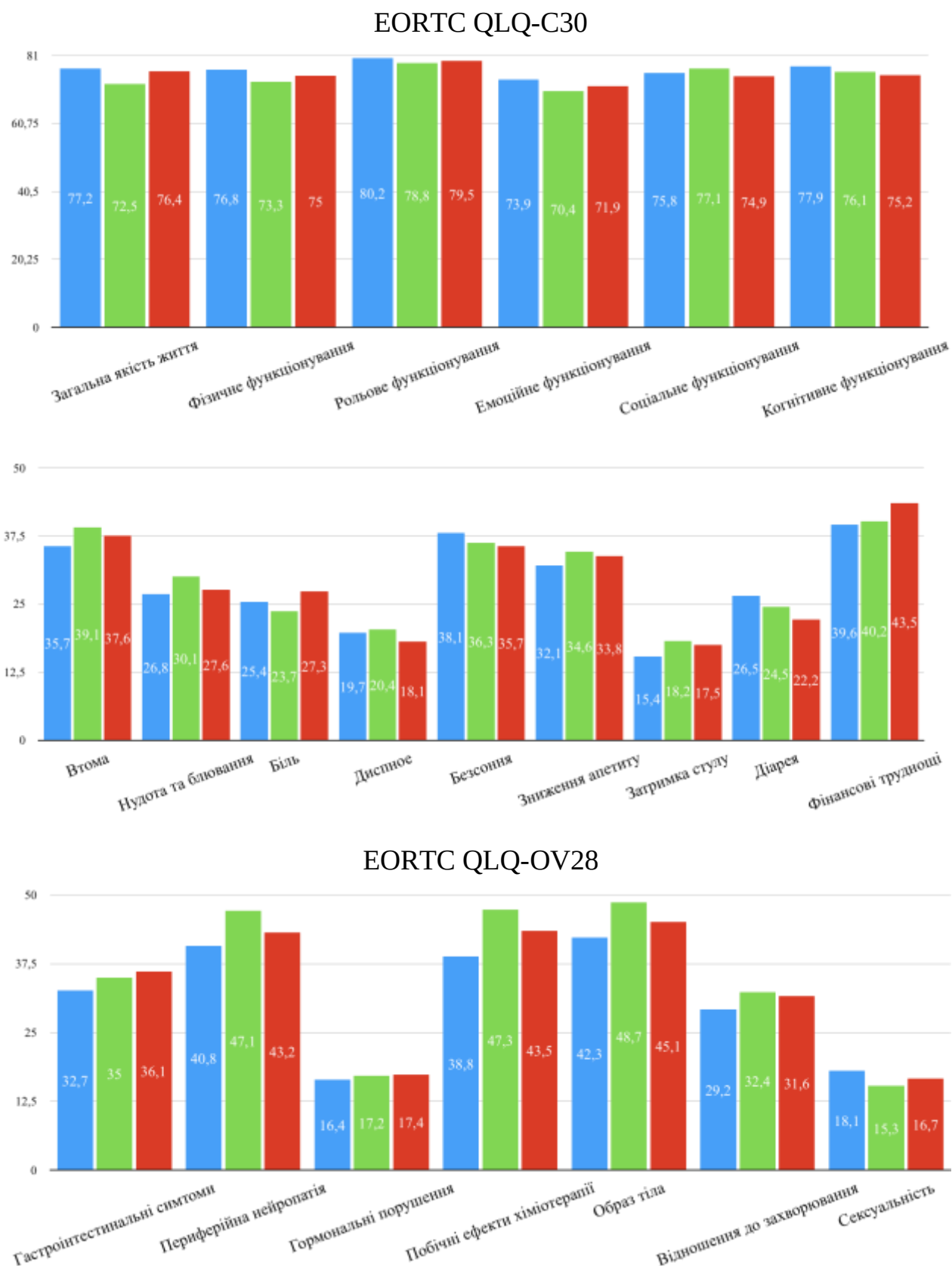


Рис. 7.32. Значення шкал EORTC QLQ-C30 і QLQ-OV28 у пацієнток груп ІА (PDS + АСТ) – синім кольором, ІВ (NACT + IDS + АСТ) – зеленим та ІВ (PDS + НІРЕС + АСТ) – червоним, через один міс. після завершення АСТ

Для первинного раку яєчників порівнювались показники функціональних та симптоматичних шкал, а також показник загальної якості життя за допомогою тесту Mann-Whitney. Статистично достовірної різниці показників функціональних, симптоматичних шкал та показника загальної якості життя серед усіх груп при первинному раку яєчників до початку спеціального лікування не було ($p > 0,05$).

У ранньому післяопераційному періоді при порівнянні хворих груп IA (PDS + АСТ) та IB (PDS + HIPEC + АСТ) за допомогою тесту Mann-Whitney отримано достовірну різницю за шкалами болю (Укр. = 229, Уемп. = 208 Укр. > Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$), нудоти та блювання (Укр. = 229, Уемп. = 137 Укр. > Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$), затримки стулу (Укр. = 229, Уемп. = 189 Укр. > Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$) та гастроінтестинальних симптомів (Укр. = 229, Уемп. = 191 Укр. > Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$).

При порівнянні показників функціональних шкал, інших симптомних шкал та показника якості життя різниця між групами статистично недостовірна (Укр. < Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$). У подальшому при порівнянні усіх груп хворих на первинний рак яєчників за допомогою тесту Mann-Whitney відсутня достовірна різниця показників функціональних, симптоматичних шкал та показника загальної якості життя у пізньому післяопераційному періоді, після четвертого курсу ад'ювантної ХТ та через 1 міс. після завершення ад'ювантної хіміотерапії (Укр. < Уемп. при рівні значущості $p = 0,05$).

Отже, достовірне погіршення якості життя хворих, які перенесли гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію за рахунок підвищення показників шкал болю, нудоти та блювання, затримки стулу та гастроінтестинальних симптомів серед пацієнток з первинним раком яєчників спостерігалось лише у ранньому післяопераційному періоді. На подальших етапах спеціального лікування та після його завершення достовірного погіршення якості життя серед хворих, які перенесли гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію, у порівнянні з іншими групами не спостерігалось.

7.2. Результати лікування поширеного колоректального раку

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у досліджуваних групах з поширеним колоректальним раком – ІА (неoad'ювантна хіміотерапія (НАСТ) + циторедуктивне оперативне втручання (CRS) + ад'ювантна хіміотерапія (АСТ), ІБ (CRS + АСТ), та ІІВ (НАСТ + CRS + гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія (HIPEC) + АСТ), рівномірно розподілені у всіх групах. Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від поширення пухлинного процесу, як вказано у таблиці 2.4.

Середній індекс перитонеального канцероматозу у групі ІА (НАСТ + CRS + АСТ) склав $(10,7 \pm 3,6)$, у групі ІБ (CRS + АСТ) – $(12,9 \pm 2,8)$ та $(11,1 \pm 3,1)$ – у групі ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ). При порівнянні індексу перитонеального канцероматозу хворих у групах ІА, ІБ, ІІВ за критерієм Краскела-Уоліса, отримана статистично значуща різниця між трьома вибірками ($p = 0,0149$). У групі ІІВ індекс перитонеального канцероматозу був вірогідно вищий через відсутність неoad'ювантної хіміотерапії перед циторедуктивним оперативним втручанням ($t = 3,317$; $p = 0,012$).

СС – 0 циторедукцію було досягнуто в групі ІА (НАСТ + CRS + АСТ) у 82,4 % (56 хворих), у групі ІБ (CRS + АСТ) – у 71,8 % (28 хворих) та 88,9 % (8 хворих) – у групі ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ). При порівнянні кількості хворих, у яких було досягнуто СС – 0 в трьох групах за критерієм χ^2 Пірсона ($\chi^2 = 2,236$; $p = 0,136$ та $\chi^2 = 1,657$; $p = 0,437$, тобто різниця є статистично незначущою.

Інтраопераційні характеристики хворих наведені у таблиці 7.14. Середня тривалість оперативного втручання у групі ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) склала $(351,1 \pm 51,3)$ (238–510) хв, що є статистично більшим значенням, ніж середня тривалість у групах ІА (НАСТ + CRS + АСТ) – $(194,3 \pm 42,4)$ та ІБ (CRS + АСТ) – $(220,3 \pm 54,8)$ ($t = 10,136$; $p < 0,0001$). При порівнянні середнього обсягу інтраопераційної крововтрати у ІА, ІБ та ІІВ групах статистично значущої різниці не отримано ($t = 1,329$; $p = 0,188$), а результати представлені в таблиці 7.14.

Виконаний обсяг циторедукції та інтраопераційні характеристики
у групах ІА (НАСТ + CRS + АСТ), ІБ (CRS + АСТ),
ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ)

Інтраопераційні характеристики	Група хворих, n (%)		
	ІА (НАСТ + CRS + АСТ), n=68	ІБ (CRS + АСТ), n=40	ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ), n=9
1	2	3	4
Обсяг циторедукції СС 0	56 (82,4)	28 (70,0)	8 (88,9)
PCI	10,7 ± 3,6	12,9 ± 2,8	11,1 ± 3,1
Формування кишкової стоми	15 (22,1)	18 (45,0)	4 (44,4)
Середня тривалість оперативного втручання, хв	194,3 ± 42,4	220,3 ± 54,8	351,1 ± 51,3
Інтраопераційна гемотрансфузія, мл	380,3 ± 140,4	284,5 ± 50,3	420,3 ± 132,7
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	380 ± 124	490 ± 218	320 ± 152
Оментектомія	59 (86,8)	33 (82,5)	8 (88,9)
Гістеректомія	7 (10,3)	4 (10,0)	2 (22,2)
Аднексектомія	15 (22,1)	6 (15,0)	1 (11,1)
Резекція глісонової капсули	20 (29,4)	11 (27,5)	3 (33,3)
Резекція діафрагми	15 (22,1)	8 (20,0)	1 (11,1)
Апендектомія	16 (23,5)	9 (22,5)	1 (11,1)
Резекція тонкої кишки	23 (33,8)	11 (27,5)	2 (22,2)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні			
- правобічна геміколектомія	28 (41,2)	18 (45,0)	4 (44,4)
- лівобічна геміколектомія	11 (16,2)	7 (17,5)	1 (11,1)
- резекція сигмоподібної кишки	15 (22,1)	8 (20,0)	2 (22,2)
- резекція прямої кишки	17 (25,0)	12 (30,0)	4 (44,4)

1	2	3	4
Резекція сечового міхура (з/без уретероцистостомії)	10 (14,7)	5 (12,8)	2 (20,0)
Резекція сечоводу	3 (4,4)	1 (2,5)	1 (11,1)
Резекція печінки	14 (20,6)	7 (17,5)	2 (22,2)
Холецистектомія	5 (7,4)	3 (7,5)	0
Задня екзентерація	3 (4,4)	1 (2,5)	1 (11,1)
Спленектомія	9 (13,2)	7 (17,9)	2 (20,0)
Перитонектомія:			
- субтотальна перитонектомія	7 (10,3)	5 (12,5)	1 (11,1)
- тазова перитонектомія	28 (41,2)	18 (45,0)	5 (55,6)
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	6 (82,4)	8 (20,0)	2 (22,2)
- передня парієтальна перитонектомія	13 (19,1)	9 (22,5)	3 (33,3)
- права піддіафрагмальна перитонектомія	11 (16,2)	10 (25,0)	2 (22,2)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	29 (42,6)	20 (50,0)	4 (44,4)

Інтраопераційна гемотрансфузія проводилась у 23 пацієнтів ІА (НАСТ + CRS + АСТ) групи, у 16 пацієнтів ІБ (CRS + АСТ) групи та у 3 пацієнтів в ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) групи ($p=0,14$ за критерієм χ^2 Пірсона, отже статистичної різниці не отримано). Середній обсяг гемотрансфузії у пацієнтів, яким вона виконувалась, статистично не відрізнявся при порівнянні за критерієм Краскела-Уоліса ($p > 0,05$).

Середній строк перебування пацієнтів у стаціонарі склав $(9,3 \pm 2,8)$ діб у групі ІА (НАСТ + CRS + АСТ), $(10,1 \pm 3,2)$ діб – у групі ІБ (CRS + АСТ) та $(10,9 \pm 3,5)$ – у групі ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ). Статистично значущої різниці між трьома вибірками при порівнянні їх за критерієм Краскела-Уоліса отримано не було ($p = 0,372$).

Стома була сформована у 15 пацієнтів (ілеостома у 8 хворих) в групі ПА, у 18 хворих (ілеостома у 6 хворих) – в групі ПБ та у 4 хворих (ілеостома у 2 хворих) пацієнтів в групі ПВ.

При порівнянні за критерієм χ^2 Пірсона $\chi^2 = 3,882$; $p = 0,049$, тобто різниця є статистично значущою. У групі ПБ більша кількість хворих, яким було сформовано стому (в тому числі більша кількість обструктивних товстокишкових стом) через наявність у більшості хворих субкомпенсованої або декомпенсованої кишкової непрохідності, що і призвело до вибору циторедуктивного оперативного втручання першим етапом спеціального лікування хворих з метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною.

Післяопераційні ускладнення II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo мали місце серед 47,1 % (32 пацієнти): (у 24 пацієнтів (35,3 %) – у ранньому післяопераційному періоді, 8 – в пізньому післяопераційному періоді (11,8 %) в групі ПА; 65,0 % (26 пацієнтів) (у 21 пацієнта – у ранньому післяопераційному періоді (52,5 %, 5 – в пізньому післяопераційному періоді (12,5 %) в групі ПБ та 55,6 % (5 пацієнтів) (у 4 пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді (44,4), 2 – в пізньому післяопераційному періоді (22,2 %) в групі ПВ. При порівнянні кількості хворих з післяопераційними ускладненнями в групі ПА та ПБ $\chi^2 = 3,261$; $p = 0,078$, ПА та ПВ $\chi^2 = 1,223$; $p = 0,269$. Тобто різниця є статистично незначущою.

Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo в усіх групах наведений у таблицях 7.15 та 7.16.

Ранні післяопераційні ускладнення серед хворих II–IV ступеню тяжкості за Clavien-Dindo у групах ІА (НАСТ + CRS + АСТ), ІБ (CRS + АСТ), ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ)

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих, n (%)		
	ІА (НАСТ + CRS + АСТ), n=68	ІБ (CRS + АСТ), n=40	ІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ), n=9
Перфорація тонкої кишки	1 (1,5)	1 (2,5)	0 (0,0)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	2 (2,9)	3 (7,5)	1 (11,1)
Неспроможність товстокишкового анастомозу	6 (8,8)	4 (10,0)	1 (11,1)
Неспроможність тонкокишкового анастомозу	1 (1,5)	1 (2,5)	0 (0,0)
Релапаротомія	6 (8,8)	5 (12,5)	1 (11,1)
Евентерація	2 (2,9)	2 (5,0)	1 (11,1)
Кишкова непрохідність	3 (4,4)	3 (7,5)	1 (11,1)
Гнійно-септичні ускладнення	6 (8,8)	4 (10,0)	1 (11,1)
Гостра ниркова недостатність	4 (5,9)	3 (5,0)	1 (11,1)
Гостра печінкова недостатність	1 (1,5)	1 (2,5)	0 (0,0)
Плеврит	4 (5,9)	2 (5,0)	1 (11,1)
Пневмоторакс	2 (2,9)	1 (2,5)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	2 (2,9)	1 (2,5)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	1 (1,5)	1 (2,5)	1 (11,1)
Тромбоз глибоких вен	1 (1,5)	2 (5,0)	0 (0,0)
Інфаркт міокарда	1 (1,5)	0 (0)	0 (0,0)
Порушення мозкового кровообігу	1 (1,5)	1 (2,6)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	8 (11,7)	2 (5,0)	2 (22,2)

Пізні післяопераційні ускладнення серед хворих II–IV ступеня тяжкості за Clavien-Dindo у групах ІІА (НАСТ + CRS + АСТ), ІІБ (CRS + АСТ), ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ)

Пізні післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)		
	ІІА (НАСТ + CRS + АСТ), n=68	ІІБ (CRS + АСТ), n=40	ІІВ (НАСТ+ CRS + HIPEC + АСТ), n=9
Неспроможність кишкового анастомозу	2 (2,9)	1 (2,5)	0 (0,0)
Формування кишкової фістули	2 (2,9)	1 (2,5)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	2 (2,9)	1 (2,5)	1 (11,1)
Евентерація	2 (2,9)	2 (5,0)	1 (11,1)
Післяопераційна грижа	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	4 (5,9)	3 (7,5)	1 (11,1)
Тромбоз глибоких вен	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Інфаркт міокарда	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Гостра ниркова недостатність	1 (1,5)	1 (2,5)	1 (11,1)
Гостра печінкова недостатність	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	0 (0,0)	1 (2,5)	0 (0,0)
Летальність	2 (2,9)	1 (2,5)	0 (0,0)

При аналізі ранніх післяопераційних ускладнень у хворих групи ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) гостра ниркова недостатність та гнійно-септичні ускладнення з евентерацією були не частіше, ніж у групах ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) та ІІБ (CRS + АСТ), що вірогідно було викликано як дією хіміотерапевтичних препаратів, так і власне тривалою експозицією гіпертермічних розчинів у черевній порожнині. Однак, для обох ускладнень при порівнянні за критерієм χ^2 Пірсона $p > 0,05$ ($p = 0,231$; $p = 0,097$ та $p = 0,132$).

Загальна смертність у післяопераційному періоді становила 2,9 % (2 пацієнтів) у ІА (NACT + CRS + ACT) групі, 2,5 % (1 пацієнт) у ІБ (CRS + ACT) групі. Інтраопераційних смертей та смертей в післяопераційному періоді в групі ІВ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) не було. Порівнюючи загальну смертність у всіх групах, використовуючи критерій χ^2 Пірсона $p = 0,135$, тобто статистично значущої різниці не отримано.

Хворі у групі ІВ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) оцінювались на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних та лабораторних показників. Після гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на 2 та 5 добу, а також перед кожним курсом хіміотерапії та між третім та шостим днем кожного курсу, проводився контроль електрокардіографії та гематологічних параметрів, виконувався біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних з проведенням хіміотерапії, зареєстровано не було.

Отримані дані у групі ІВ подібні таким, як у групах ІА та ІБ. Найпоширенішими проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія та лейкопенія (у 5 (50 %) хворих та у 3 (30 %) хворих відповідно). Серед негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше зустрічались нудота та блювання, діарея та периферична нейропатія.

При порівнянні частоти виникнення побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування у всіх трьох групах за критерієм χ^2 Пірсона отримано $p = 0,092$. Отже, у цих групах не отримано статистично достовірної різниці між частотою виникнення токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості.

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів ІА (NACT + CRS + ACT), ІБ (CRS + ACT), ІВ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) груп. При аналізі безрецидивної виживаності в групі ІА (NACT + CRS + ACT) медіана становила 11,8 міс. (0–29 міс.), в ІБ (CRS + ACT) групі медіана становила 12,7 (1–32 міс.) та в групі ІВ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) медіана становила 14,1 (3–25 міс.). При порівнянні за рахунок тесту Log Rank дрібні вибірки пацієнтів не дозволяють отримати статистично значущих результатів ($p = 0,33$), можливо лише відзначити позитивну тенденцію до збільшення медіани у групі

з застосуванням гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії. При аналізі загальної виживаності в групі ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) медіана становила 23,7 міс. (0–71 міс.), в ІІБ (CRS + АСТ) групі медіана становила 25,4 (2–73 міс.) та в групі ІІВ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) медіана становила 29,2 (5–64 міс.). При порівнянні за рахунок тесту Log Rank можливо лише відзначити позитивну тенденцію до збільшення медіани у групі з застосуванням HIPEC.

Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з повною циторедукцією та ад'ювантною поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів. В результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень чи побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Комбіноване лікування розповсюдженого колоректального раку з застосуванням гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів.

7.3. Розповсюджений рак шлунка. Результати різних схем комбінованого лікування

Клініко-анамнестичні характеристики пацієнтів з метастатичним раком шлунка, обмеженим черевною порожниною, стадія процесу та ступінь диференціювання пухлин у групах ІІІА (неoad'ювантна хіміотерапія (НАСТ) + циторедуктивне оперативне втручання (CRS) + ад'ювантна хіміотерапія (АСТ) та ІІІБ (НАСТ + CRS + гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія (HIPEC) + АСТ), рівномірно розподілені у двох групах ($p > 0,05$) (див. табл. 2.5).

У групу ІІІБ (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ) ретроспективного дослідження увійшли пацієнти, яким було виконано циторедуктивне втручання у повному обсязі (без макроскопічно видимої залишкової пухлинної маси). Обсяг циторедуктивного втручання визначався залежно від поширення пухлинного процесу, як вказано у таблиці 7.17.

**Виконаний обсяг циторедукції та інтраопераційні характеристики
у групах IIIA (НАСТ + CRS + АСТ) та IIIB (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ)**

Виконаний обсяг циторедукції	Група хворих, n (%)	
	IIIA (НАСТ+ CRS + АСТ), n=24	IIIB (НАСТ + CRS + HIPEC + АСТ), n=6
1	2	3
Оментектомія	24 (100,0)	6 (100,0)
Бурсектомія	19 (91,7)	5 (83,3)
Резекція глісонової капсули	8 (33,3)	1 (16,6)
Резекція діафрагми	6 (25,0)	2 (33,3)
Апендектомія	2 (8,3)	1 (16,6)
Аднексектомія	2 (8,3)	1 (16,6)
Резекція тонкої кишки	5 (20,8)	2 (33,3)
Резекції товстої кишки (включаючи множинні) в т. ч. обструктивні	7 (29,2)	1 (16,7)
- правобічна геміколектомія	3 (12,5)	1 (16,7)
- лівобічна геміколектомія	1 (4,2)	0 (0,0)
- резекція сигмоподібної кишки	1 (4,2)	0 (0,0)
- резекція прямої кишки	2 (8,3)	0 (0,0)
Резекція сечового міхура (з/без уретеронеоцистостомії)	3 (12,5)	1 (16,7)
Резекція сечоводу	1 (4,2)	0 (0,0)
Резекція печінки	5 (20,8)	1 (16,6)
Холецистектомія	3 (12,5)	1 (16,6)
Дистальна резекція підшлункової залози	1 (4,2)	0 (0,0)
Спленектомія	18 (75,0)	5 (83,3)

1	2	3
Перитонектомія:		
- субтотальна перитонектомія	2 (8,3)	1 (16,6)
- тазова перитонектомія	2 (8,3)	1 (16,6)
- ліва піддіафрагмальна перитонектомія	5 (20,8)	2 (33,3)
- передня парієтальна перитонектомія	6 (25,0)	1 (16,6)
- права піддіафрагмальна перитонектомія	5 (20,8)	2 (33,3)
Перитонектомія вісцеральної очеревини брижі кишки	6 (25,0)	2 (33,3)
Інтраопераційні характеристики		
Середня інтраопераційна крововтрата, мл	610 ± 320	560 ± 352
Середня тривалість оперативного втручання, хв	187,3 ± 42,1	340,1 ± 46,4
Інтраопераційна гемотрансфузія, мл	640 ± 252	750 ± 292

Середній індекс перитонеального канцероматозу склав у групі ІІБ ($7,2 \pm 2,4$) та у групі ІІА ($6,1 \pm 1,2$), адже гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоінфузію частіше пропонували хворим із великим значенням індексу перитонеального канцероматозу. Однак, при порівнянні PCI хворих у групах ІІА та ІІБ за допомогою U-тесту Mann-Whitney Укр. < Uемп., тобто статистично значущої різниці між двома вибірками немає.

Інтраопераційні характеристики хворих наведені у таблиці 7.17. Середня тривалість оперативного втручання у групі ІІБ склала ($340,1 \pm 46,4$) (225–390) хв, що є статистично більшим значенням, ніж середня тривалість у групі ІІА (Укр.> Uемп. за U-тестом Mann-Whitney). Середній обсяг інтраопераційної крововтрати у групі ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT) (560 ± 352) (140–2100) мл. При порівнянні з аналогічним показником у групі ІІА (NACT + CRS +

АСТ) за допомогою U-тесту Mann-Whitney статистично значущої різниці не отримано (Укр. < Uемп.). Інтраопераційна гемотрансфузія проводилась у 4 пацієнтів. Середній обсяг гемотрансфузії у пацієнтів, яким вона виконувалась, склав (750 ± 292) (450–1480) мл на 1 пацієнта, що є статистично більшим значенням, ніж у групі ІІА (Укр.> Uемп. за U-тестом Mann-Whitney).

У групі ІІБ статистично доведено збільшення тривалості оперативного втручання та обсягу гемотрансфузії у порівнянні з групою ІІА. Збільшення тривалості оперативного втручання у групі ІІБ обумовлене тривалістю процедури НІРЕС (90–120 хв).

Середній строк перебування пацієнтів у стаціонарі в групі ІІБ склав $(12,5 \pm 3,2)$ (5–26) діб, але статистично значущої різниці між двома вибірками при порівнянні за допомогою U-тесту Mann-Whitney отримано не було (Укр. < Uемп.).

Післяопераційні ускладнення мали місце у 58,3 % (14 пацієнтів) (у 10 (41,7 %) пацієнтів – у ранньому післяопераційному періоді, 4 (16,7 %) – в пізньому післяопераційному періоді групи ІІА та 5 (83,3 %) пацієнтів – 4 (66,7 %) – у ранньому післяопераційному періоді та 1 (16,7 %) – у пізньому в групі ІІБ.

Перелік та частота ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень у групі ІІБ наведений у таблиці 7.18 та 7.19. У пізньому післяопераційному періоді через масивну тромбоемболію легеневої артерії помер 1 хворий групи ІІА (4,2 %). Смертей інтраопераційно не було. Стома була сформована у 2 пацієнтів, з них у 1 – дивертивна ілеостома з подальшою реконструкцією.

**Ранні післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах ІІА (НАСТ + CRS + АСТ) та ІІБ (НАСТ + CRS + НІРЕС + АСТ)**

Ранні післяопераційні ускладнення (до 7 доби)	Група хворих, n (%)	
	ІІА (НАСТ+ CRS + АСТ), n=24	ІІБ (НАСТ + CRS + НІРЕС + АСТ), n=6
Перфорація тонкої кишки	1 (4,2)	0 (0,0)
Внутрішньоочеревинна кровотеча	1 (4,2)	0 (0,0)
Неспроможність анастомозу	1 (4,2)	1 (16,7)
Релапаротомія	2 (8,3)	1 (16,7)
Евентерація	1 (4,2)	0 (0,0)
Кишкова непрохідність	1 (4,2)	0 (0,0)
Гнійно-септичні ускладнення	3 (12,5)	1 (16,7)
Гостра ниркова недостатність	1 (4,2)	1 (16,7)
Гостра печінкова недостатність	1 (4,2)	0 (0,0)
Плеврит	2 (8,3)	1 (16,7)
Пневмоторакс	1 (4,2)	0 (0,0)
Тромбоемболія легеневої артерії	1 (4,2)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	1 (4,2)	1 (16,7)
Тромбоз глибоких вен	0 (0,0)	1 (16,7)
Анемія у післяопераційному періоді	4 (16,7)	2 (33,3)

**Пізнi післяопераційні ускладнення серед хворих
у групах ІІА (NACT + CRS + ACT) та ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT)**

Пізнi післяопераційні ускладнення (з 8 по 30 добу)	Група хворих, n (%)	
	ІІА (NACT+ CRS + ACT), n=24	ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + ACT), n=6
Неспроможність анастомозу	1 (4,2)	0 (0,0)
Формування кишкової фістули	0 (0,0)	1 (16,7)
Гнійно-септичні ускладнення	2 (8,3)	1 (16,7)
Евентерація	1 (4,2)	0 (0,0)
Післяопераційна грижа	1 (4,2)	0 (0,0)
Анемія у післяопераційному періоді	3 (12,5)	1 (16,7)
Тромбоз глибоких вен	1 (4,2)	0 (0,0)
Післяопераційна пневмонія	1 (4,2)	0 (0,0)
Гостра ниркова недостатність	1 (4,2)	1 (16,7)
Летальність	1 (4,2)	

При порівнянні кількості пацієнтів з післяопераційними ускладненнями у групах ІІА та ІІБ 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 групи ІІБ також не виявлено збільшення частоти гострої ниркової недостатності, порівняно з групою ІІА ($p = 0,19437$).

Хворі у групі ІІБ оцінювались на прояви токсичності хіміотерапевтичного лікування за допомогою аналізу клінічних та лабораторних показників. Після гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії на 2 та 5 добу, а також перед кожним курсом хіміотерапії та між третім та шостим днем кожного курсу, проводився контроль електрокардіографії та гематологічних параметрів, виконувався біохімічний аналіз крові. Летальних випадків, пов'язаних з проведенням хіміотерапії, зареєстровано не було.

Аналіз побічних ефектів 3–4 ступенів тяжкості наведений у таблиці 7.20.

Таблиця 7.20

Побічні ефекти хіміотерапії в режимі FLOT 3–4 ступенів тяжкості серед хворих у групах ІІА (NACT + CRS + АСТ) та ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ)

Побічні ефекти хіміотерапії	Група хворих, n (%)	
	ІІА (NACT+ CRS+АСТ), n=24	ІІБ (NACT + CRS + HIPEC + АСТ), n=6
1	2	3
Негайні побічні ефекти хіміотерапії (до 24 год)		
Алергічні реакції	5 (20,8)	1 (16,7)
Печіння або біль у ділянці інфузії	2 (8,3)	1 (16,7)
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	7 (29,2)	3 (50,0)
Ранні відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (24 год – 7 днів)		
Нудота/блювання (>5 епізодів на добу)	3 (12,5)	1 (16,7)
Мієлотоксичність:		
- еритропенія (< 70 г/л)	5 (20,8)	2 (33,3)
- лейкопенія (<1*10 ⁹ /л)	7 (29,2)	3 (50,0)
- тромбоцитопенія (<20*10 ⁹ /л)	13 (54,2)	4 (66,7)
- нейтропенічна лихоманка	2 (8,3)	1 (16,7)
Втома	5 (20,8)	2 (33,3)
Мукозити (множинні зливні ерозії слизових, що легко кровоточать при мінімальному ушкодженні та/або некрози)	1 (4,2)	0 (0,0)
Діарея (> 7 епізодів на добу)	7 (29,2)	3 (50,0)
Закреп	2 (8,3)	0 (0,0)
Знижений апетит	5 (20,8)	2 (33,3)

1	2	3
Пізнi відтерміновані побічні ефекти хіміотерапії (7 днів – 1 міс.)		
Алопеція	2 (8,3)	1 (16,7)
Сухість шкіри або пігментація	1 (4,2)	0 (0,0)
Зміни нігтів	5 (20,8)	2 (33,3)
Бактеріальна інфекція	2 (8,3)	1 (16,7)
Периферична нейротоксичність	13 (54,2)	4 (66,7)
Нефротоксичність	1 (4,2)	1 (16,7)
Гепатотоксичність	1 (4,2)	0 (0,0)
Пізнi побічні ефекти хіміотерапії (від 1 міс.)		
Кардіотоксичність	1 (4,2)	0 (0,0)
Центральна нейротоксичність	2 (8,3)	1 (16,7)
Ототоксичність	1 (4,2)	0 (0,0)
Порушення сексуальної функції	14 (58,3)	4 (66,7)

Отримані дані у групі ІІБ подібні до таких, як у групі ІІА. Найпоширенішими проявами мієлотоксичності були тромбоцитопенія та лейкопенія (у 5 (50 %) хворих та у 3 (30 %) хворих відповідно).

Серед ранніх та негайних (до 7 доби) негематологічних побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше зустрічались нудота та блювання, діарея (протягом перших 24 год у 3 хворих (30 %) та у 3 (30 %) хворих протягом першого тижня). Серед пізніх відтермінованих (7 днів – 1 міс.) побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування найчастіше спостерігалась 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 побічних ефектів хіміотерапевтичного лікування в режимі FLOT у групах ІІА (NACT + CRS + ACT) та ІІБ (NACT + CRS + HIRCS + ACT) отримані значення $\chi^2 = 20,750$; $p = 0,062$. Отже, у цих групах

не отримано статистично достовірної різниці між частотою виникнення токсичних ефектів системної хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості.

Проаналізовано онкологічні результати лікування пацієнтів IIIA та IIIB груп. При аналізі безрецидивної виживаності в групі IIIA медіана становила 8,1 міс. (0–22 міс.). В групі IIIB медіана становила 9,2 (0–19 міс.). При порівнянні PFS за рахунок тесту Log Rank дрібні вибірки пацієнтів не дозволяють отримати статистично значущих результатів ($p = 0,479$). При аналізі загальної виживаності в групі IIIA медіана становила 12,5 міс. (0–41 міс.). В групі IIIB медіана загальної виживаності на даний момент не досягнута.

Таким чином, онкологічні результати комбінованого лікування розповсюдженого черевною порожниною раку шлунка з наявністю перитонеального канцероматозу досить низькі та незначною мірою перевищують застосування поліхіміотерапії, як єдиного методу лікування. Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії в комбінації з повною циторедукцією та поліхіміотерапією є перспективним методом лікування цієї групи пацієнтів. В результаті даного дослідження доведено відсутність статистично значущого впливу на клінічний перебіг післяопераційного періоду за рахунок збільшення частоти післяопераційних ускладнень чи побічних ефектів хіміотерапевтичних препаратів. Комбіноване лікування метастатичного раку шлунка з застосуванням HIPEC потребує подальших досліджень з метою визначення онкологічних результатів та порівняння із результатами циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної хіміотерапії без виконання гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії.

7.4. Результати комбінованого лікування рідкісних пухлин черевної порожнини з перитонеальним канцероматозом/саркоматозом на прикладі клінічних випадків

Для деяких пухлин черевної порожнини не існує єдиного прийнятого міжнародного протоколу щодо оптимального лікування через рідкісність цієї патології. До таких пухлин можна віднести злоякісну мезотеліому очеревини

(ЗМО), про яку більшість доступної клінічної інформації щодо лікування було отримано з ретроспективних одноцентричних досліджень, без наявності чітких критеріїв відбору. Проспективні клінічні випробування невеликі за кількістю хворих, і наразі немає рандомізованих досліджень щодо злоякісної мезотеліоміочеревини, які б порівнювали одні методики лікування з іншими. Визначення активності системних протипухлинних препаратів часто екстраполюються з більш обширних даних, наявних у пацієнтів з мезотеліомою плеври.

На базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) проходили лікування та динамічне спостереження 8 хворих на злоякісну мезотеліому очеревини, у 7 з яких виконувалась гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія в комбінації з циторедуктивним оперативним втручанням.

Діагноз злоякісної мезотеліомі очеревини встановлюється у багатьох пацієнтів випадково, адже перебіг злоякісної мезотеліомі очеревини, без значного ураження очеревини, може бути безсимптомним. Злоякісна мезотеліома очеревини часто буває супутнім до іншої патології черевної порожнини і виявляється під час операцій на черевній порожнині з приводу інших захворювань. Далі представлений клінічний випадок 1 хворого з випадково діагностованою мезотеліомою.

Клінічний випадок 6

Хворий Д. госпіталізований в Центр реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) 15.09.16 зі скаргами на наявність грижового випинання в правій паховій ділянці. Була запланована лапароскопічна трансабдомінальна пластика правого пахового каналу поліпропіленовим імплантатом.

В анамнезі хворого – лапароскопічна холецистектомія 12 міс. тому (в 2015 р.) з приводу жовчокам'яної хвороби та хронічного калькульозного холециститу, під час якої ознак пухлинних процесів в черевній порожнині та перитонеального канцероматозу візуалізовано не було.

16.09.16 інтраопераційно під час лапароскопічної ревізії органів черевної порожнини на парієтальній очеревині таза визначались вогнищеві утворення кулястої форми до 6 мм в діаметрі. Аналогічні поодинокі вузлові утворення в товщі тканини великого чепця до 5 мм в діаметрі. Справа визначалося розширення внутрішнього пахового кільця до 3 см в діаметрі з наявністю грижового мішка в дефекті кільця пахового каналу. З огляду на наявність суспектних вогнищ очеревини було прийнято рішення виконати біопсію утворень для уточнення подальшої тактики. Виконано ексцизійну біопсію утворень з фрагментами очеревини (8), препарати відправлені на термінове гістологічне дослідження. За даними термінового гістологічного дослідження не можна виключити злоякісний характер утворень. Було прийнято рішення відмовитися від герніопластики пахового каналу та виконати імуногістохімічне дослідження, додатково виконана біопсія 6 вузлів парієтальної очеревини таза.

За даними гістологічного і імуногістохімічного дослідження в матеріалі – ріст добре диференційованої епітеліоподібної злоякісної мезотеліоми очеревини папілярного типу.

Пацієнт був виписаний через три дні після операції. Після отримання результатів імуногістохімічного дослідження були надані рекомендації, показано виконання циторедуктивної операції в комбінації з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміоперфузією.

Пацієнт Д. був дообстежений, за даними комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням, були визначені ознаки перитонеального канцероматозу, пахової грижі справа.

22.11.16 хворому була виконана операція. Інтраопераційно при ревізії черевної порожнини переважно по фланках і на великому чепцеві, а також меншою мірою по брижі тонкої кишки та на апендиксі визначались дрібні (до 8 мм) пухлинні вузли м'якоеластичної щільності, аналогічні тим, що були біопсовані при попередньому лапароскопічному втручанні. У порожнині малого таза вогнища щільноеластичної консистенції на поверхні очеревини. У верхньому поверсі черевної порожнини макроскопічно без ознак пухлинного росту. Ознак вторинного ураження паренхіматозних органів немає, іншої

патології не виявлено. Виконана циторедуктивна операція в обсязі СС 0: тотальна тазова перитонектомія і субтотальна перитонектомія передньої черевної стінки enblock, оментектомія, аргонплазмова коагуляція пухлинних вогнищ брижі тонкої кишки, апендектомія; виконано гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію за методикою «closed abdomen» (цисплатин 150 мг при 41 °С протягом 90 хв).

Післяопераційний період ускладнився внутрішньочеревною кровотечею на другу післяопераційну добу. При ревізії черевної порожнини виявлено джерела кровотечі з м'язів і заочеревинної клітковини переважно по лівому фланку, дифузно в малому тазові. Виконано гемостаз біполярною коагуляцією. Хворий виписаний на восьму добу після операції в стабільному стані.

Тривало амбулаторне спостереження за пацієнтом. За даними скринінгової КТ в квітні 2019 р. – без ознак рецидиву захворювання, післяопераційна вентральна грижа SMW1R0, пахова грижа справа.

24.04.19, з огляду на відсутність ознак рецидиву, скарги пацієнта на болі в грижовому випинанні, хворому виконана герніотомія, герніопластика передньої черевної стінки полегшеним поліпропіленовим імплантатом, герніопластика правого пахового каналу за Ліхтенштейном полегшеним поліпропіленовим імплантатом. Інтраопераційно грижовий мішок післяопераційної вентральної грижі розкритий, при ревізії вміст грижового мішка – тонка кишка, на вісцеральній очеревині якої візуалізоване одиничне суспектне утворення діаметром до 0,5 см, утворення видалене. За даними гістологічного дослідження – олеогранулема без ознак злоякісного росту. Динамічне спостереження за пацієнтом триває, на даний момент спостерігається ремісія, за даними комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням немає ознак рецидиву захворювання. З моменту виявлення захворювання минув 61 міс.

Отже, злоякісна мезотеліома очеревини являє собою проблему для раннього виявлення з точки зору асимптоматичного перебігу, а тому часто супроводжується пізньою діагностикою і, як наслідок, поганим прогнозом. В даному випадку продемонстрований клінічний кейс випадково визначеної

ЗМО при лапароскопічній ревізії, примітний тим, що при лапароскопічному втручанні близько року тому ознак захворювання не було. Після дообстеження пацієнта, була виконана циторедуктивна операція в повному обсязі (СС 0) та гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія, що є методом лікування злоякісної мезотеліоми очеревини, якому надається найбільша перевага на даний момент. В описаному випадку своєчасне виявлення захворювання і можливість виконання спеціального лікування в оптимальному обсязі дозволило досягти ремісії у пацієнта.

За останні десятиліття у всьому світі значно покращилися методи діагностики та лікування злоякісних процесів, що сприяло збільшенню загальної виживаності хворих. Тривала загальна виживаність онкологічних хворих призвела до збільшення захворюваності на множинні первинні злоякісні пухлини (дві або більше гістологічно різних злоякісних пухлин, які з'явилися не через рецидив, метастазування або локальне поширення в однієї особи). Таким чином питання діагностики та лікування первинно множинних (синхронних та метакронних) пухлин набуває актуальності разом зі зростанням середнього віку людини в популяції.

Далі представлений клінічний випадок 7 хворого з рідкісним первинним множинним синхронним злоякісним процесом нейроендокринної пухлини (NET) прямої кишки та злоякісної мезотеліоми очеревини двофазного типу.

Клінічний випадок 7

Пацієнт В., 48 років, звернувся до сімейного лікаря у травні 2017 року зі скаргами на субфебрильну температуру, сухий кашель та втрату ваги протягом останніх 2 міс.

Виконано комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням грудної клітки та органів черевної порожнини. За даними СТ черевної порожнини визначається пухлина брижі сигмоподібної кишки діаметром до 7 см. У липні 2017 р. він потрапив до хірургічного відділення онкологічного центру. Виконано видалення пухлини брижі сигмоподібної кишки, резекцію ректосигмоїдного переходу. Інтраопераційно індекс

перитонеального канцероматозу оцінений в 3 бали. Згідно з гістологічним дослідженням, пухлина являла собою недиференційовану плеїоморфну саркому. Проведено імуногістохімічне дослідження та верифіковано зляжісну мезотеліому двофазного типу. Пацієнт звернувся до клінічного онколога в серпні 2017 р. Через 1 стадію захворювання спеціальне післяопераційне лікування не було показано.

У серпні 2017 р. за даними відеоколоноскопії з біопсією виявлено підслизову пухлину середньої ампули прямої кишки, гістологічно виявлено елементи карциноми. Виконано тансанальне мінімально інвазивне видалення підслизової пухлини середньоампулярного відділу прямої кишки. Гістологічно та імуногістохімічно – нейроендокринна карцинома pT1N0M0G1, зляжісність 1 ступеня pSt.I (атиповий карциноїд).

У вересні 2017 р. було проведено скринінгове СТ органів грудної клітки та черевної порожнини. Описано СТ-ознаки перитонеального канцероматозу. Сироваткові рівні пухлинних маркерів (канцероембріональний антиген (СЕА) та раковий антиген 125 (CA125) не були підвищені.

Враховуючи СТ-ознаки рецидиву зляжісної мезотеліоми очеревини, пацієнт госпіталізований до онкологічного центру. Виконано діагностичну лапароскопію та біопсію парієтальної очеревини. Індекс перитонеального канцероматозу оцінено в 4 бали. Рекомендовано проведення циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію.

У листопаді 2017 р. пацієнт В. госпіталізований до хірургічного відділення. Інтраопераційно індекс перитонеального канцероматозу був оцінений в 5 балів. Було досягнуто СС 0, виконано оментектомію та парціальну перитонектомію. Виконано гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію за методикою «closed abdomen» (цисплатин 100 мг, доксорубіцин 30 мг при 41 °С протягом 90 хв). За результатами гістологічного дослідження була верифікована зляжісна мезотеліома двофазного типу. Пацієнт був виписаний через 7 днів після циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії у стабільному стані.

Протягом наступних 3 міс. пацієнт пройшов 4 курси ад'ювантної хіміотерапії – цисплатин плюс пеметрексед (РС). За даними скринінгової СТ грудної клітки, живота та таза в лютому 2018 р., в ділянці селезінкового вигину ободової кишки виявлено рецидивуючу пухлину діаметром до 4 см. Пацієнт відмовився від хірургічного лікування.

З лютого по травень 2018 р. він пройшов 3 курси хіміотерапії гемцитабіном та карбоплатином (GC) плюс бевацизумаб. За даними контрольної СТ органів грудної клітки, живота та таза в серпні 2018 р. розмір пухлини збільшився до 8 см.

З вересня 2018 р. пацієнта турбувала постійна лихоманка, біль у лівому підребер'ї та зменшення маси тіла. Згідно з аналізом крові, рівень гемоглобіну знизився. У вересні комп'ютерна томографія підтвердила множинні вузлові утворення печінки, підозрілі на вторинний характер (СТ грудної клітки, живота, заочеревинного простору та таза 20.09.2018: Прогресування захворювання. Пухлини S2, S4, S5, S8 печінки до 1 см в діаметрі, ймовірно, метастатичні. В ділянці селезінкового вигину ободової кишки визначається багатокамерна позаорганна кістозно-солідна пухлина неправильної форми розміром 103x41x67 мм, що прилягає до передньої черевної стінки). За даними контрольної відеокколоноскопії, ознак рецидиву NET, пухлинного росту на слизовій товстої кишки не виявлено.

У жовтні 2018 р. було проведено черезшкірну біопсію печінки під контролем УЗ. За результатами гістологічного та імуногістохімічного дослідження в матеріалі переважала тканина печінки з осередком злоякісної пухлини: карцинома з втратою рецепторного статусу після хіміотерапії. Беручи до уваги наявність болю, що не купувався медикаментозно, гіпертермічного синдрому, субкомпенсованої кишкової непрохідності, відсутності позитивного ефекту системної хіміотерапії, у листопаді 2018 р. було прийнято рішення виконати повторне циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію з метаміцином С.

При госпіталізації хворий скаржився на постійний біль у лівому підребер'ї та лівій бічній ділянці, який посилювався під час вдиху та кашлю;

лихоманку, нічну пітливість, сухий кашель на піку лихоманки, загальну слабкість, гіпорексію, прискорене дихання, втрату ваги до 10 кг за останні 2 міс., констипацію, запаморочення, задишку, серцебиття при помірних фізичних навантаженнях.

Інтраопераційний індекс перитонеального канцероматозу оцінено в 21 бал. При ревізії черевної порожнини візуально та пальпаторно – ознаки вторинного ураження печінки, пухлина з інвазією селезінкового вигину товстої кишки, перитонеальний канцероматоз парієтальної та вісцеральної очеревини. Виконано циторедуктивну операцію в обсязі СС 1. Обсяг операції — лапаротомія, атипова резекція печінки S2, S4, S5, лівобічна геміколектомія, парціальна парієтальна перитонектомія, аргонплазмова коагуляція пухлинних вогнищ на брижі тонкої кишки. Виконано гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію з метаміцином С за методикою «closed abdomen». Також виконано інтраопераційну гемотрансфузію ізогрупної еритроцитарної маси 600 мл, перенесене без посттрансфузійних реакцій, ускладнень.

Хворий виписаний на 14-ту післяопераційну добу у стабільному стані, паранеопластичний синдром купований. Від проведення подальшої паліативної системної хіміотерапії пацієнт відмовився.

За даними СТ-скринінгу та клінічно спостерігалось прогресування захворювання у лютому 2019 р. Пацієнт прожив 22 міс. з моменту встановлення діагнозу злоякісна мезотеліома очеревини у 2017 р. та помер через 5 міс. після виконання останньої циторедуктивної операції від прогресії захворювання.

Для обох описаних захворювань (злоякісна мезотеліома очеревини та NET прямої кишки) характерна діагностика на пізніх стадіях через їх переважно безсимптомну клініку. Наявність перитонеального канцероматозу від злоякісної мезотеліоми очеревини може бути помилково розцінено, як рецидив або метастазування іншої злоякісної пухлини у пацієнта з синхронними або метакронними злоякісними утвореннями, що може призвести до вибору неправильної тактики лікування. Це неминуче матиме несприятливі наслідки на онкологічний прогноз пацієнта.

Хворі зі злоякісною мезотеліомою очеревини без лікування мають середню загальну виживаність 8,4 міс. [200] (від 5 міс. до 12 міс. за даними мета-аналізу Kim J. et al. [179]). Злоякісна мезотеліома очеревини поділяється на 3 основні гістологічні підтипи: епітеліоїдна (50–70 %), саркоматоїдна (7–20 %) та змішана (20–35 %) форма [272]. Загальна виживаність у хворих зі злоякісною мезотеліомою очеревини після циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії становить від 15 до 92 міс. [139, 163, 286]. Цей широкий діапазон, очевидно, відображає різний досвід хірургів, різний статус пацієнтів та відсутність стандартизованої техніки для HIPEC. В онкологічних центрах циторедуктивна хірургія з гіпертермічною внутрішньочеревною хіміотерапією дозволяє досягти медіани виживання від 3 до 5 років [286].

Для злоякісної мезотеліоми очеревини гістологічний підтип має вирішальний вплив на тривалість життя пацієнтів, незалежно від обсягу та виду проведеного лікування. Для епітеліоїдного гістологічного типу середня виживаність досягає 18 міс. порівняно з 10 міс. для двофазного та 7 міс. – для саркоматоїдного підтипу. Тому, перш ніж розглядати циторедуктивне оперативне втручання та гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію, як метод лікування хворого зі злоякісною мезотеліомою очеревини важливо верифікувати злоякісну мезотеліому очеревини гістологічно, за необхідності імуногістохімічно, та визначити його гістологічний підтип. Пацієнти з саркоматоїдним варіантом мезотеліоми не є кандидатами на циторедуктивне оперативне втручання; на відміну від епітеліоїдного гістотипу та селективних хворих з двофазним гістотипом. Пацієнти з двофазним гістотипом не мають такої самої переваги в онкологічних результатах від циторедуктивного оперативного втручання та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії у порівнянні з пацієнтами з епітеліоїдним підтипом. У цих пацієнтів рішення щодо виконання CRS в комбінації з HIPEC або системної хіміотерапії є більш дискусійним. У хворого Д., описаного в клінічному випадку 6, раннє виявлення захворювання, проведене адекватне лікування та сприятливий гістологічний тип привели до тривалої ремісії.

У клінічному випадку 7 пацієнт В, 48 років, також отримав перевагу в загальній виживаності порівняно з даними літератури (22 проти 10 міс.). Пацієнту двічі виконували гіпертермічну внутрішньочеревну хіміоперфузію (у 2017 р. з цисплатином + доксорубіцином та майже через 12 міс. – з метаміцином С). Обидві ці схеми хіміоперфузії в даний час можуть використовуватись для лікування злоякісної мезотеліоми очеревини. Найефективнішою цитостатичною терапією ЗМО вважається пеметрексед із застосуванням цисплатину або карбоплатину. Відсутність стабілізації процесу, прогресування захворювання є показаннями до зміни хіміотерапевтичного режиму, такого як цисплатин з іринотеканом, гемцитабін з цисплатином/карбоплатином. Іншою альтернативною системного лікування другої лінії є використання молекулярного агента, такого як бевацизумаб. Усі види терапії другої лінії ще досліджуються. За допомогою представлених схем у хворого Д. не вдалося досягти стабілізації процесу.

Отже, гістологічний підтип злоякісної мезотеліоми очеревини залишається важливим фактором прогнозу захворювання навіть на ранніх стадіях та навіть у разі отримання пацієнтом найбільш агресивного варіанта комбінованого спеціального лікування.

На базі Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) також проходили комбіноване лікування (циторедуктивна операція + ад'ювантна хіміотерапія) хворі з перитонеальним саркоматозом: 7 хворих з лейоміосаркомаами матки, 3 хворих з ліпосаркомаами, 4 хворих з гастроінтестинальними стромальними пухлинами.

Як було описано у попередніх розділах, для деяких первинних локалізацій пухлин черевної порожнини (наприклад, раку яєчників, колоректального раку) доведена доцільність циторедуктивної хірургії при перитонеальному канцероматозі, що створює сприятливу основу для подальшого застосування протипухлинних препаратів або променевої терапії. Але часто також виникає питання про доцільність і можливість циторедуктивної хірургії у тих груп пацієнтів, де позитивний вплив виконання циторедуктивного оперативного втручання є дискусійним, при радіо- та

хіміорезистентних пухлинах черевної порожнини, радикальне видалення яких неможливе, і немає альтернативної терапії.

Представлений клінічний випадок 8 хворої Г. з численними рецидивами лейоміосаркоми матки, перитонеальним саркоматозом, якій виконується комбіноване етапне комбіноване лікування з 2015 р. У літературі немає інформації про загальну виживаність хворих з рецидивною лейоміосаркомою матки після третього і більше рецидивів.

Клінічний випадок 8

Хвора Г., 60 р. звернулась до лікаря 11.05.2015 зі скаргами на гострий біль у гіпогастральній ділянці, підвищення температури до 38 °С. За даними УЗД органів черевної порожнини визначено міометрій неоднорідний з ехопозитивним утворенням на передній стінці матки розміром 92x89 мм та іншим утворенням в ділянці дна матки розміром 116x94 мм. Ехоструктура вузлів неоднорідна. В 1992 р., в 1995 р., в 1998 р. за даними скринінгових УЗД органів черевної порожнини були виявлені ознаки субсерозної міоми діаметром до 13 мм без динаміки. В 2011 р. при УЗД органів малого таза визначався міоматозний вузол розміром 92x85x79 мм у передній стінці матки, наявність вільної рідини до 50 мл у просторі Дугласа. Тоді пацієнтці була запропонували операцію, але хвора відмовилась від її проведення.

У зв'язку з наявними скаргами, даними анамнезу хвороби, об'єктивного статусу та даними УЗД, наявністю негативної динаміки загального стану, 12.05.2015 хворій було виконано термінове хірургічне втручання. Обсяг операції: «Лапаротомія. Біопсія пухлини матки з терміновим інтраопераційним гістологічним дослідженням. (Результат дослідження: лейоміосаркома матки). Гістеректомія з яєчниками. Оментектомія». За даними післяопераційного гістологічного дослідження: «Лейоміосаркома матки G-2 розміром 20x12x10 мм з некрозом та крововиливом, метастатична лейоміосаркома у правому яєчнику». За даними імуногістохімічного дослідження: «Ki67 = 20 %, актин гладкої мускулатури (1A4) — позитивна реакція актину». Від проведення подальшого ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування хвора відмовилась.

03.12.2015 за даними УЗД виявили: «На рівні верхньої передньої ості правої клубової кістки під апоневрозом візуалізовано гіпоехогенне яйцеподібне утворення з чіткими межами та однорідною структурою». Через 2 міс. звернувся до лікаря зі скаргами на біль у животі, здуття живота, затримку стулу, епізоди запаморочення, утруднене дихання та серцебиття після лежання. Виконано СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням (рис. 7.33).



Рис. 7.33. СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням 03.12.2015

12.12.2015 хворій Г. було виконано першу циторедуктивну операцію з приводу рецидиву захворювання: «Видалення пухлини заочеревинного простору. Резекція петлі тонкої кишки. Апендектомія. Цистектомія кісти печінки».

Через 4 міс. пацієнтка була госпіталізована до хірургічного відділення з подібною клінічною картиною. Було виконано СТ органів черевної

порожнини з в/в контрастуванням (рис. 7.34). 06.04.2016 – виконано операцію: «Видалення гігантської пухлини таза, черевної порожнини та заочеревинного простору. Правобічна геміколектомія. Видалення метастазів пухлини післяопераційного рубця en block зі шкірою, парієтальною очеревиною та паравезикальною тканиною».

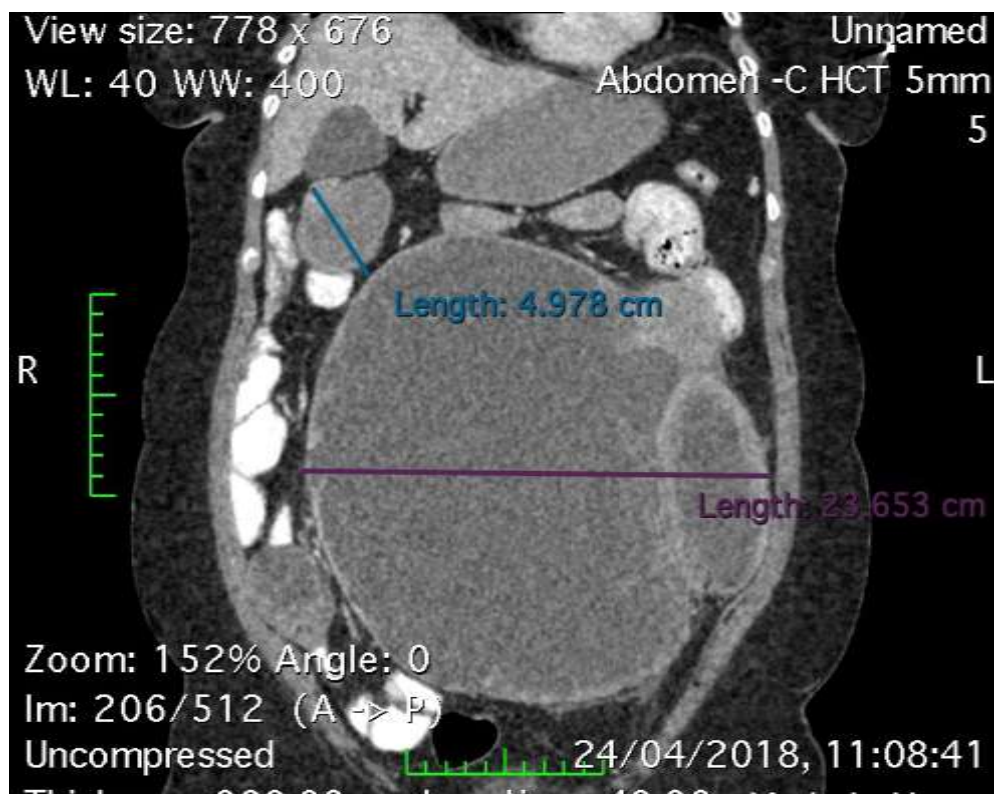


Рис. 7.34. СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням 24.04.2018

Протягом подальших 2 міс. проведено 2 курси поліхіміотерапії за схемою CYVADIC (циклофосфамід, вінкрестин, доксирубіцин та дакарбазин), отримано прогресію захворювання за даними КТ органів черевної порожнини («Множинні утворення діаметром до 15 мм»). 25.06.2016 хвора була госпіталізована до хірургічного відділення, була виконана операція: «Лапароскопія. Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (доксирубіцин 20 мг, цисплатин 80 мг)».

Через 6 міс. за даними КТ органів черевної порожнини «Пухлина правої клубової ділянки до 70 мм, післяопераційна вентральна грижа», виконано етапну циторедуктивну операцію: «Лапаротомія, видалення пухлини правої клубової ділянки. Герніопластика передньої черевної стінки поліпропіленовим імплантатом».

Протягом року самопочуття хворої задовільне, скарг не було. За даними СТ органів черевної порожнини в липні 2017 р.: «Саркоматоз очеревини, асцит. Кіста правої частки печінки. Холецистолітіаз», госпіталізована до хірургічного відділення зі скаргами на біль у гіпогастральній та мезогастральній областях, втрату ваги, слабкість. Була виконана операція: «Видалення рецидивних пухлин черевної порожнини. Резекція тонкої кишки».

24.04.2018 (через 6 міс.) хвора була госпіталізована з симптомами хронічної обструкції тонкої кишки, гострим оклюзійним тромбозом тазових і стегнових вен. Було виконано СТ органів черевної порожнини. Операція: «Видалення рецидивуючих пухлин черевної порожнини розміром 300х300х250 мм з резекцією тонкої кишки, ілеострансверзоанастомозу та формуванням єюно-єюно- та ілеотрансверзоанастомозів».

Через 5 міс. хвора госпіталізована з ознаками гострого калькульозного холециститу, хронічної виразки дванадцятипалої кишки з проникненням у жовчний міхур, рецидивуючими пухлинами черевної порожнини (СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням (рис. 7.35).

Через 4 міс. пацієнтка була госпіталізована через біль у лівій клубовій ділянці, затримку стулу. За даними СТ органів черевної порожнини: «Два гіперваскулярних утворення: 29х25х20 мм на парієтальній очеревині та 24х7х4 мм у брижі сигмоподібної кишки». 27.10.2017 виконано операцію: «Видалення пухлинних вузлів черевної порожнини».

15.09.2018 було виконано операцію: «Видалення пухлин черевної порожнини з ушиванням десерозованої ділянки сигмоподібної кишки. Холецистектомія. Видалення виразки дванадцятипалої кишки з інвазією в жовчний міхур, пілородуоденоластика за Джаддом». Післяопераційний період ускладнився неспроможністю швів сигмоподібної кишки.

Консервативне лікування було успішним через належне інтраопераційне дренування черевної порожнини. За період спостереження ознак перитоніту не було.

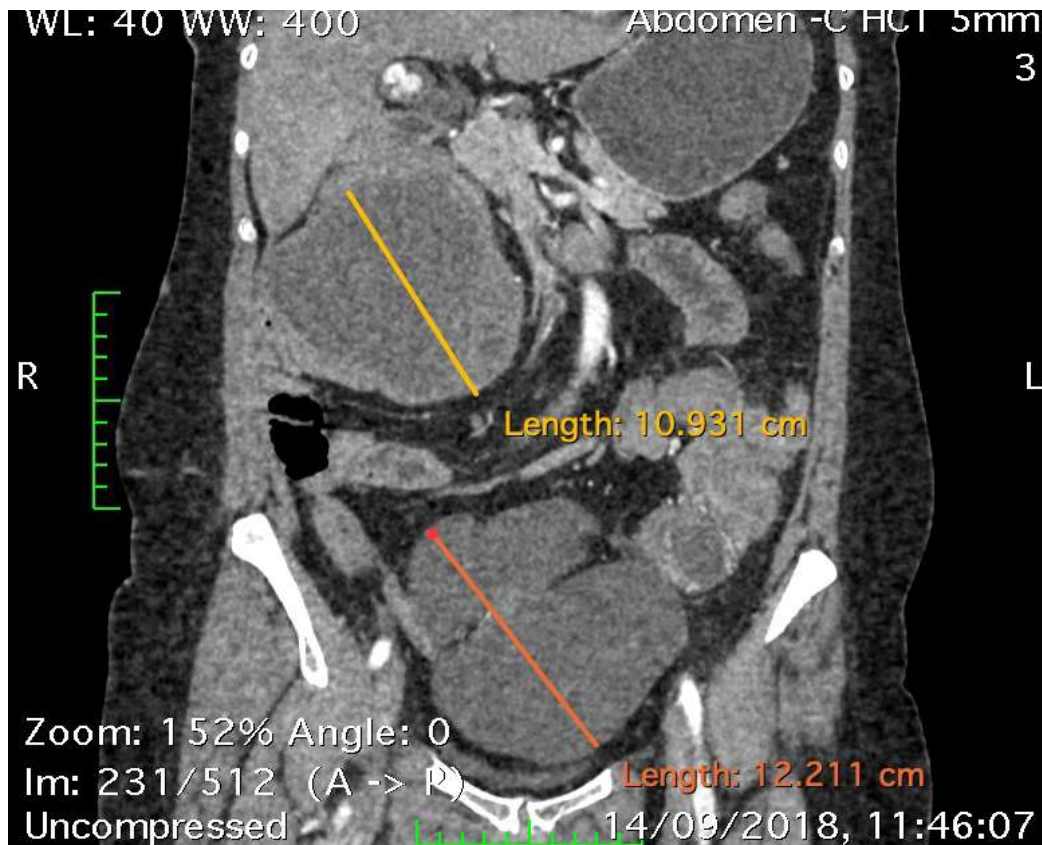


Рис. 7.35. СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням 14.09.2018

Через 6 міс. (березень 2019 р.) чергова госпіталізація з симптомами часткової непрохідності кишечника. Було виконано СТ органів черевної порожнини (рис. 7.36). Обсяг операції: «Лапаротомія. Видалення рецидивних пухлин з резекцією порожньої кишки».

11.06.2019 пацієнтка була госпіталізована з ознаками рецидиву пухлини з інвазією сигмоподібної кишки за даними СТ органів черевної порожнини. Була виконана операція: «Лапаротомія. Парціальна парієтальна перитонектомія. Видалення пухлини, резекція сигмоподібної кишки».

Через 1 міс. госпіталізована зі скаргами на нудоту, повторне блювання, тремор верхніх кінцівок, задишку. За даними біохімічного дослідження – ознаки електролітних порушень, проводилося консервативне лікування з позитивною клінічною динамікою.



Рис. 7.36. СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням 19.03.2019

03.10.2019 пацієнтка госпіталізована з СТ ознаками двох позаорганих пухлинних утворень черевної порожнини діаметром до 130 мм кожна. Була виконана операція: «Лапаротомія. Субтотальна перитонектомія. Видалення двох пухлин правої клубової та лівої мезогастральної ділянок».

Через 3 міс. хвора була госпіталізована з ознаками двох позаорганих пухлин черевної порожнини діаметром до 12 см, перитонеальним саркоматозом. Було виконано операцію: «Лапаротомія. Субоптимальна перитонектомія. Видалення пухлин з резекцією клубової кишки».

Надалі, за даними скринінгових СТ, близько 1,5 року у хворі спостерігалась ремісія. Однак, за даними СТ органів черевної порожнини в липні 2021: «СТ-картина обструктивної часткової тонкокишкової непрохідності на фоні злукового процесу. Вузлове утворення правої здухвинної ділянки (mts). Кісти правої долі печінки». 27.07.2021 виконано операцію «Лапаротомія. Вісцероадгезиолізис. Видалення пухлини парієтальної очеревини передньої черевної стінки правої здухвинної ділянки».

За період спостереження хворій було виконано 14 хірургічних втручань. В результаті операцій разом із видаленням пухлин було виконано наступне: екстирпація матки з яєчниками, правобічна геміколектомія, резекція тонкої кишки чотири рази, резекція сигмоподібної кишки, резекція дванадцятипалої кишки, перитонектомії, холецистектомія, апендектомія, 2 цикли ад'ювантної хіміотерапії та процедури гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії. Протягом усього цього періоду, з перервами на стаціонарне лікування, пацієнтка працює викладачем, якість життя залишається задовільною. Спостереження за пацієнткою триває, після першого клінічного рецидиву минуло 71 міс. Загальна виживаність становить 76 міс.

Циторедуктивні операції при гігантських пухлинах черевної порожнини покращують якість життя та можуть її продовжувати при ліквідації такими операціями станів, що загрожують життю. Далі наведений клінічний випадок 9, який демонструє перевагу такого підходу до лікування пацієнтів.

Клінічний випадок 9

Хвора Л. поступила в хірургічне відділення зі скаргами на виражений біль у всіх відділах живота, виражену загальну слабкість, наявність затримок стулу, виражене збільшення живота в розмірах протягом останніх 3 міс., неможливість сидіння, тривалого стояння. Пацієнтка відзначала збільшення

живота в розмірах в гіпогастральній ділянці близько 20 років, періодично затримки стулу, поступове збільшення живота в розмірах, останні 3 міс. відзначає значне різке погіршення загального стану, виражене та швидке збільшення живота в розмірах. Хвора знаходиться у вимушеній позі більшість часу – лежачи на лівому боці. За даними СТ органів черевної порожнини грудної клітини: «Утворення черевної порожнини та таза, що вірогідно виходить з малого таза. Вторинна лімфаденопатія. Вторинне ураження очеревини. Асцит. Субтотальний гідроторакс справа. Двобічний уретерогідронефроз. Хронічна субкомпенсована тонкокишкова непрохідність» (рис. 7.37).

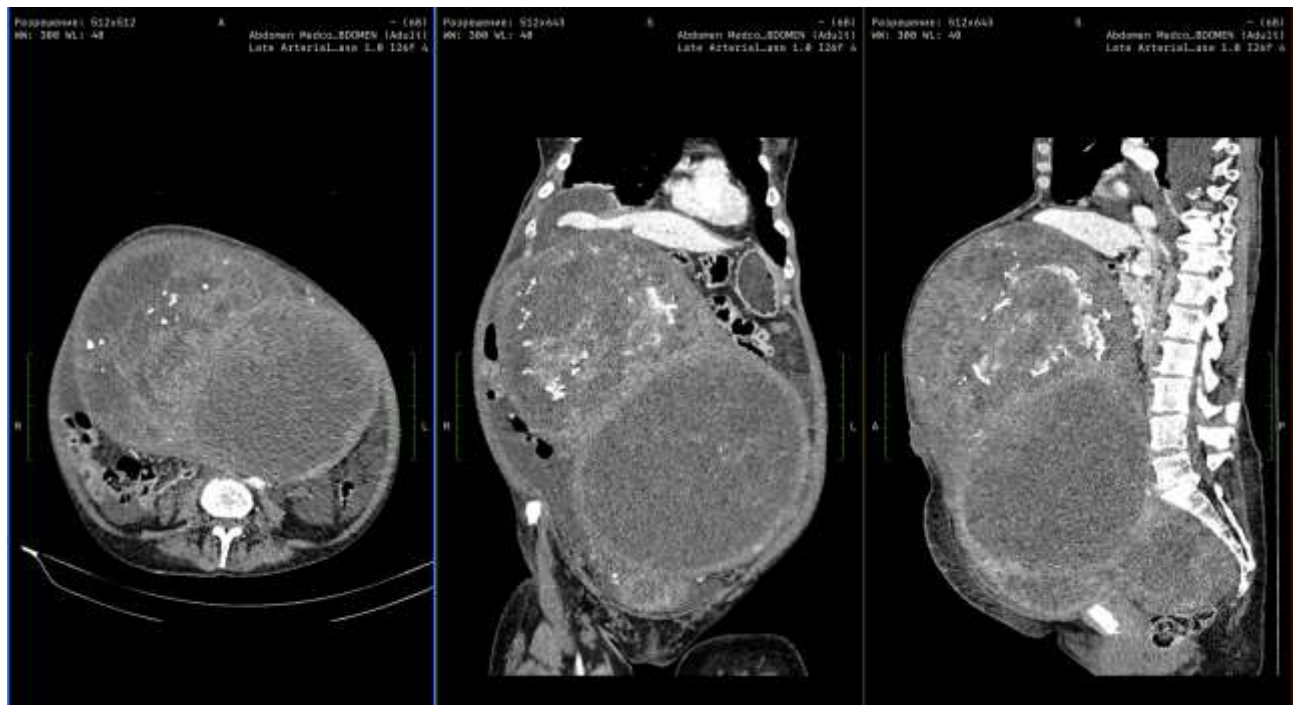


Рис. 7.37. СТ органів черевної порожнини з в/в контрастуванням 22.07.2021

Хворій було виконано цистоскопію. При цистоскопії ознак інвазії сечового міхура не було. Права плевральна порожнина пунктована, аспіровано 1,5 л прозорої рідини жовтуватого кольору. Виконано операцію: «Тотальна серединна лапаротомія, ревізія органів черевної порожнини. Циторедуктивна операція СС 0: Екстирпація матки з придатками та пухлиною черевної порожнини enblock, видалення пухлини малого таза.

Парціальна перитонектомія, резекція метастатичних вогнищ парієтальної та вісцеральної очеревини. Видалення пухлинного вузла, що інвазує задню стінку шлунка, ушивання десерозованої задньої стінки шлунка. Видалення пупка з суспектним утворенням. Дренування черевної порожнини». Вага видаленої гігантської пухлини черевної порожнини, що візуально виходила з матки, склала 15,8 кг.

За даними гістологічного дослідження – недиференційована саркома матки, перитонеальний саркоматоз. За даними цитологічного дослідження плеврального випоту – атипових клітин не виявлено.

Хвора виписана на 8 післяопераційну добу, стан хворої з вираженою позитивною динамікою, фізіологічні відправлення нормалізувались. Хвора може сидіти, стояти, лежати на спині без обмежень. У таблиці 7.21 представлені дані опитувальника EORTC QLQ C30.

Таблиця 7.21

Дані опитувальника EORTC QLQ C30 хворої Л. до операції та через 2 тижні після операції (клінічний випадок 9)

EORTC QLQ C30	До операції	Через 2 тижні після операції
Загальна якість життя	8,3	75
Фізичне функціонування	6,7	73,3
Рольове функціонування	0	50
Емоційне функціонування	16,7	58,3
Когнітивне функціонування	50	83,5
Соціальне функціонування	0	66,7
Втома	100	33,3
Нудота та блювання	50	16,7
Біль	83,3	16,7
Диспное	100	0
Безсоння	66,7	33,3
Втрата апетиту	100	33,3
Затримка стулу	100	0
Діарея	0	33,3
Фінансові труднощі	33,3	66,7

У хворої, до виконання оперативного втручання та через 2 тижні після нього, відзначається виражене покращення загальної якості життя, показників фізичного, рольового, соціального та емоційного функціонування, а також покращення за симптомними шкалами втоми, болю, диспное, зниження апетиту, затримок стулу.

Хвора на даний момент отримує ад'ювантне лікування за кордоном, з моменту виконання операції пройшло 4 міс.

Таким чином лейоміосаркома матки – рідкісна гінекологічна злоякісна пухлина, пов'язана з високою частотою рецидивів та несприятливим прогнозом. Роль циторедуктивної хірургії при першому рецидиві раніше рідко вивчалася. Повідомлялося про значне зниження загальної виживаності після другого рецидиву. Представлений клінічний кейс 8 є свого роду унікальним, адже нічого подібного в літературі описано не було. В даний час немає єдиного погляду на системне лікування рецидивуючих сарком матки. Застосування різних схем хіміотерапевтичного лікування не дозволяє досягти хороших онкологічних результатів у лікуванні цих пацієнтів.

Застосування гіпертермічної внутрішньочеревної хіміоперфузії при рецидивуючих саркомах матки також залишається суперечливим. NIPES досі не включено до методичних рекомендацій щодо лікування рецидивної саркоми матки або перитонеального саркоматозу. Єдиним перевіреним методом впливу на онкологічний прогноз цих пацієнтів є циторедуктивна хірургія в найбільш радикальному обсязі. Однак тактика лікування пацієнтів з ранніми, а також множинними рецидивами не вивчена через рідкість цієї патології.

Циторедуктивна хірургія у пацієнтів з хіміо- та радіорезистентними пухлинами черевної порожнини є єдиним ефективним методом лікування цієї групи пацієнтів, окрім симптоматичної терапії. Повторна рання оптимальна циторедукція, з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів, може зменшити ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, анемії, набряків та дисфункції травної та сечовидільної систем.

Циторедуктивна хірургія у таких хворих може продовжувати тривалість життя та підвищувати його якість.

Матеріали розділу викладені в наступних публікаціях [3–6, 10–16, 23–26, 30, 36, 37, 39, 44–47, 50, 55, 85, 106, 132, 181, 184, 216, 265, 274, 295, 296, 324]:

– Bondar O, Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Synchronous multiple primary malignant neoplasms: a case report of malignant peritoneal mesothelioma and neuroendocrine rectal tumor. EUREKA: Health Sciences. 2021; 4: 81–86. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001898>.

– Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Multiple interval debulking surgery in recurrent uterine sarcoma (case report.) Georgian Medical News. 2021; 11(320): 37–41. PMID: 34897042.

– Dubinina VG, Osadchyy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. Одеський медичний журнал. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

– Kirkilevskiy SI, Sulaieva ON, Mashukov AA, Rybin AI, Bilenko OA, Maksimovskiy VE, Raciborskiy DV. Multifactor analysis of the oncoproteins expression dependence in gastric cancer. Світ медицини та біології. 2021; 1(75): 79–84. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-79-84.

– Kirkilevsky SI, Lurín AG, Dubinina VG, Lukyanchuk OV, Mashukov AA, Bilenko AA, Zgura AN, Osadchy DN, Maksimovskiy VE. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification. J. Education, Health and Sport. 2017; 7(5); 516–538. <https://doi.org/10.5281/zenodo.801825>.

– Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Tkachenko OI, Luk`yanchuk OV, Maximovsky VE, Bilenko AA, Merlich SV, Ratsiborsky DV, Boychenko AI.

Comparison of survival rates made by the 6-th and 7-th editions of TNM classification in stomach cancer patients. World science. 2018; 1(29): 9–16. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3502/Kirkilevsky.pdf?sequence=1>.

– Kirkilevsky SI, Mashukov AO, Yarema RR, Zgura OM, Maksimovskiy VE, Rybin AI, Bilenko OO, Linkevich VA, Osadchiy DM. Significance of basic clinical tests changing after the HIPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors. Science Review. 2018; 9(16): 3–8. doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102018/6191.

– Mashukov AO, Maksimovsky VE, Yarema RR, Tkachenko OI. The role of HIPEC in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach. В: Науково-практична конференція молодих вчених. Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією. 4–5 лютого 2019 р.; Київ, р. 78.

– Rybin AI, Maksymovskiy VY, Pyrogov VV, Demidchik RYa, Varabina AO. Comparative study of quality of life, adverse effects after cytoreduction and HIPEC in stage IIIA–IIIC ovarian cancer. J. Education Health Sport. 2018; 8(10): 412–417. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2456541>.

– Sira OV, Kirkilevsky SI, Tkachenko OI, Dubinina VG, Mashukov AA, Bilenko AA, Merlich SV, Maksimovsky VE, Zgura AN, Ratsiborsky DV, Shilin IV, Sirbu VN, Boychenko AI. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment. World science. 2018; 1(29): 87–91. Available at: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3496/Tkachenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

– Tkachenko O, Chetverikov S, Bodar O, Maksymovskiy V, Atanasov A, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Incidentally diagnosed malignant peritoneal mesothelioma: a case report. In: Scientific Collection «InterConf», (48): with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference. Challenges in Science of Nowadays. 4–5 квітня 2021; Вашингтон, 752–755. Режим доступу: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/10990>.

- Tkachenko O, Maksymovskiy V, Pyrogov V. Improvement of anastomosis perfusion in alimentary surgery. In: Abstracts of III International scientific and practical conference. Modern science: problems and innovations; June 1–3, 2020; Stockholm, p. 63–66.
- Zaporozhan VM, Tkachenko OI, Maksymovskiy VY, Mashukov AO, Pyrogov VV. Optimal surgical treatment of locally advanced gynecological malignancies. World science. 2018; 1(29): 20–23. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4898/Mashukov.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- Добровольський НА, Орел НА, Лурин АГ, Згура АН, Биленко АА, Машуков АА, Мерлич СВ, Рациборський ДВ, Максимовський ВЕ. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка. Клиническая онкология. 2013; 4(12): 25–32. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10375/izuchenie-vliyaniya-rasshirennykh-limfodissekcij-na-vyzhivaemost-bolnykh-rakom-zheludka>.
- Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Лурин АГ, Машуков АА, Захарцева ЛМ, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборський ДВ, Максимовський ВЕ, Мерлич СВ, Шилин ИВ, Ли СН. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд клинического онколога. Клиническая онкология. 2016; 3(23): 11–19. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16813/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-raka-zheludka-vzglyad-klinicheskogo-onkologa>.
- Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Максимовський ВЕ. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка. В: Матеріали конференції. Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології. 27 квітня 2017 р.; Харків, с. 9–12.
- Дубинина ВГ, Максимовський ВЕ, Пыхтеева ЕД, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ Изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при использовании цисплатина в процедуре HIPEC при лечении рака органов брюшной полости. Бюллетень «XV чтений им.В.В.Подвысоцкого». Одеса. 26 – 27 травня 2016 р.; 239-241. Машуков АО, Лурин АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ,

Біленко ОА, Раціборський ДВ, Мерліч СВ, Шілін ІВ, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вісник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>. Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВЄ, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клінічна хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>.

– Киркилевский АИ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Рыбин АИ, Бошкова ВВ. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа. Медицина сьогодні і завтра. 2018; 1(78): 72–82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2018_1_13.

– Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Шилин ИВ, Максимовский ВЕ. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка. В: Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії. 26–27 квітня 2017 р.; Київ, с. 59–61.

– Киркилевский СИ, Лурия АГ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Осадчий ДН. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе. Украинский журнал хирургии. 2017; 2(33): 28–36. <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107647>.

- Кіркiлевський СІ, Дубiнiна ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АО, Лурiн АГ, Бiленко ОА, Згура ОМ, Максимовський ВЄ, Мерлiч СВ, Рациборський ДВ, Шiлiн IB. Iндивiдуалiзацiя хiрургiчного лiкування хворих на рак шлунка. Клінічна хірургія. 2017; 12: 20–23. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.12.20>.
- Кіркiлевський СІ, Жулкевич IB, Машуков АА, Максимовський ВЄ, Рибiн АІ, Ткаченко ОІ, Ярема РР, Осадчий ДМ, Огорчак МА, Пирогов ВВ, Лiнькевич ВА. Мiсце внутрiшньочеревної гiпертермiчної хiмiоперфузiї у комплексному лiкуваннi хворих на перитонеально-дисемiнований рак шлунка. Вiсник наукових дослiджень. 2018; 4: 13–25. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9796>.
- Кіркiлевський СІ, Сулаєва ОМ, Лук'янчук ОВ, Лурiн АГ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Бiленко ОА, Максимовський ВЄ, Рациборський ДВ, Сирбу ВМ. Iмуноскор i використання можливостей персонiфiкацiї хiмiотерапевтичного лiкуваннi у хворих на рак шлунка. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28(3): 199–207. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.199-207>.
- Лук'янчук ОВ, Машуков АА, Бiленко АА, Дубинина ВГ, Лурин АГ, Бiленко ЕД, Четвериков СГ, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин IB, Бойченко АИ. Опыт выполнения паллиативных, комбинированных и расширенных операций в неотложной хирургии рака желудка. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016; 3: 44–52. doi: 10.11603/2414-4533.2016.3.6793.
- Машуков АО, Лурiн АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Бiленко ОА, Рациборський ДВ, Мерлiч СВ, Шiлiн IB, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вiсник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>.
- Машуков АО, Максимовський ВЄ, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський

національний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору тактики лікування раку яєчників, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118153. 2018 лист. 26.

– Машуков АО, Максимовський ВС, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ: Клінічна та профілактична медицина. 2017; 3: 94. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/5/1-3-2017-pdf>.

– Машуков АО, Максимовський ВС, Четверіков СГ, Лукьянчук ОВ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118144. 2018 лист. 26.

– Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВС. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників. Вісник морської медицини. 2020; 2(87): 64–70. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967728> ISSN 0049-6804.

– Серая ОВ, Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Ткаченко АИ, Машуков АА, Бошкова ВВ, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Использование регрессионного анализа для прогнозирования выживаемости больных раком желудка. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 30–35. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en>.

– Соколов ВМ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Вплив застосування циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком шлунка.

Одеський медичний журнал. 2021; 5(177): 23–31. doi: 10.54229/2226-2008-2021-5-5.

– Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих хірургічного профілю із кишковими анастомозами. Патент України на винахід № 124606. 2021 жовт. 13.

– Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Пластика стенозованої кінцевої сигмостоми поворотним клаптом. Клінічна хірургія. 2019; 86(10): 77–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.77>.

– Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клінічна хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>.

– Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом. Клиническая онкология. 2018; 8(3(31)): 212–215. <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/694.pdf>.

– Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань, Кропивницький. 2019. Практична онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

– Четверіков СГ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Лисенко ВВ. Оптимізація хірургічного лікування місцево розповсюджених гінекологічних пухлин малого таза. Одеський медичний журнал. 2017; 5(163.) 35–39. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2651?locale-attribute=en>.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено практичне вирішення актуальної наукової проблеми – збільшення тривалості та покращення якості життя хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами різного первинного походження шляхом вдосконалення діагностики, раціонального периоперативного лікування, диференційованого застосування циторедуктивних оперативних втручань та інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії в складі комплексної терапії.

1. DWI/MRI дозволяє більш якісно, ніж комп'ютерна томографія (СТ), виявити інфільтративний та міліарний карциноматоз та спрогнозувати можливість виконання циторедуктивного оперативного втручання. СТ при канцероматозі не виявляє пухлини розміром менше, ніж 5 мм. При порівнянні абсолютних відхилень індексу перитонеального карциноматозу за даними СТ та DWI/MRI із контрольними інтраопераційними значеннями у групі пацієнтів з $PCI \leq 10$ та PCI від 10 до 20 доведено переваги DWI/MRI ($p = 0,01$).

2. Впровадження протоколу ERAS для покращення відновлення пацієнтів після циторедуктивних операцій та HIPEC дозволило прискорити відновлення функції травлення з 3,6 (1–6) днів до 1,7 (1–4) днів ($p < 0,05$), покращити за даними опитувальника EORTC QLQ-C30 «глобальний стан здоров'я» протягом 1 місяця після операції ($p < 0,05$) при частоті післяопераційних ускладнень у 23,5 %.

3. Лапароскопія на діагностичному етапі показана для виключення пацієнтів, яким неможливо виконати циторедукцію в оптимальному обсязі, а на лікувальному – у пацієнтів з пухлинами, доступними для лапароскопічного видалення та $PCI \leq 10$. Лапароскопічний доступ дозволив зменшити частоту післяопераційних ускладнень II–IV ступеня за Clavien-Dindo з 56,4 % до 27,8 % ($p < 0,001$), тривалість стаціонарного лікування (в середньому $(5,4 \pm 1,2)$ дні проти $(10,1 \pm 2,3)$ дні, ($p < 0,001$) та термін до початку ад'ювантної хіміотерапії – $(4,1 \pm 1,2)$ тижні і $(7,2 \pm 1,5)$ тижні відповідно, $p < 0,001$) без істотної різниці у післяопераційній смертності.

4. Абсолютним критерієм відбору пацієнтів для виконання НІРЕС є інтраопераційне досягнення ступеня циторедукції СС 0–1. Відносними критеріями є оцінка ECOG 0–1 ($p = 0,043$), за шкалою Карновського 100–70 % ($p=0,031$), ASA I–III ($p = 0,044$), вік хворого ≤ 65 років ($p = 0,031$), $PCI \leq 20$ ($p = 0,026$). Використання НІРЕС збільшує тривалість операції з $(187,3 \pm 65,8)$ хв до $(310,1 \pm 55,5)$ хв ($p < 0,001$) та не підвищує частоту післяопераційних ускладнень ($p = 0,653$). При цьому протягом періоду спостереження якість життя погіршувалась тільки на 3 післяопераційну добу за шкалою нудоти, блювання відповідно до опитувальника EORTC QLQ-C30 ($p = 0,006$) та у фізичній складовій здоров'я ($p = 0,014$) за опитувальником SF-36. Тобто НІРЕС після виконання циторедукції не погіршує клінічних результатів і може бути рекомендований для лікування перитонеального карциноматозу.

5. Виконання циторедукції у повному або оптимальному обсягах (СС 0–1) у порівнянні з субоптимальною та неповною циторедукцією (СС 2–3) збільшує тривалість операції з $(170,5 \pm 55,6)$ хв до $(308,5 \pm 67,2)$ хв ($p < 0,001$), інтраопераційну крововтрату – з (325 ± 115) мл до (480 ± 135) мл ($p < 0,001$), середній термін перебування пацієнтів у стаціонарі – з $(9,7 \pm 1,6)$ дня до $(13,8 \pm 1,5)$ дня ($p < 0,001$); вірогідно не впливає на частоту ускладнень післяопераційного періоду (46,8 % та 43,2 %; $p = 0,252$) та летальність (2,4 % та 8,1 %; $p > 0,05$). При аналізі якості життя хворих за допомогою опитувальника SF-36 доведено статистично вірогідне погіршення в групі СС 0–1 на третю післяопераційну добу (РН $(31,9 \pm 8,7)$ проти $(43,7 \pm 7,8)$; $p < 0,001$) і відсутність різниці в інші терміни спостереження ($p = 0,236$).

6. При первинному раку яєчника з канцероматозом проведення первинної циторедукції з ад'ювантною поліхіміотерапією у порівнянні з комбінацією неoad'ювантною поліхіміотерапії, інтервальної циторедукції та ад'ювантною поліхіміотерапії дозволило вірогідно зменшити частоту токсичних ефектів хіміотерапії 3–4 ступенів тяжкості ($p < 0,05$) при відсутності статистичної різниці при порівнянні частоти післяопераційних ускладнень, летальності. Первинна циторедукція змінює медіану загальної виживаності з 44 до 62 міс. ($p = 0,159$), медіану періоду без прогресії – з 23 до 29 міс.

($p = 0,564$), 3-річну виживаність – з 56,3 % до 70,7 % ($p = 0,329$) та збільшує 5-річну виживаність з 12,5 % до 60,9 % ($p < 0,05$).

7. При первинному раку яєчника з карциноматозом додаткове до первинного циторедуктивного оперативного втручання та ад'ювантної поліхіміотерапії використання процедури HIPEC дозволило збільшити медіану без прогресії з 29 до 38 міс. ($p = 0,03$), змінити однорічну виживаність з 87,7 % до 100 %, 3-річну – з 70,7 % до 76,6 % ($p > 0,05$) з позитивним трендом 5-річної виживаності. Помірне погіршення якості життя хворих за даними опитувальника SF-36 після HIPEC спостерігалось лише на третю післяопераційну добу (РН ($32,6 \pm 8,8$) проти ($36,1 \pm 9,7$); $p = 0,224$) без вірогідних відмінностей у віддаленому післяопераційному періоді (для РН $p = 0,98$; для МН $p = 0,94$). У хворих після HIPEC за опитувальником EORTC QLQ-C30 вірогідно погіршувалися результати лише на третю післяопераційну добу наступних шкал: болю, нудоти та блювання, затримки стулу та гастроінтестинальних симптомів ($p < 0,05$).

8. У хворих з метастатичним колоректальним раком, обмеженим черевною порожниною, неоад'ювантна поліхіміотерапія перед циторедуктивною операцією та ад'ювантною поліхіміотерапією дозволяє зменшити середній індекс PCI з 12,9 до 10,7 ($p = 0,012$), змінити відсоток хворих, яким виконано СС 0 циторедукцію з 70,0 % до 82,4 % ($p = 0,136$), та зменшити частоту формування стом з 45,0 % до 22,1 % ($p = 0,049$). Циторедуктивне оперативне втручання може бути першим етапом спеціального лікування при наявності протипоказань до неоад'ювантної поліхіміотерапії у вигляді кровотечі або кишкової непрохідності. Це вірогідно не впливає на частоту післяопераційних ускладнень – 47,1 % та 65,0 % ($p = 0,078$), рівень летальності 2,9 % та 2,5 % ($p > 0,05$) та онкологічні результати лікування. Не виявлено впливу процедури HIPEC на результати лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами колоректального раку з тенденцією до збільшення медіани безрецидивної виживаності з 11,8 до 14,1 міс. та медіани загальної виживаності з 23,7 до 29,2 міс.

9. Не виявлено впливу процедури HIPEC та циторедуктивного обсягу втручання на перебіг післяопераційного періоду, частоту післяопераційних ускладнень, летальність, якість життя та онкологічні результати лікування хворих з перитонеальним карциноматозом та іншими інтраабдомінальними метастазами раку шлунка. Відмічено зміну медіани безрецидивної виживаності з 8,1 до 9,2 міс. Комбіноване лікування карциноматозу при раку шлунка із застосуванням циторедукції та HIPEC потребує подальших досліджень.

10. Використання циторедуктивного оперативного втручання та HIPEC можна рекомендувати в усіх випадках злоякісної мезотеліоми за відсутності абсолютних протипоказів. Можна припустити, що при поширених хіміо- та радіорезистентних пухлинах повторна рання оптимальна циторедукція з максимально можливим видаленням усієї виявленої пухлинної маси та відновленням анатомічної або функціональної цілісності уражених органів зменшує ймовірність пухлинної кахексії, інтоксикації, продовжує тривалість життя та підвищує його якість.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондар ОВ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.
2. Ганцев ШХ, Забелин МВ, Ганцев КШ, Измайлов АА, Кзыргалин ШР. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса. Креативная хирургия и онкология. 2021; 11(1): 85–91. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91>.
3. Добровольский НА, Орел НА, Лурия АГ, Згура АН, Биленко АА, Машуков АА, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка. Клин. онкология. 2013; 4(12): 25–32. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10375/izuchenie-vliyaniya-rasshirennykh-limfodissekcij-na-vyzhivaemost-bolnykh-rakom-zheludka>.
4. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Лурия АГ, Машуков АА, Захарцева ЛМ, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Мерлич СВ, Шилин ИВ, Ли СН. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд клинического онколога. Клин. онкология. 2016; 3(23): 11–19. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16813/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-raka-zheludka-vzglyad-klinicheskogo-onkologa>.
5. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка. В: Матеріали конференції. Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології. 27 квітня 2017 р.; Харків, с. 9–12.
6. Дубинина ВГ, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ. Изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при использовании цисплатина в процедуре HIPEC при лечении рака органов

брюшной полости. Бюллетень «XV чтений им. В.В. Подвысоцкого». Одеса. 26 – 27 травня 2016 р.; 239–241.

7. Дубинина ВГ, Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза. В: Матеріали науково-практичного семінару. Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги. 25–26 серпня 2016 р.; Херсон, с. 24–26.

8. Дубініна ВГ, Четверіков СГ, Бобирь АЛ, Максимовський ВЄ. Перший досвід анестезіологічного забезпечення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. Клін. анестезіологія та інтенсивна терапія. 2017; 1(9): 46–52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_1_9.

9. Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. Лікарська справа. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.).

10. Киркилевский АИ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Рыбин АИ, Бошкова ВВ. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа. Медицина сьогодні і завтра. 2018; 1(78): 72–82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2018_1_13.

11. Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Шилин ИВ, Максимовский ВЕ. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка. В: Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії. 26–27 квітня 2017 р.; Київ, с. 59–61.

12. Киркилевский СИ, Лурия АГ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Осадчий ДН. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе. Укр. журн. хирургии. 2017; 2(33): 28–36. <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107647>.

13. Кіркiлевський СІ, Дубiнiна ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АО, Лурiн АГ, Бiленко ОА, Згура ОМ, Максимовський ВЄ, Мерлiч СВ, Рациборський ДВ, Шiлiн IB. Індивiдуалiзацiя хiрургiчного лiкування хворих на рак шлунка. Клiн. хiрургiя. 2017; 12: 20–23. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.12.20>.

14. Кіркiлевський СІ, Жулкевич IB, Машуков АА, Максимовський ВЄ, Рибiн АІ, Ткаченко ОІ, Ярема РР, Осадчий ДМ, Огорчак МА, Пирогов ВВ, Лiнькевич ВА. Мiсце внутрiшньочеревної гiпертермiчної хiмiоперфузiї у комплексному лiкуваннi хворих на перитонеально-дисемiнований рак шлунка. Вiсник наук. дослiджень. 2018; 4: 13–25. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9796>.

15. Кіркiлевський СІ, Сулаєва ОМ, Лук'янчук ОВ, Лурiн АГ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Бiленко ОА, Максимовський ВЄ, Рациборський ДВ, Сирбу ВМ. Iмуноскор i використання можливостей персонiфiкацiї хiмiотерапевтичного лiкуваннi у хворих на рак шлунка. Укр. радіол. та онкол. журн. 2020; 28(3): 199–207. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.199-207>.

16. Лук'янчук ОВ, Машуков АА, Бiленко АА, Дубинина ВГ, Лурин АГ, Бiленко ЕД, Четвериков СГ, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин IB, Бойченко АИ. Опыт выполнения паллиативных, комбинированных и расширенных операций в неотложной хирургии рака желудка. Шпитальна хiрургiя. Журн. iменi Л.Я. Ковальчука. 2016; 3: 44–52. doi: 10.11603/2414-4533.2016.3.6793.

17. Максимов СЯ, Соболев IB, Хаджимба АС, Ильин АА, Гершфельд ЭД, Рейес-Сантьяго Д-К. Циторедуктивные операции в онкогинекологии. Практ. онкология. 2016; 17(3): 184–199.

18. Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Осадчий ДН, Четвериков СГ. Применение НIРЕС в лечении распространенных опухолей брюшной полости и малого таза. В: Матерiали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Мiнiмально-iнвазивна хiрургiя органiв малого таза. 18–19 травня 2017 р.; Одеса, с. 34–35.

19. Максимовський ВЄ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми

внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. Клін. та профілакт. медицина. 2017; 3: 94. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Clinprevmed_2017_3_22.

20. Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВЄ, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування високочастотного електрозварювання живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини. В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

21. Мамажонов ХИ, Никогосян СО, Шевчук АС. Значение циторедуктивных операций при рецидивах рака яичников с изолированным поражением лимфатических узлов. Сиб. онкол. журн. 2020; 19(3): 164–171. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-3-164-171.

22. Манжура ОП, Осинський ДС, Кухар ІВ, Майстренко ЄВ, Меренцев СП, Міцкевич ВЄ, та ін. Доцільність застосування циторедуктивної хірургії та гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії у хворих на рак яєчника. Дискусійні аспекти. Укр. мед. часопис. 2021; 4(144): 1–3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.144.214044

23. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії; 16–17 листопада; Київ: Клін. та профілакт. медицина; 2017; 3: 94. <https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/5/1-3-2017-pdf>.

24. Машуков АО, Лурін АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Раціборський ДВ, Мерліч СВ, Шілін ІВ, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вісник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>.

25. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору тактики лікування раку яєчників, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118153. 2018 лист. 26.

26. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Четверіков СГ, Лукьянчук ОВ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118144. 2018 лист. 26.

27. Нечушкина ВМ, Морхов КЮ, Тюляндина АС, Николаенко ЛО, Танделов РК. и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников. Злокачественные опухоли. 2018; 3: 42–46 doi: 10.18027/2224–5057–2018–8–3s1–42–46.

28. Пославська ОВ, Шпонька ІС, Савченко ОА, Петрова МЮ. Ізольований канцероматоз черевної порожнини в жінок: особливості імунофенотипів та морфометричних показників. Мед. перспективи. 2018; 23(3): 27–35. <http://journals.uran.ua/index.php/2307-0404/article/view/147951>

29. Пыхтеева ЕД, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры HIPEC с использованием цисплатина при перитонеальном канцероматозе. Акт. проблемы транспорт. мед. 2016. 4(46): 113–120. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140025/14-Pihteeva.pdf?sequence=1>.

30. Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників. Вісник морської медицини. 2020; 2(87): 64–70. doi <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3967728> ISSN 0049-6804.

31. Румянцев АА, Тюляндина АС, Покатаев ИА, Тюляндин СА. Спорные вопросы оптимальной тактики хирургического лечения больных

распространенным раком яичников. Злокачественные опухоли. 2017; 7(3): 13–22.

32. Саевец ВВ, Таратонов АВ, Привалов АВ, Важенин АВ, Ульрих ЕА. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии по контролю ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Злокачественные опухоли. 2019; 9 (3): 48–56.

33. Свінціцький ВС, Неспрядько СВ, Ренкас ОП. Сучасні рекомендації діагностики та лікування епітеліального раку яєчника. Онкологія. 2019; 3(21): 192–199. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7751

34. Свірепо ПВ, Криворучко ІА, Ажгібесов КА. Вибір оптимальної тактики лікування хворих на обтураційну товстокишкову непрохідність пухлинного генезу. Харківська хірургічна школа. 2018; 2(89): 146–149.

35. Секерская М, Никогосян С, Кузнецов В, Шевчук А, Тамразов А, Алиев В. Отдаленные результаты хирургического лечения распространенного рака яичников на этапе первичной циторедукции. 2019; 9(3): 46–52. doi.org 10.17650/2686-9594-2019-9-3-46-53.

36. Серая ОВ, Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Ткаченко АИ, Машуков АА, Бошкова ВВ, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Использование регрессионного анализа для прогнозирования выживаемости больных раком желудка. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 30–35. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en>.

37. Соколов ВМ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Вплив застосування циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Одеський мед. журн. 2021; 5(177): 23–31. doi: 10.54229/2226-2008-2021-5-5.

38. Сушков ОИ, Ачкасов СИ. Перитонеальный карциноматоз при раке толстой кишки. Подходы к лечению (обзор литературы). Колопроктология, 2016; 4 (58): 69–79.

39. Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВЄ, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. Клін. Анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10.

40. Ткаченко АІ, Осадчий ДН, Лысенко ВВ, Максимовский ВЕ, Лукьянчук ОВ, Четвериков СГ, Лысаченко ВВ, Чайка АМ, Чистяков РС, Меленевский АД, Машуков АА, Атанасов ДВ, Пирогов ВВ, Столярчук ЕА. Современные возможности лапароскопической пластики мочепузырно–прямокишечного свища. Клін. хірургія. 2019; 86(1): 76–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.76>.

41. Ткаченко АІ, Четвериков СГ, Осадчий ДН, Максимовский ВЕ, Атанасов ДВ, Лысаченко ВВ. Наш опыт эндоскопической хирургии прямой кишки. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання абдомінальної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ, с. 57–58.

42. Ткаченко ОІ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Перитонектомія та мультиорганна резекція при розповсюджених пухлинах черевної порожнини і малого таза. Клін. хірургія. 2021; 88(3–4): 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58>.

43. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Рибін АІ, Пирогов ВВ, Лисаченко ВВ. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини. Клін. хірургія. 2019; 86(1): 65–68. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.65>.

44. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих хірургічного профілю із кишковими анастомозами. Патент України на винахід № 124606. 2021 жовт. 13.

45. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Пластика стенозованої кінцевої сигмостоми поворотним клаптем. Клін. хірургія. 2019; 86(10): 77–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.77>.

46. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клін. хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>.

47. Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом. Клін. онкологія. 2018; 8(3(31): 212–215. <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/694.pdf>.

48. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Заволока СО, Четверіков МС. Використання високотемпературної інтраопераційної хіміоперфузії (HIPEC) у комплексному лікуванні поширених пухлин черевної порожнини. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практ. онкологія. 2019; 2(1): 53–54.

49. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання у комплексному лікуванні хворих із місцево-поширеним та метастатичним колоректальним раком. В: Тези науково-практичної конференції. Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія. 6 вересня 2019 р.; Кам'янець-Подільський: Практична онкологія. 2019; 2(2): 57–58.

50. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практ. онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

51. Тюляндин СА, Коломиец ЛА, Морхов КЮ, Нечушкина ВМ, Покатаев ИА, Тюляндина А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2018; 8(3): 135–145. doi: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-135-145.

52. Форманчук ТВ. Циторедуктивна операція та гіпертермічна інтраперитонеальна хіміотерапія (HIPEC) – інноваційні методи лікування перитонеального карциноматозу. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015; 2 (19): 471–477. <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5199>

53. Харченко ЕП, Соловьев ИА. Метастазирование и раковая спячка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5: 72–77.

54. Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Роль психологической диагностики, поддержки и реабилитации в улучшении результатов лечения онкологических больных. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практ. онкологія. 2019; 2(1): 56–57.

55. Четверіков СГ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Лисенко ВВ. Оптимізація хірургічного лікування місцево розповсюджених гінекологічних пухлин малого таза. Одеський мед. журн. 2017; 5(163.) 35–39. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2651?locale-attribute=en>.

56. Шипко АФ, редактор; Федоренко ЗП, та співавт. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. 23. Кропивницький: ПОЛУМ; 2022. 130 с.

57. Шубин ВП, Ачкасов СИ, Сушков ОИ, Цуканов АС. Молекулярно-генетические особенности опухолей толстой кишки при перитонеальном карциноматозе и метастазах рака в печени (обзор литературы). Колопроктология. 2020; 19(4): 177–187.

58. Щепотін ІБ, редактор. Онкологія. Київ: Книга плюс; 2014. 384 с.

59. Ярема РР, Фецич ТГ, Володько НА, Огорчак МА, Милян ЮП, Фецич МТ. Циторедуктивна хірургія та HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) у комбінованому лікуванні при раку яєчника. Клін. онкологія. 2017; 4(28): 26–32.

60. Ярема РР, Фецич ТГ, Глеєн О, Джиллі ФН, Огорчак МА, Зубарєв МГ. Інтраперитонеально дисемінований рак: закінчення ери скептицизму? Онкологія. 2013; 15(2): 88–95. <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/134823>

61. Abdallah R, Chon HS, Zgheib NB, Marchion DC, Wenham RM, Lancaster JM, Gonzalez-Bosquet J. Prediction of Optimal Cytoreductive Surgery of Serous Ovarian Cancer With Gene Expression Data. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2015 Jul; 25(6):1000–1009. doi: 10.1097/igc.0000000000000449.

62. Abouleish AE, Leib ML, Cohen NH. ASA provides examples to each ASA physical status class. *ASA Monitor* 2015; 79: 38–39.

63. Agalar C, Sokmen S, Arslan NC, Başara A, et al. Peritoneal Disease Severity Score Predicts the Prognosis of Peritoneal Metastasis of Colorectal Origin: A 10-year Longitudinal Analysis of a Single-Center Experience. *Turkish J. Colorectal Disease*. 2019; 29. 133-138. doi: 10.4274/tjcd.galenos.2019.02693.

64. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's «Seed and Soil» Theory of Cancer Metastasis. *Adv. in Anatomic Pathology*. 2019; 26(1): 69–74. doi: 10.1097/pap.0000000000000219.

65. Alyami M, Hubner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol*. 2019; 20(7): 368–377.

66. Alyami M, Mercier F, Siebert M, Glehen O, Bakrin N, Kepenekian V, et al. Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2019. 2021 Jan; 47(1):128–133. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.028.

67. Anwar A, Kasi A. Peritoneal Cancer. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965809/>.

68. Bacalbasa N, Balescu I, Balalau C, Ionescu O, Stoica C. Association of Diaphragmatic Surgery as Part of Cytoreductive Effort in Advanced Stage Ovarian Cancer. *In Vivo*. 2018 Mar-Apr; 32(2): 431–436. doi: 10.21873/invivo.11258.
69. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. Pancreatic Resection as Part of Cytoreductive Surgery in Advanced-stage and Recurrent Epithelial Ovarian Cancer--A Single-center Experience. *Anticancer Res*. 2015 Jul; 35(7): 4125–4129.
70. Bacalbasa N, Balescu I, Dima S, Brasoveanu V, Popescu I. Splenectomy as Part of Cytoreductive Surgery in Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. *Anticancer Res*. 2015 Sep; 35(9): 5097–5101.
71. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Neacsu A, Dima S, Croitoru A, Brezean I. Pelvic Exenteration for Locally Advanced and Relapsed Pelvic Malignancies – An Analysis of 100 Cases. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec; 33(6): 2205–2210. doi: 10.21873/invivo.11723.
72. Bacalbasa N, Balescu I. Partial Cystectomy for Atypical Isolated Recurrence of Ovarian Adenocarcinoma – A Case Report and Literature Review. *In Vivo*. 2017 May-Jun; 31(3): 429–433. doi: 10.21873/invivo.11078.
73. Bacalbaşa N, Bălescu I. Total pelvic exenteration for pelvic recurrence after advanced epithelial ovarian cancer--A case report and literature review. *J Med Life*. 2015 Jul-Sep; 8(3): 263–265.
74. Bacalbasa N, Diaconu C, Iliescu L, Savu C, Bratu OG, Bolca C, et al. The Influence of «Omental Cake» Presence on the Completeness of Cytoreduction in Advanced-stage Ovarian Cancer. *In Vivo*. 2020 Jul-Aug; 34(4): 2187–2191. doi: 10.21873/invivo.12028.
75. Baiocchi G, Ferreira FO, Mantoan H, da Costa A., Faloppa CC, Kumagai LY, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after secondary cytoreduction in epithelial ovarian cancer: a single-center comparative analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 1294–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.528>.
76. Bakrin N, Tempfer C, Scambia G, De Simone M, Gabriel B, Grischke EM, et al. PIPAC-OV3: A multicenter, open-label, randomized, two-arm phase III trial of the effect on progression-free survival of cisplatin and doxorubicin as

Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) vs. chemotherapy alone in patients with platinum-resistant recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer. *Pleura Peritoneum*. 2018 Sep 25; 3(3): 20180114. doi: 10.1515/pp-2018-0114.

77. Basta YL, Baur OL, van Dieren S, Klinkenbijn JH, Fockens P, Tytgat KM. Is there a Benefit of Multidisciplinary Cancer Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies? *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug; 23(8): 2430–2437. doi: 10.1245/s10434-016-5178-3.

78. Batista TP, Carneiro VCG, Tancredi R, Teles ALB, Badiglian-Filho L, Leão CS. Neoadjuvant chemotherapy followed by fast-track cytoreductive surgery plus short-course hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in advanced ovarian cancer: preliminary results of a promising all-in-one approach. *Cancer Manag Res*. 2017 Dec 13; 9: 869–878. doi: 10.2147/CMAR.S153327.

79. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(2): 59–78. doi: 10.1002/ijgo.12614.

80. Bhatt A, Glehen O. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: a review. *Indian J Surg Oncol*. 2016; 7: 188–197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.528>.

81. Bienia A, Wiecheć-Cudak O, Murzyn AA, Krzykawska-Serda M. Photodynamic Therapy and Hyperthermia in Combination Treatment-Neglected Forces in the Fight against Cancer. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 27; 13(8): 1147. doi: 10.3390/pharmaceutics13081147.

82. Bleibel W, Saad S. Peritoneal Cancer. *Medscape*. Updated 05/02/2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/281107-overview#a6>.

83. Boerner T, Piso P. A narrative review of intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery (CRS) for peritoneal metastases in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr; 12(Suppl 1): S59–S67. doi: 10.21037/jgo-20-284.

84. Bogani G, Tagliabue E, Signorelli M, Ditto A, Martinelli F, Chiappa V, et al. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: predictors- and nomogram-

based analyses. *J Gynecol Oncol.* 2018 May; 29(3): e40. doi: 10.3802/jgo.2018.29.e40.

85. Bondar O, Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Synchronous multiple primary malignant neoplasms: a case report of malignant peritoneal mesothelioma and neuroendocrine rectal tumor. *EUREKA: Health Sciences.* 2021; 4: 81–86. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001898>.

86. Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia.* 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/wo.2021.112038.

87. 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.

88. Boussios S, Moschetta M, Karathanasi A, Tsiouris AK, Kanellos FS, Tatsi K, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(6): 659–669. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0305>.

89. Brand AH, DiSilvestro PA, Sehouli J, Berek JS. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1; 28(8): viii25–viii29. doi: 10.1093/annonc/mdx448. PMID: 29232471.

90. Brind'Amour A, Dubé P, Tremblay JF, Soucisse ML, Mack L, Bouchard-Fortier A, et al. Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases. *Curr Oncol.* 2020 Dec; 27(6): e621–e631. doi: 10.3747/co.27.6919.

91. Broderick JE, May M, Schwartz JE, Li M, Mejia A, Nocera L, et al. Patient reported outcomes can improve performance status assessment: a pilot study. *J Patient Rep Outcomes*. 2019 Jul 16; 3(1): 41. doi: 10.1186/s41687-019-0136-z.
92. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest*. 2012 Mar; 30(3): 209–224. doi: 10.3109/07357907.2012.654871.
93. Bruner DW, Pugh SL, Lee WR, Hall WA, Dignam JJ, Low D, et al. Quality of Life in Patients With Low-Risk Prostate Cancer Treated With Hypofractionated vs Conventional Radiotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 May 1; 5(5): 664–670. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6752.
94. Burnett A, Lecompte MA, Trabulsi N, Dubé P, Gervais MK, Trilling B, et al. Peritoneal carcinomatosis index predicts survival in colorectal patients undergoing HIPEC using oxaliplatin: a retrospective single-arm cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019 May 15; 17(1): 83. doi: 10.1186/s12957-019-1618-4.
95. Canbay E, Canbay Torun B, Cosarcan K, Altunal C, Gurbuz B, et al. Surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after response to induction chemotherapy in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr; 12(1): S47–S56. doi: 10.21037/jgo-20-121.
96. Canda AE, Arslan C, Terzi C, Sokmen S, Yavuzsen T, Ozkardesler S, et al. Treatment of intraoperatively detected peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2018 Mar 27; 16(1): 70. doi: 10.1186/s12957-018-1369-7.
97. Cascales-Campos PA, Gómez-Ruiz ÁJ, Gil J, Gil E, González A, Machado-Linde F, et al. Validation of a peritoneal surface disease severity score in stage IIIC-IV ovarian cancer treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol*. 2019; 28: 57–61. doi.org/10.1016/j.suronc.2018.11.005.
98. Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. Minimal macroscopic residual disease (0,1–1 cm). Is it still a surgical goal in advanced ovarian cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 906–911.

99. Castro-Mesta JF, González-Guerrero JF, Barrios-Sánchez P, Villarreal-Cavazos G. Bases and foundations of the treatment of peritoneal carcinomatosis: Review article. *Med. Universitaria*. 2016; 18(71): 98–104. doi: 10.1016/j.rmu.2016.06.001.
100. Chakedis J, Schmidt CR. Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Apr; 27(2): 377–399. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010.
101. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015 Oct; 26(4): 336–342. doi: 10.3802/jgo.2015.26.4.336.
102. Chang SJ, Bristow RE. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015 Apr; 26(2): 155. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.155.
103. Chen W, Hoffmann AD, Liu H, Liu X. Organotropism: new insights into molecular mechanisms of breast cancer metastasis. *NPJ Precision Oncol*. 2018; 2(1): 4. doi: 10.1038/s41698-018-0047-0.
104. Chern JY, Curtin JP. Appropriate Recommendations for Surgical Debulking in Stage IV Ovarian Cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2016 Jan; 17(1): 1. doi: 10.1007/s11864-015-0380-2.
105. Chesnais M, Lecuru F, Mimouni M, Ngo C, Fauconnier A, Huchon C. A pre-operative predictive score to evaluate the feasibility of complete cytoreductive surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *PLoS One*. 2017 Nov 8; 12(11): e0187245. doi: 10.1371/journal.pone.0187245.
106. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Multiple interval debulking surgery in recurrent uterine sarcoma (case report.). *Georgian Med News*. 2021; 11(320): 37–41. PMID: 34897042.
107. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Chetverikova-Ovchynnyk D, Chetverikov M. Laparoscopic cytoreduction and HIPEC treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origins. In: 25th Anniversary and 48th Annual

Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021.) 24 квітня 2021 р.; Сеул. Корея. EP04-30.

108. Chia CS, Seshadri RA, Kepenekian V, Vaudoyer D, Passot G, Glehen O. Survival outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a systematic review. *Pleura Peritoneum*. 2016 Jun 1; 1(2): 67–77. doi: 10.1515/pp-2016-0010.

109. Chia DKA, So JBY. Recent Advances in Intra-peritoneal Chemotherapy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2020 Jun; 20(2): 115–126. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e15. Epub 2020 Apr 10.

110. Chiang SP, Cabrera RM, Segall JE: Tumor cell intravasation. *Am. J. Physiol Cell Physiol*. 2016; 311: C1-C14.

111. Chiofalo B, Bruni S, Certelli C, Sperduti I, Baiocco E, Vizza E. Primary debulking surgery vs. interval debulking surgery for advanced ovarian cancer: review of the literature and meta-analysis. *Minerva Med*. 2019 Aug; 110(4): 330–340. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06078-6.

112. Chiva L, Lapuente F, Castellanos T, Alonso S, Gonzalez-Martin A. What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2015; 23(5): 1666–16673. doi: 10.1245/s10434-015-5051-9.

113. Chow FC, Yip J, Foo DC, Wei R, Choi HK, Ng KK, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal peritoneal metastases – The Hong Kong experience and literature review. *Asian J Surg*. 2021 Jan; 44(1): 221–228. doi: 10.1016/j.asjsur.2020.05.010.

114. Chow R, Chiu N, Bruera E, Krishnan M, Chiu L, Lam H, et al. Inter-rater reliability in performance status assessment among health care professionals: a systematic review. *Ann Palliat Med*. 2016 Apr; 5(2): 83–92. doi: 10.21037/apm.2016.03.02.

115. Christensen B. Karnofsky Performance Status Scale. *Medscape*. 2018. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2172510-overview>.

116. Christou N, Auger C, Battu S, Lalloué F, Jauberteau-Marchan MO, Hervieu C, et al. Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases: Technical

Innovations, Preclinical and Clinical Advances and Future Perspectives. *Biology (Basel)*. 2021 Mar 15; 10(3): 225. doi: 10.3390/biology10030225.

117. Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, et al. 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): 911–919. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.

118. Coco D, Leanza S. Outcome of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Colorectal Cancer. *Maedica (Bucur)*. 2019 Sep; 14(3): 280–286. doi: 10.26574/maedica.2019.14.3.280

119. Committee on Economics. ASA Physical Status Classification System. Last Amended: December 13, 2020. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

120. Cowan RA, Eriksson AGZ, Jaber SM, Zhou Q, Iasonos A, Zivanovic O, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 May; 145(2): 230–235. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.010.

121. de Boer NL, Brandt-Kerkhof ARM, Madsen EVE, Doukas M, Verhoef C, Burger JWA. The Accuracy of the Surgical Peritoneal Cancer Index in Patients with Peritoneal Metastases of Colorectal Cancer. *Dig Surg*. 2021; 38(3): 205–211. doi: 10.1159/000513353.

122. de Boissieu P, Crespel C, Duminil L, de Mestier L. Impact of Depression in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Cytoreductive Surgery. *J Clin Oncol*. 2016 Oct 1; 34(28): 3482. doi: 10.1200/JCO.2016.68.1593.

123. De Simone M, Vaira M, Argenziano M, Berchialla P, Pisacane A, Cinquegrana A, et al. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Oxaliplatin, Cisplatin, and Doxorubicin in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: An Open-Label, Single-Arm, Phase II Clinical Trial. *Biomedicines*. 2020 Apr 30; 8(5): 102. doi: 10.3390/biomedicines8050102.

124. Deo S, Ray M, Bansal B, Bhorawal S, Bhatnagar S, Garg R, et al. Feasibility and outcomes of cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface

malignancies in low- and middle-income countries: a single-center experience of 232 cases. *World J Surg Oncol*. 2021 Jun 5; 19(1): 164. doi: 10.1186/s12957-021-02276-5.

125. Deraco M, Sinukumar S, Salcedo-Hernández RA, Rajendra VJ, Baratti D, Guaglio M, et al. Clinico-pathological outcomes after total parietal peritonectomy, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced serous papillary peritoneal carcinoma submitted to neoadjuvant systemic chemotherapy- largest single institute experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Nov; 45(11): 2103–2108. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.021.

126. Desai JP, Moustarah F. Peritoneal Metastasis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541114>.

127. Désolneux G, Mazière C, Vara J, Brouste V, Fonck M, Béchade D, et al. Cytoreductive surgery of colorectal peritoneal metastases: outcomes after complete cytoreductive surgery and systemic chemotherapy only. *PLoS One*. 2015 Mar 31; 10(3): e0122816. doi: 10.1371/journal.pone.0122816.

128. Devilee RA, Simkens GA, van Oudheusden TR, Rutten HJ, Creemers GJ, Ten Tije AJ, et al. Increased Survival of Patients with Synchronous Colorectal Peritoneal Metastases Receiving Preoperative Chemotherapy Before Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Sep; 23(9): 2841–2848. doi: 10.1245/s10434-016-5214-3.

129. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr; 24(4): 914–922. doi: 10.1245/s10434-016-5686-1.

130. 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.

131. Du Bois A, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive

surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 15_suppl: 6000. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000.

132. Dubinina VG, Osadchy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. *Одеський мед. журн*. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

133. Dujon AM, Capp JP, Brown JS, Pujol P, Gatenby RA, Ujvari B, et al. Is There One Key Step in the Metastatic Cascade? *Cancers (Basel)*. 2021; 13(15): 3693. doi: 10.3390/cancers13153693.

134. Eggink FA, Koopmans CM, Nijman HW. Surgery for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: which patient, when and extent? *Curr Opin Oncol*. 2017 Sep; 29(5): 351–358. doi: 10.1097/CCO.0000000000000387.

135. 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.

136. Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, et al. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29(4). e47. doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e47.

137. Eng OS, Blakely AM, Lafaro KJ, Fournier KF, Fackche NT, Johnston FM, et al. Institutional variation in recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: An opportunity for enhanced recovery pathways. *J Surg Oncol*. 2020 Oct; 122(5): 980–985. doi: 10.1002/jso.26099.

138. Eng OS, Turaga KK. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2019 Apr; 119(5): 613–615. doi: 10.1002/jso.25438.

139. Enomoto LM, Shen P, Levine EA, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal

mesothelioma: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res.* 2019 May 7; 11: 4231–4241. doi: 10.2147/CMAR.S170300.

140. Eveno C, Jouvin I, Pocard M. PIPAC EstoK 01: Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy with cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in gastric peritoneal metastasis: a randomized and multicenter phase II study. *Pleura Peritoneum.* 2018 Jun 21; 3(2): 20180116. doi: 10.1515/pp-2018-0116.

141. Faron M, Macovei R, Goere D, Honore C, Benhaim L, Elias D. Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 114–119.

142. Flanagan M, Solon J, Chang KH, Deady S, Moran B, Cahill R, et al. Peritoneal metastases from extra-abdominal cancer – A population-based study. *Eur J Surg Oncol.* 2018; 44(11): 1811–1817. doi: 10.1016/j.ejso.2018.07.049.

143. Frøysnes IS, Larsen SG, Spasojevic M, Dueland S, Flatmark K. Complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis in Norway: Prognostic factors and oncologic outcome in a national patient cohort. *J Surg Oncol.* 2016 Aug; 114(2): 222–227. doi: 10.1002/jso.24290.

144. Fugazzola P, Ansaloni L, Sartelli M, Catena F, Cicuttin E, Leandro G, et al. Advanced gastric cancer: the value of surgery. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17; 89(8-S): 110-116. doi: 10.23750/abm.v89i8-S.7897.

145. Ghisoni E, Katsaros D, Maggiorotto F, Aglietta M, Vaira M, De Simone M, et al. A predictive score for optimal cytoreduction at interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer: a two-centers experience. *J Ovarian Res.* 2018 May 30; 11(1): 42. doi: 10.1186/s13048-018-0415-y.

146. Girshally R, Demtroder C, Albayrak N, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2016; 14: 253.

147. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal

Chemotherapy for the Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16): 3284–3292.

148. Gómez-Ruiz Á, González-Gil A, Gil J, Navarro-Barrios Á, Alconchel F, Gil E, et al. Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), AGO-score and TIAN model in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer treated by cytoreductive surgery plus HIPEC. *Clin Exp Metastasis*. 2019; 36: 433–439. <https://doi.org/10.1007/s10585-019-09982-1>.

149. Gonzalez L, Steiner, M, Vasquez J, Asencio, J, Alvarez de S, Atahualpa A, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: Upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2013; 39(10): 1109–1115. doi: 10.1016/j.ejso.2013.06.022

150. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016; 7: 45–57.

151. Gourley C, Walker JL, Mackay HJ. Update on intraperitoneal chemotherapy for the treatment of epithelial ovarian cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016; 35: 143–151. https://doi.org/10.14694/edbk_158927.

152. Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H, Lehmann K, Demartines N, Hubner M. Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2017; 104: 669–678

153. Green AE, Sonoda Y. Ovarian Cancer Treatment & Management Medscape. 2019. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/255771-treatment#d19>.

154. Gronau F, Jara M, Feldbrügge L, Wolf V, Oeff A, Rau B. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie beim Magenkarzinom [Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer]. *Chirurg*. 2021 Jun; 92(6): 522–527. German. doi: 10.1007/s00104-021-01371-3.

155. Guan X. Cancer metastases: challenges and opportunities. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015; 5: 402–418.

156. Gueli Alletti S, Bottoni C, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, Costantini B, et al. Minimally invasive interval debulking surgery in ovarian neoplasm (MISSION trial-NCT02324595): a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr; 214(4): 503.e1–503.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.922.

157. Hall M, Savvatis K, Nixon K, Kyrgiou M, Hariharan K, Padwick MO, et al. Maximal-Effort Cytoreductive Surgery for Ovarian Cancer Patients with a High Tumor Burden: Variations in Practice and Impact on Outcome. *Ann Surg Oncol*. 2019 Sep; 26(9): 2943–2951. doi: 10.1245/s10434-019-07516-3.

158. Han Q, Ganesh H, DiSantis DJ. Omental cake. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Oct; 41(10): 2080–2081. doi: 10.1007/s00261-016-0795-7.

159. Hapach LA, Mosier JA, Wang W, Reinhart-King CA. Engineered models to parse apart the metastatic cascade. *NPJ Precis. Onc.* 2019; 3: 20. <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0092-3>.

160. Heaney RM, Shields C, Mulsow J. Outcome following incomplete surgical cytoreduction combined with intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases. *World J Gastrointest Oncol*. 2015 Dec 15; 7(12): 445–454. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.445.

161. Horvath P, Königsrainer A. Surgical treatment of peritoneal metastases from gynecological primary tumors. *Chirurg*. 2018 Sep; 89(9): 678–686. doi: 10.1007/s00104-018-0679-1. PubMed PMID: 29974140.

162. Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? *Surg Oncol*. 2019 Mar; 28: 159–166. doi: 10.1016/j.suronc.2019.01.005.

163. Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? *Surg Oncol*. 2019 Mar; 28: 159–166. doi: 10.1016/j.suronc.2019.01.005.

164. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Repeat cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent diffuse

malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct; 41(10): 1373–1378. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.004.

165. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Traiki TB, Morris DL. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms with Pseudomyxoma Peritonei: Is it Beneficial? *Ann Surg Oncol*. 2017 Jan; 24(1): 176–183. doi: 10.1245/s10434-016-5529-0.

166. Hubert J, Thiboutot E, Dubé P, Cloutier AS, Drolet P, Sideris L. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal mesothelioma: preliminary results and survival analysis. *Surg Oncol*. 2015 Mar; 24(1): 41–46. doi: 10.1016/j.suronc.2014.12.002.

167. Hubner M, Grass F, Teixeira-Farinha H, Pache B, Mathevet P, Demartines N. Pressurized Intraperitoneal aerosol chemotherapy - practical aspects. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43: 1102–1109.

168. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS) Society Recommendations – Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Dec; 46(12): 2292–2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041.

169. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Dec; 46(12): 2311–2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006.

170. Hurwitz EE, Simon M, Vinta SR, Zehm CF, Shabot SM, Minhajuddin A, et al. Adding examples to the ASA-Physical Status classification improves correct assignments to patients. *Anesthesiology*. 2017; 126: 614–622.

171. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 12; 2016(1): CD005340. doi: 10.1002/14651858.

172. 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>.
173. Ji ZH, Peng KW, Yu Y, Li XB, Yonemura Y, Liu Y, et al. 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.
174. Ji ZH, Zhang Y, Li Y. Intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for prevention and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer: a narrative review. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr; 12(Suppl1): S70–S78. doi: 10.21037/jgo-20-262.
175. Jones NL, Chen L, Chatterjee S, Tergas AI, Burke WM, Hou JY, et al. National Trends in Extended Procedures for Ovarian Cancer Debulking Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jan; 28(1): 19–25. doi: 10.1097/IGC.0000000000001132.
176. Karamveri C, Pallas N, Kyziridis D, Hristakis C, Kyriakopoulos V, Kalakonas A, et al. Cytoreductive Surgery in Combination with HIPEC in the Treatment of Peritoneal Sarcomatosis. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Mar; 10(1): 40–45. doi: 10.1007/s13193-018-0782-2.
177. Khan I, Steeg P. Metastasis suppressors: functional pathways. *Laboratory investigation*. 2018; 8: 198–210. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.104>.
178. Kim HS, Bristow RE, Chang SJ. Total parietal peritonectomy with en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol*. 2016 Dec; 143(3): 688–689. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.10.014.
179. Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Translational Med*. 2017; 5(11): 236. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.96>.
180. Kim SI, Kim JW. Role of surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *ESMO Open*. 2021 Jun; 6(3): 100149. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100149.

181. Kirkilevskiy SI, Sulaieva ON, Mashukov AA, Rybin AI, Bilenko OA, Maksimovskiy VE, Raciborskiy DV. Multifactor analysis of the oncoproteins expression dependence in gastric cancer. *Світ медицини та біології*. 2021; 1(75): 79–84. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-79-84.

182. Kirkilevsky SI, Lurín AG, Dubinina VG, Lukyanchuk OV, Mashukov AA, Bilenko AA, Zgura AN, Osadchy DN, Maksimovskiy VE. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification. *J. Education, Health and Sport*. 2017; 7(5); 516–538. <https://doi.org/10.5281/zenodo.801825>.

183. Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Tkachenko OI, Luk`yanchuk OV, Maximovsky VE, Bilenko AA, Merlich SV, Ratsiborsky DV, Boychenko AI. Comparison of survival rates made by the 6-th and 7-th editions of TNM classification in stomach cancer patients. *World science*. 2018; 1(29): 9–16. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3502/Kirkilevsky.pdf?sequence=1>.

184. Kirkilevsky SI, Mashukov AO, Yarema RR, Zgura OM, Maksimovskiy VE, Rybin AI, Bilenko OO, Linkevich VA, Osadchiy DM. Significance of basic clinical tests changing after the HIPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors. *Science Review*. 2018; 9(16): 3–8. doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102018/6191.

185. Klos D, Riško J, Loveček M, Skalický P, Svobodová I, Krejčí D, et al. Trends in peritoneal surface malignancies: evidence from a Czech nationwide population-based study. *World J Surg Oncol*. 2019; 17: 182. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1731-4>.

186. Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis. *Gastric Cancer*. 2017 Mar; 20(Suppl 1): 111–121. doi: 10.1007/s10120-016-0662-9.

187. Kolesnik O, Kadzhoian A, Kabakov A, Kuzmenko V. Delays in cycles and reduction of chemotherapy dose reduce the effectiveness of treatment in patients with ovarian cancer. *Pract Oncol*. 2021; 2(1): 2–7. <https://doi.org/10.22141/oncology.2.1.2019.165445>

188. Konstantinidis IT, Levine EA, Chouliaras K, Russell G, Shen P, Votanopoulos KI. Interval between cytoreductions as a marker of tumor biology in selecting patients for repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2017 Nov; 116(6): 741–745. doi: 10.1002/jso.24703.
189. Koo YJ, Lim KT. Toxicity of intraperitoneal chemotherapy and risk factors for severe toxicity in optimally debulked ovarian cancer patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Jun; 54(3): 275–279. doi: 10.1016/j.tjog.2013.12.010.
190. Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Jan 15; 2(1): 12–18. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.12.
191. Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, Lurvink RJ, Govaerts K. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan; 47(1): 36–59. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.011.
192. Kyriazanos I, Papageorgiou D, Zoulamoglou M, Maroungkas M, Stamos N, Ivros N, et al. Total extraperitoneal access for parietal peritonectomy for peritoneal surface malignancy: The 'cocoon' technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Aug; 251: 258–262. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.058.
193. Laios A, Gryparis A, DeJong D, Hutson R, Theophilou G, Leach C. Predicting complete cytoreduction for advanced ovarian cancer patients using nearest-neighbor models. *J Ovarian Res*. 2020 Sep 29; 13(1): 117. doi: 10.1186/s13048-020-00700-0.
194. Lam JY, McConnell YJ, Rivard JD, Temple WJ, Mack LA. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy + early postoperative intraperitoneal chemotherapy versus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy alone: assessment of survival outcomes for colorectal and high-grade appendiceal peritoneal carcinomatosis. *Am J Surg*. 2015 Sep; 210(3): 424–430. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.008.
195. Larbre V, Alyami M, Mercier F, Vantard N, Bonnefoy I, Opsomer MA, et al. No renal toxicity after repeated treatment with pressurized intraperitoneal

aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with unresectable peritoneal metastasis. *Anticancer Res.* 2018; 38: 6869–6875.

196. Lee J, Curtin JP, Muggia FM, Pothuri B, Boyd LR, Blank SV. Timing is everything: intraperitoneal chemotherapy after primary or interval debulking surgery for advanced ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018 Jul; 82(1): 55–63. doi: 10.1007/s00280-018-3591-y.

197. Leimkühler M, Hemmer PHJ, Reyners AKL, de Groot DJA, van Ginkel RJ, Been LB, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: a feasibility and safety study. *World J Surg Oncol.* 2019 Jan 11; 17(1): 14. doi: 10.1186/s12957-018-1554-8.

198. Leiting JL, Day CN, Harmsen WS, Cloyd JM, Abdel-Misih S, Fournier K, et al. The impact of HIPEC vs. EPIC for the treatment of mucinous appendiceal carcinoma: a study from the US HIPEC collaborative. *Int J Hyperthermia.* 2020; 37(1): 1182–1188. doi: 10.1080/02656736.2020.1819571.

199. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma. *Int J Hyperthermia.* 2017 Aug; 33(5): 582–592. doi: 10.1080/02656736.2017.1291999.

200. Leung V, Huo YR, Liauw W and Morris DL. Oxaliplatin versus Mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 144–149.

201. Liakou CG, Akrivos N, Kumar B, Duncan TJ, Turnbull HL, Nieto JJ, et al. Cholecystectomy as Part of Cytoreductive Surgery for Advanced Ovarian Cancer: Perioperative Outcomes. *Anticancer Res.* 2020 Apr; 40(4): 2331–2336. doi: 10.21873/anticancer.14200.

202. Lim MC, Chang SJ, Yoo HJ. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 5520.

203. Liu EL, Mi RR, Wang DH, Wang LQ, Zhang YM, Chen WM. Application of combined intraperitoneal and intravenous neoadjuvant chemotherapy in senile patients with advanced ovarian cancer and massive ascites. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017; 38(2): 209–213.
204. Liu Z, Beach JA, Agadjanian H, Jia D, Aspuria P-J, Karlan BY, et al. Suboptimal Cytoreduction in Ovarian Carcinoma Is Associated With Molecular Pathways Characteristic of Increased Stromal Activation. *Obstetrical & Gynecol Survey*. 2016; 71(5), 285–286. doi: 10.1097/ogx.0000000000000320.
205. Lluca A, Serra A, Rivadulla I, Gomez L, Escrig J. Prediction of suboptimal cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer based on preoperative and intraoperative determination of the peritoneal carcinomatosis index. *World J Surg Oncol*. 2018; 16(1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12957-018-1339-0>.
206. Low CA, Bovbjerg DH, Ahrendt S, Alhelo S, Choudry H, Holtzman M, et al. Depressive symptoms in patients scheduled for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: prospective associations with morbidity and mortality. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11): 1217–1222. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9683.
207. Lu PW, Fields AC, Shabat G, Bleday R, Goldberg JE, Irani J, et al. Cytoreductive Surgery and HIPEC in an Enhanced Recovery After Surgery Program: A Feasibility Study. *J Surg Res*. 2020 Mar; 247: 59–65. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.042.
208. Macrì A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019 Oct; 19(10): 879–888. doi: 10.1080/14737140.2019.1671189.
209. Maillet M, Glehen O, Lambert J, Goere D, Pocard M, Msika S, et al. Early postoperative chemotherapy after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated peritoneal carcinomatosis of colon cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 863–869.
210. Malladi S, Macalinao DG, Jin X, He L, Basnet H, Zou Y, et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT. *Cell* 2016; 165: 45–60.

211. Manzanedo I, Pereira F, Pérez-Viejo E, Serrano Á, Hernández-García M, Martínez-Torres B, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Minerva Ginecol.* 2017 Apr; 69(2): 119–127. doi: 10.23736/S0026-4784.16.03959-9.

212. Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, Pérez-Viejo E, Serrano Á, Gutiérrez Calvo A, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). *Ann Surg Oncol.* 2019 Aug; 26(8): 2615–2621. doi: 10.1245/s10434-019-07450-4.

213. Manzanedo I, Pereira F, Serrano Á, Pérez-Viejo E. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin. *J Gastrointest Oncol.* 2021 Apr; 12(Suppl 1): S20–S29. doi: 10.21037/jgo-20-232.

214. Margul D, Coleman RL, Herzog TJ. The current status of secondary cytoreduction in ovarian cancer: a systematic review. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2020 Jun; 18(6): 332–343.

215. Marques de Sousa S, Pereira F, Duarte M, Marques M, Vázquez D, Marques C. Malignant Peritoneal Mesothelioma as a Rare Cause of Dyspeptic Complaints and Ascites: A Diagnostic Challenge. *J Gastroenterol.* 2020; 27: 197–202. doi: 10.1159/000503075.

216. Mashukov AO, Maksimovsky VE, Yarema RR, Tkachenko OI. The role of HIPEC in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach. В: Науково-практична конференція молодих вчених. Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією. 4–5 лютого 2019 р.; Київ, с. 78.

217. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status – historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* 2019; 74: 373–379.

218. McMullen JRW, Selleck M, Wall NR, Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget.* 2017 Jun 27; 8(26): 43481–43490. doi: 10.18632/oncotarget.16480.

219. Mehta SS, Bhatt A, Glehen O. Cytoreductive Surgery and Peritonectomy Procedures. *Indian J Surg Oncol.* 2016 Jun; 7(2): 139–151. doi: 10.1007/s13193-016-0505-5.

220. Melnitchouk N, Shabat G, Lu P, Lyu H, Scully R, Leung K, et al. Colorectal Cancer in Ukraine: Regional Disparities and National Trends in Incidence, Management, and Mortality. *J Global Oncol.* 2018; 4: 1–8. doi: 10.1200/JGO.18.00145.PMID: 30354936.

221. Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid L., Brown J., Mori KM, Lopez KL, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 80: 405–410.

222. Michor F, Beal K. Improving Cancer Treatment via Mathematical Modeling: Surmounting the Challenges Is Worth the Effort. *Cell.* 2015 Nov 19; 163(5): 1059–1063. doi: 10.1016/j.cell.2015.11.002.

223. Mielko J, Rawicz-Pruszyński K, Skórzewska M, Ciseł B, Piśula A, Kwietniewska M, et al. Conversion Surgery with HIPEC for Peritoneal Oligometastatic Gastric Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Nov 2; 11(11): 1715. doi: 10.3390/cancers11111715.

224. Mitra AK. Ovarian Cancer Metastasis: A Unique Mechanism of Dissemination. *Tumor Metastasis.* Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/51874>.

225. Mogal H, Chouliaras K, Levine EA, Shen P, Votanopoulos KI. Repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes. *J Gastrointest Oncol.* 2016 Feb; 7(1): 129–142. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.131.

226. Moldovan B, Moldovan D, Capilna A. The St Constantin Hospital's initial experience with CRS-HIPEC. *J Translat Med Res.* 2015; 20(4): 246–252.

227. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaiani N, Poletti E, Ansaloni L. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol*. 2014; 2014: 912418. doi: 10.1155/2014/912418.

228. Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, Ceresoli M, Tomasoni M, Rubicondo C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience. *J Gastrointest Oncol*. 2018. Apr; 9(2): 241–253. doi: 10.21037/jgo.2017.12.04.

229. Muallem MZ, Almuheimid J, Richter R, Braicu EI, Osman S, Sehouli J. Diaphragmatic Surgery in Advanced Ovarian, Tubal and Peritoneal Cancer. A 7-Year Retrospective Analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Anticancer Res*. 2016 Sep; 36(9): 4707–4713. doi: 10.21873/anticancer.11025.

230. Mura G, Verdelli B. The features of peritoneal metastases from gastric cancer. *J Cancer Metastasis and Treatment*, 2016; 2: 365–374. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2016.19>.

231. Murono K, Kawai K, Hata K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, et al. Regimens of Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2018 Jan; 38(1): 15–22. doi: 10.21873/anticancer.

232. Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sekiya R, et al. Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas. *Mol Clin Oncol*. 2018 Mar; 8(3): 499–503. doi: 10.3892/mco.2018.1560.

233. Nan X, Wang J, Liu HN, Wong STC, Zhao H. Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Organotropism Metastasis and Tumor Immune Escape. *J Clin Med*. 2019; 8(5): 747. doi: 10.3390/jcm8050747.

234. Narasimhan V, Pham T, Warriar S, Craig Lynch A, Michael M, Tie J, et al. Outcomes from cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal epithelial neoplasms. *ANZ J Surg*. 2019 Sep; 89(9): 1035–1040. doi: 10.1111/ans.14985.

235. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: ovarian cancer (version 2.2018). 2019 Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

236. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colon cancer (version 3.2021). 2021 Available from : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

237. 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.

238. Nazarov Y, Kopetskyi V, Shudrak Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of stage III–IV primary ovarian cancer. *Practical Oncology*. 2021; 3(2): 18–25. <https://doi.org/10.22141/2663-3272.3.2.2020.215660>

239. Neeman E, Gresham G, Ovasapians N, Hendifar A, Tuli R, Figlin R, et al. Comparing Physician and Nurse Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) Ratings as Predictors of Clinical Outcomes in Patients with Cancer. *Oncologist*. 2019 Dec; 24(12): e1460–e1466. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0882.

240. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Feb; 7(1): 18–28. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.106.

241. Ng JL, Ong WS, Chia CS, Tan GH, Soo KC, Teo MC. Prognostic Relevance of the Peritoneal Surface Disease Severity Score Compared to the Peritoneal Cancer Index for Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Int J Surg Oncol*. 2016; 2016: 2495131. doi: 10.1155/2016/2495131.

242. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: an international survey study.

Eur J Surg Oncol : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018; 44: 991–996.

243. Nowacki M, Zegarski W. The scientific report from the first pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) procedures performed in the eastern part of Central Europe. *J Int Med Res.* 2018; 46: 3748–3758.

244. Nwabo Kamdje AH, Takam Kamga P, Tagne Simo R, Vecchio L, Seke Etet PF, Muller JM, et al. Developmental pathways associated with cancer metastasis: Notch, Wnt, and Hedgehog. *Cancer Biology & Medicine.* 2017; 14(2): 109–120. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.

245. Oei AL, Vriend LEM, Krawczyk PM, Horsman MR, Franken NAP, Crezee J. Targeting therapy-resistant cancer stem cells by hyperthermia. *Int J Hyperthermia.* 2017 Jun; 33(4): 419–427. doi: 10.1080/02656736.2017.1279757.

246. Oh S, Paik H, Park SJ, Lee EJ, Kim HS. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for recurrent ovarian, fallopian or primary peritoneal cancer with peritoneal carcinomatosis: a narrative review. *Gland Surg.* 2021 Mar; 10(3): 1244–1251. doi: 10.21037/gs-2019-ursoc-12.

247. Özbudak İH, Özbudak Ö, Arslan G, Erdoğan A, Özbılım G. Metachronous malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Turk Patoloji Derg.* 2013; 29(1): 83–86. doi: 10.5146/tjpath.2013.01156.

248. Pachmayr E, Treese C, Stein U. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis – Molecular Biology. *Visceral Med.* 2017; 33(1): 11–20. doi: 10.1159/000454696.

249. Panje C, Glatzer M, Sirén S, Plasswilm L, Putora PM. Treatment Options in Oncology. *JCO Clin Cancer Informatics.* 2018; 2: 1–10.

250. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2016 Jan; 42: 56–72. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.11.007.

251. Pinto A, Hobeika C, Philis A, Kirzin S, Carrère N, Ghouti L. Synchronous liver metastases and peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer:

different strategies for curative treatment? *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Jun; 404(4): 477–488. doi: 10.1007/s00423-019-01787-w.

252. Polom K, Roviello G, Generali D, Marano L, Petrioli R, Marsili S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016; 32(3): 298–310. doi: 10.3109/02656736.2016.1149233.

253. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, et al. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol.* 2019; 2019: 7407190. doi: 10.1155/2019/7407190.

254. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb; 22(2): 256–266. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30599-4.

255. Quere P, Facy O, Manfredi S, Jooste V, Faivre J, Lepage C, et al. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum.* 2015; 58(8): 743–752. doi: 10.1097/dcr.0000000000000412.

256. Rajan S, Akhtar N, Sharma S, Gupta S, Kumar V. Predicting Complete Cytoreduction in Ovarian Cancer Patients by RECIST 1.1 Criteria Following Neoadjuvant Chemotherapy. *Indian J Gynecol Oncolog* 2021; 19(81). <https://doi.org/10.1007/s40944-021-00575-z>.

257. Rankin NM, Lai M, Miller D, Beale P, Spigelman A, Prest G, et al. Cancer multidisciplinary team meetings in practice: Results from a multi-institutional quantitative survey and implications for policy change. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018 Feb; 14(1): 74–83. doi: 10.1111/ajco.12765.

258. Raspagliesi F, Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Chiappa V, Borghi C, et al. Implementation of Extensive Cytoreduction Resulted in Improved Survival Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Advanced-Stage Ovarian, Tubal, and

Peritoneal Cancers. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct; 24(11): 3396–3405. doi: 10.1245/s10434-017-6030-0.

259. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017 Feb; 14(1): 9–32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.

260. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Oct; 29(8): 1327–1331. doi: 10.1136/ijgc-2019-000682.

261. Robella M, Vaira M, Borsano A, De Simone M, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin, cisplatin and doxorubicin in patients with peritoneal carcinomatosis: Preliminary analysis of an open-label, single-arm, phase II clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 44(10): 5–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.022>.

262. Robinson TE, Janssen A, Harnett P, Museth KE, Provan PJ, Hills DJ, et al. Embedding continuous quality improvement processes in multidisciplinary teams in cancer care: exploring the boundaries between quality and implementation science. *Aust Health Rev*. 2017 Jul; 41(3): 291–296. doi: 10.1071/AH16052. PMID: 27372543.

263. Roopa R, Shankargouda P, Sanketh Ds, Amrutha N. Metastatic Tumors of the Oral Cavity. *J Contemporary Dental Practice*. 2014; 15: 263–271. 10.5005/jp-journals-10024-1526.

264. Rovers KP, Bakkers C, Simkens GAAM, Burger JWA, Nienhuijs SW, Creemers GM, et al; Dutch Peritoneal Oncology Group (DPOG); Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer*. 2019 Apr 25; 19(1): 390. doi: 10.1186/s12885-019-5545-0.

265. Rybin AI, Maksymovskyj VY, Pyrogov VV, Demidchik RYa, Varabina AO. Comparative study of quality of life, adverse effects after cytoreduction and

HIPEC in stage IIIA–IIIC ovarian cancer. *J. Education Health Sport*. 2018; 8(10): 412–417. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2456541>.

266. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am. J. Pathol*. 1931; 5(7): 423–444.

267. Sánchez-Hidalgo JM, Rodríguez-Ortiz L, Arjona-Sánchez Á, Rufián-Peña S, Casado-Adam Á, Cosano-Álvarez A, et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol*. 2019 Jul 21; 25(27): 3484–3502. doi: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.

268. Sardi A, Muñoz-Zuluaga CA, Sittig M, Diaz-Montes T. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in seven patients with peritoneal sarcomatosis from uterine sarcoma. *Clin Case Rep*. 2018 May 2; 6(6): 1142–1152. doi: 10.1002/ccr3.1491.

269. Sardi A, Sipok A, Baratti D, Deraco M, Sugarbaker P, Salti G, et al. Multi-institutional study of peritoneal sarcomatosis from uterine sarcoma treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov; 43(11): 2170–2177. doi: 10.1016/j.ejso.2017.08.011.

270. Selby P, Popescu R, Lawler M, Butcher H, Costa A. The Value and Future Developments of Multidisciplinary Team Cancer Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019 Jan; 39: 332–340. doi: 10.1200/EDBK_236857.

271. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, Eveno C, Gagnière J, Pache B, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is safe and effective: A multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(12): 2386–2391. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.05.007>.

272. Sharma A, Özayral S, Caserto JS, Ten Cate R, Anders NM, Barnett JD, et al. Increased uptake of doxorubicin by cells undergoing heat stress does not explain its synergistic cytotoxicity with hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. 2019; 36(1): 712–720. doi: 10.1080/02656736.2019.1631494.

273. Siddharthan R, Dewey E, Billingsley K, Gilbert E, Tsikitis VL. Feasibility and benefits of an enhanced recovery after surgery protocol for patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy: A single

institution experience. *Am J Surg.* 2020 Jun; 219(6): 1073–1075. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.06.019. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31253353.

274. Sira OV, Kirkilevsky SI, Tkachenko OI, Dubinina VG, Mashukov AA, Bilenko AA, Merlich SV, Maksimovsky VE, Zgura AN, Ratsiborsky DV, Shilin IV, Sirbu VN, Boychenko AI. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment. *World science.* 2018; 1(29): 87–91. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3496/Tkachenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

275. Smith ME, Nathan H. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Safety Is Only Half of the Story. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(1): e186839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6839.

276. Solanki SL, Mukherjee S, Agarwal V, Thota RS, Balakrishnan K, Shah SB, et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth.* 2019 Dec; 63(12): 972–987. doi: 10.4103/ija.IJA_765_19.

277. Solon JG, O'Neill M, Chang KH, Deady S, Cahill R, Moran B, et al. An 18 year population-based study on site of origin and outcome of patients with peritoneal malignancy in Ireland. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(10): 1924–1931. doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.010.

278. Somashekhar SP, Ashwin KR, Rauthan A, Rohit KC. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy vs. intravenous chemotherapy for unresectable peritoneal metastases secondary to platinum resistant ovarian cancer - study protocol for a randomized control trial. *Pleura Peritoneum.* 2019 Mar 26; 4(1): 20180111. doi: 10.1515/pp-2018-0111.

279. Somashekhar SP, Ashwin KR, Rauthan CA, Rohit KC. Randomized control trial comparing quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) and intravenous chemotherapy. *Pleura Peritoneum.* 2018 Sep 26; 3(3): 20180110. doi: 10.1515/pp-2018-0110.

280. Song T, Wan Q, Yu W, Li J, Lu S, Xie C, et al. Pretreatment nutritional risk scores and performance status are prognostic factors in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2017 Oct 19; 8(58): 98974–98984. doi: 10.18632/oncotarget.21940.

281. Soucisse ML, Liauw W, Hicks G, Morris DL. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for lower gastrointestinal neoplasms with peritoneal metastasis: a systematic review and critical analysis. *Pleura Peritoneum*. 2019 Oct 4; 4(3): 20190007. doi: 10.1515/pp-2019-0007.

282. Spiliotis J, Kopanakis N, Prodromidou A, Raptis A, Farmakis D, Efstathiou E. Peritoneal sarcomatosis: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Innov*. 2021 Jun; 28(3): 394–395. doi: 10.1177/1553350620958259.

283. Stairmand J, Signal L, Sarfati D, Jackson C, Batten L, Holdaway M, et al. Consideration of comorbidity in treatment decision making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015 Jul; 26(7): 1325–1332. doi: 10.1093/annonc/mdv025.

284. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018 Sep; 55(9): 330–379. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004.

285. Struller F, Horvath P, Solass W, Weinreich FJ, Strumberg D, Kokkalis MK, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 May 13; 11: 1758835919846402. doi: 10.1177/1758835919846402.

286. Sugarbaker PH, Chang D. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jul; 43(7): 1228–1235. doi: 10.1016/j.ejso.2017.01.009.

287. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Single institution best recommendation is HIPEC with cisplatin and docetaxel. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr; 12(Suppl 1): S79. doi: 10.21037/jgo-2020-13.

288. Sugarbaker PH. Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases: a Comprehensive Review. *Indian J Surg Oncol*. 2019 Mar; 10(1): 3–23. doi: 10.1007/s13193-018-0856-1.

289. Sugarbaker PH. Update on the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Oct; 7(5): 599–608. doi: 10.21037/tlcr.2018.08.03.

290. Sushkov OI, Achkasov SI. Peritoneal colorectal carcinomatosis. Approaches to treatment (review). *Coloproctology*. 2016; 4(58): 69–79.

291. Svintsitskiy VS, Tsip NP, Nespryadko SV, Kopetskyi VI, Yegorov MY, Movchan OM, et al. Lymph nodes dissection in advanced ovarian cancer. *Reproductive Endocrinology*. 2020; 55: 90–93. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.90-93>

292. Sznurkowski JJ. En bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer preceded by central ligation of vessels supplying the tumor bed: a description of surgical technique and a feasibility study. *World J Surg Oncol*. 2016 Apr 29; 14: 133. doi: 10.1186/s12957-016-0894-5.

293. Taylor C, Harris J, Stenner K, Sevdalis N, Green SAJ. A multi-method evaluation of the implementation of a cancer teamwork assessment and feedback improvement programme (MDT-FIT) across a large integrated cancer system. *Cancer Med*. 2021 Feb; 10(4): 1240–1252. doi: 10.1002/cam4.3719.

294. 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 Reports in Oncology*. 2019; 12(2): 523–528. doi: 10.1159/000501717.

295. Tkachenko O, Chetverikov S, Bodar O, Maksymovskiy V, Atanasov A, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Incidentally diagnosed malignant peritoneal mesothelioma: a case report. In: Scientific Collection «InterConf», (48): with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference. Challenges in Science of Nowadays. 4–5 квітня 2021; Вашингтон, 752–755. Режим доступу: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/10990>.

296. Tkachenko O, Maksymovskiy V, Pyrogov V. Improvement of anastomosis perfusion in alimentary surgery. In: Abstracts of III International scientific and practical conference. Modern science: problems and innovations; June 1–3, 2020; Stockholm, p. 63–66.

297. Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskiy VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2021; 25(2): 133–139. doi: 10.5114/wo.2021.107441.

298. Ung KA, Campbell BA, Duplan D, Ball D, David S. Impact of the lung oncology multidisciplinary team meetings on the management of patients with cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016 Jun; 12(2): e298–304. doi: 10.1111/ajco.12192.

299. Urabe F, Patil K, Ramm GA, Ochiya T, Soekmadji C. Extracellular vesicles in the development of organ-specific metastasis. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2021; 10(9): e12125. doi: 10.1002/jev2.12125.

300. van Baal JOAM, van Noorden CJF, Nieuwland R, Van de Vijver KK, Sturk A, van Driel WJ, et al. Development of Peritoneal Carcinomatosis in Epithelial Ovarian Cancer: A Review. *J Histochem Cytochem*. 2018; 66(2): 67–83. doi: 10.1369/0022155417742897

301. van der Kaaij, Braam B, Boot H, Los H, Cats M, Grootscholten A, et al. Treatment of Peritoneal Dissemination in Stomach Cancer Patients With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Rationale and Design of the PERISCOPE Study. *JMIR Research Protocols*. 2017; 6: e136. doi: 10.2196/resprot.7790.

302. Van der Speeten K, Lemoine L, Sugarbaker P. Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice. *Pleura Peritoneum*. 2017 Jun 1; 2(2): 63–72. doi: 10.1515/pp-2017-0003. Epub 2017 Apr 7. PMID: 30911634; PMCID: PMC6405035.

303. Van Driel WJ, Koole SK, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RMK, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018; 3: 230–240.
304. Vergote I, Harter P, Chiva L. Is There a Role for Intraperitoneal Chemotherapy, Including HIPEC, in the Management of Ovarian Cancer? *J Clin Oncol*. 2019; 37(27): 2420–2423.
305. Verwaal VJ, Rau B, Jamali F, Gilly FN, de Hingh I, Takala H, et al. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options. *Int J Hyperthermia*. 2017 Aug; 33(5): 528–533.
306. Walker JL, Brady MF, DiSilvestro PA, Fujiwara K. A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016; 141(1): 208. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.04.535.
307. Wang L, Cai J, Qin QY. Treatment for peritoneal metastasis of colorectal cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2018 Aug 1; 56(8): 569–572. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.08.003.
308. Wang Z, Chen Jq, Liu JI, Tian L. Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer: an update. *World J Surg Oncol*. 2019; 17: 215.
309. Wang, Yizi et al. Effects of Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) versus cytoreductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018; 45(3): 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.10.528>.
310. Webb C, Day R, Velazco CS, Pockaj BA, Gray RJ, StuckyCC, et al. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program is Associated with Improved Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020; 27(1): 303–312. doi: 10.1245/s10434-019-07900-z.
311. West H, Jin JO. Performance Status in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2015; 1(7): 998. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3113.
312. Wihl J, Rosell L, Frederiksen K, Kinhult S, Lindell G, Nilbert M. Contributions to Multidisciplinary Team Meetings in Cancer Care: Predictors of

Complete Case Information and Comprehensive Case Discussions. *J Multidiscip Healthc.* 2021 Sep 4; 14: 2445–2452. doi: 10.2147/JMDH.S309162.

313. Yang SJ, Huang CH, Wang CH, Shieh MJ, Chen KC. The Synergistic Effect of Hyperthermia and Chemotherapy in Magnetite Nanomedicine-Based Lung Cancer Treatment. *Int J Nanomedicine.* 2020 Dec 18; 15: 10331–10347. doi: 10.2147/IJN.S281029.

314. Yarema R, Fetsych T, Volodko N, Ohorchak M, Petronchak O, Huley R. Evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: Two pathogenetic types based study. *J Surg Oncol.* 2018; 117 (8): 1806–1812. <https://doi.org/10.1002/jso.25087>.

315. Yarema R, Fetsych T, Volodko N, Ohorchak M, Glehen O. Complete cytoreduction for ovarian cancer: Is it enough for long-term survival? *J Surg Oncol.* 2018 Sep; 118(3): 593–594. <https://doi.org/10.1002/jso.25141>

316. Yarema R, Fetsych T, Volodko N, Ohorchak M, Petronchak O, Mylyan YU, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) in combined treatment of ovarian cancer: time for the beginning of personalized therapy? *Curr Iss Pharmacy and Medical Sciences.* 2019; 32(3): 154–159. <https://doi.org/10.2478/cipms-2019-0028>.

317. Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzewska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Medicine.* 2019; 8(6): 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204.

318. Yarema R, Ohorchak M, Hyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, et al. Gastric cancer with peritoneal metastases: Efficiency of standard treatment methods. *World Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2020; 12(5): 569–581. doi: 10.4251/wjgo.v12.i5.569.

319. Yu P, Ye Z, Dai G, Zhang Y, Huang L, Du Y, et al. Neoadjuvant systemic and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2020 Nov 16; 20(1): 1108. doi: 10.1186/s12885-020-07601-x.

320. Yun W, Bae J. Primary peritoneal serous carcinoma, an extremely rare malignancy: A case report and review of the literature. *Oncol Letters*. 2016; 11(6): 4063–4065. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4525>.

321. Zakharenko AA, Zaitcev DA, Belyaev MA, Trushin AA, Ten OA, Natkha AS, et al. Modern strategy in treatment of peritoneal carcinomatosis. *The Scientific Notes of IPP-SPSMU*. 2017; 24(4): 7–12. doi: 10.24884/1607-4181-2017-24-4-7-12.

322. Zam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology Healthcare Professionals. *Case Rep Oncol*. 2019 Sep 25; 12(3): 728–736. doi: 10.1159/000503095.

323. Zambrano-Vera K, Sardi A, Lopez-Ramirez F, Sittig M, Munoz-Zuluaga C, Nieroda C, et al. Outcomes for Elderly Ovarian Cancer Patients Treated with Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2021 Aug; 28(8): 4655–4666. doi: 10.1245/s10434-020-09415-4.

324. Zaporozhan VM, Tkachenko OI, Maksymovskiy VY, Mashukov AO, Pyrogov VV. Optimal surgical treatment of locally advanced gynecological malignancies. *World science*. 2018; 1(29): 20–23. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4898/Mashukov.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

325. Zhai C, Cai Y, Lou F, Liu Z, Xie J, Zhou X, et al. Multiple Primary Malignant Tumors - A Clinical Analysis of 15,321 Patients with Malignancies at a

Single Center in China. *J Cancer*. 2018; 9(16), 2795–2801. <https://doi.org/10.7150/jca.25482>.

326. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2019 Apr 17; 12(1): 33. doi: 10.1186/s13048-019-0509-1.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПУБЛІКАЦІЙ АВТОРА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Статті, опубліковані в наукометричних базах Scopus або WoS

1. Yarema R, Mielko J, Fetsych T, Ohorchak M, Skorzevska M, Rawicz-Pruszyński K, Mashukov A, Maksimovsky V, Jastrzębski T, Polkowski W, Gyrya P, Kovalchuk Y, Safiyan V, Karelin I, Kopetskiy V, Kolesnik O, Kondratskiy Y, Paskonis M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study. *Cancer Medicine*. 2019; 8(6): 2877–2885. doi: 10.1002/cam4.2204. *(Здобувачем зібрано та проаналізовано клінічні матеріали, отримані на базі Університетської клініки, участь в узагальненні отриманих наукових результатів дослідження.)*
2. Кіркiлевський СІ, Сулаєва ОМ, Лук'янчук ОВ, Лурiн АГ, Машуков АО, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Максимовський ВС, Рациборський ДВ, Сирбу ВМ. Імуноскор і використання можливостей персоніфікації хіміотерапевтичного лікування у хворих на рак шлунка. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020; 28(3): 199–207. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2020.199-207>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих на рак шлунка та аналізі отриманих клінічних даних.)*
3. Chetverikov S, Maksymovskyi V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Multiple interval debulking surgery in recurrent uterine sarcoma (case report.) *Georgian Medical News*. 2021; 11(320): 37–41. PMID: 34897042. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворої, зборі клінічних результатів та написанні статті.)*
4. Tkachenko OI, Chetverikov SH, Bondar OV, Maksymovskyi VY, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk VV. Implementation of the enhanced recovery after surgery protocol for patients with peritoneal carcinomatosis

undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2021; 25(2): 133–139. doi: 10.5114/wo.2021.107441. *(Здобувачем проаналізовано результати дослідження.)*

5. Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV, Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2021; 25(4): 270–278. doi: 10.5114/wo.2021.112038. *(Здобувачем зібрано клінічні матеріали дослідження та підготовлено статтю до друку.)*

6. Kirkilevskiy SI, Sulaieva ON, Mashukov AA, Rybin AI, Bilenko OA, Maksimovskiy VE, Raciborskiy DV. Multifactor analysis of the oncoproteins expression dependence in gastric cancer. Світ медицини та біології. 2021; 1(75): 79–84. Doi: 10.26724/2079-8334-2021-1-75-79-84. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Статті, опубліковані в наукових фахових виданнях України

7. Dubinina VG, Osadchy DM, Maksymovskyy VE. Our experience of colorectal cancer laparoscopic treatment. Одеський медичний журнал. 2012; 5(133): 50–52. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/2006/DubininaArt.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та його аналіз.)*

8. Добровольский НА, Орел НА, Лурия АГ, Згура АН, Биленко АА, Машуков АА, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка. Клиническая онкология. 2013; 4(12): 25–32. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/10375/izuchenie-vliyaniya-rasshirennnyh-limfodissekcij-na-vyzhivaemost-bolnyh-rakom-zheludka>. *(Здобувачем виконана частина оперативних втручань та проведений аналіз їх результатів.)*

9. Пыхтеева ЕД, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕГ, Большой ДВ. Токсикокинетика и токсикодинамика платины при проведении процедуры НИРЕС с использованием цисплатина при перитонеальном канцероматозе. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2016. 4(46): 113–120. <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/140025/14-Pihteeva.pdf?sequence=1>. *(Здобувачем проведено оперативні втручання, під час яких було зібрано клінічний матеріал та здійснено узагальнення результатів роботи.)*
10. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Лурин АГ, Машуков АА, Захарцева ЛМ, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Мерлич СВ, Шилин ИВ, Ли СН. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд клинического онколога. Клиническая онкология. 2016; 3(23): 11–19. <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/16813/molekulyarno-geneticheskie-osobennosti-raka-zheludka-vzglyad-klinicheskogo-onkologa>. *(Здобувачем проаналізовано клінічний матеріал дослідження та виконано узагальнення результатів.)*
11. Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Дубинина ВГ, Лурин АГ, Биленко ЕД, Четвериков СГ, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Бойченко АИ. Опыт выполнения паллиативных, комбинированных и расширенных операций в неотложной хирургии рака желудка. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2016; 3: 44–52. doi: 10.11603/2414-4533.2016.3.6793. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*
12. Четверіков СГ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Лисенко ВВ. Оптимізація хірургічного лікування місцево розповсюджених гінекологічних пухлин малого таза. Одеський медичний журнал. 2017; 5(163.) 35–39. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2651?locale-attribute=en>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*
13. Серая ОВ, Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Ткаченко АИ, Машуков АА, Бошкова ВВ, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Использование регрессионного анализа для

прогнозирования выживаемости больных раком желудка. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 30–35. <https://www.onmedu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3518?locale-attribute=en>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та зборі наукової інформації.)*

14. Киркилевский СИ, Лурин АГ, Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Шилин ИВ, Осадчий ДН. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе. Украинский журнал хирургии. 2017; 2(33): 28–36. <https://doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107647>. *(Здобувачем виконано аналіз результатів дослідження.)*

15. Кіркiлевський СІ, Дубініна ВГ, Лук'янчук ОВ, Машуков АО, Лурін АГ, Біленко ОА, Згура ОМ, Максимовський ВС, Мерліч СВ, Раціборський ДВ, Шілін ІВ. Індивідуалізація хірургічного лікування хворих на рак шлунка. Клінічна хірургія. 2017; 12: 20–23. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2017.12.20>. *(Здобувач брав участь у підготовці статті до друку.)*

16. Ткаченко ОІ, Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВС. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на рак яєчника з тазовим канцероматозом. Клиническая онкология. 2018; 8(31): 212–215. <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2018/10/694.pdf>. *(Здобувачем виконано узагальнення результатів дослідження.)*

17. Киркилевский АИ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Рациборский ДВ, Максимовский ВЕ, Рыбин АИ, Бошкова ВВ. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа. Медицина сьогодні і завтра. 2018; 1(78): 72–82. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Msiz_2018_1_13. *(Здобувачем організовано та проведено клінічну частину дослідження.)*

18. Ткаченко ОІ, Максимовський ВС, Пирогов ВВ. Пластика стенозованої кінцевої сигмостоми поворотним клаптом. Клінічна хірургія. 2019; 86(10): 77–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.10.77>. *(Здобувачем розроблено оригінальну методику пластики стенозу сигмостоми.)*

19. Ткаченко АИ, Осадчий ДН, Лысенко ВВ, Максимовский ВЕ, Лукьянчук ОВ, Четвериков СГ, Лысаченко ВВ, Чайка АМ, Чистяков РС, Меленевский АД, Машуков АА, Атанасов ДВ, Пирогов ВВ, Столярчук ЕА. Современные возможности лапароскопической пластики мочепузырно–прямокишечного свища. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 76–78. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.76>. *(Здобувачем розроблена методика лапароскопічної пластики міхурово-ректальної фістули.)*

20. Киркилевский СИ, Машуков АА, Максимовский ВЕ, Ткаченко АИ, Ярема РР, Лисаченко ВВ, Пирогов ВВ. Перитонеозэктомия в сочетании с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией. Лікарська справа. 2019; 3: 11–28. doi 10.31640/JVD.3.2019(3.). *(Здобувач брав участь у зборі та аналізі клінічного матеріалу.)*

21. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Осадчий ДМ, Машуков АО, Рибін АІ, Пирогов ВВ, Лисаченко ВВ. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини. Клінічна хірургія. 2019; 86(1): 65–68. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.01.65>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

22. Машуков АО, Лурін АГ, Ткаченко ОІ, Згура ОМ, Біленко ОА, Раціборський ДВ, Мерліч СВ, Шілін ІВ, Максимовський ВЄ, Бойченко АІ, Сирбу ВМ. Клітинні фенотипи злоякісних пухлин шлунка епітеліального походження. Вісник морської медицини. 2020; 3(88): 45–50. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4118651>. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

23. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ. Ускладнені кишкові анастомози: фактори ризику, превентивні заходи. Клінічна хірургія. 2020; 87(5–6): 84–88. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.5-6.84>. *(Здобувач брав участь у підготовці огляду літератури та узагальненні результатів дослідження.)*

24. Рибін АІ, Кузнецова ОВ, Максимовський ВЄ. Сучасні стратегії хірургічного лікування хворих на тазовий канцероматоз, зумовлений раком яєчників. Вісник морської медицини. 2020; 2(87): 64–70. DOI <http://dx.doi.org/>

10.5281/zenodo.3967728 ISSN 0049-6804. *(Здобувачем проведено аналіз існуючої ситуації щодо розповсюдженого раку яєчника та проведено її оцінку.)*

25. Ткаченко ОІ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Перитонектомія та мультиорганна резекція при розповсюджених пухлинах черевної порожнини і малого таза. Клінічна хірургія. 2021; 88(3–4): 58–63. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2021.3-4.58>. *(Здобувачем виконано більшість з оперативних втручань, які проаналізовано в дослідженні, та проведено узагальнення його результатів.)*

26. Соколов ВМ, Бондар ОВ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Атанасов ДВ, Четверіков МС, Четверікова-Овчинник ВВ. Вплив застосування циторедуктивної хірургії та внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії на клінічні результати лікування пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Одеський медичний журнал. 2021; 5(177): 23–31. doi: 10.54229/2226-2008-2021-5-5. *(Здобувач брав участь у лікуванні хворих та аналізі отриманих клінічних даних.)*

Статті в наукових виданнях інших держав

27. Kirkilevsky SI, Lurín AG, Dubinina VG, Lukyanchuk OV, Mashukov AA, Bilenko AA, Zgura AN, Osadchy DN, Maksimovskiy VE. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification. J. Education, Health and Sport. 2017; 7(5); 516–538. <https://doi.org/10.5281/zenodo.801825>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

28. Kirkilevsky SI, Mashukov AO, Yarema RR, Zgura OM, Maksimovskiy VE, Rybin AI, Bilenko OO, Linkevich VA, Osadchiy DM. Significance of basic clinical tests changing after the HIPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors. Science Review. 2018; 9(16): 3–8. doi: 10.31435/rsglobal_sr/31102018/6191. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

29. Rybin AI, Maksymovskiy VY, Pyrogov VV, Demidchik RYa, Varabina AO. Comparative study of quality of life, adverse effects after cytoreduction and HIPEC in stage IIIA–IIIC ovarian cancer. J. Education Health Sport. 2018; 8(10):

412–417. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2456541>. *(Здобувач брав участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку.)*

30. Sira OV, Kirkilevsky SI, Tkachenko OI, Dubinina VG, Mashukov AA, Bilenko AA, Merlich SV, Maksimovsky VE, Zgura AN, Ratsiborsky DV, Shilin IV, Sirbu VN, Boychenko AI. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment. World science. 2018; 1(29): 87–91. Available at: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3496/Tkachenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь в узагальненні результатів дослідження та підготовці статті до друку.)*

31. Zaporozhan VM, Tkachenko OI, Maksymovskiy VY, Mashukov AO, Pyrogov VV. Optimal surgical treatment of locally advanced gynecological malignancies. World science. 2018; 1(29): 20–23. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4898/Mashukov.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. *(Здобувач брав участь у лікуванні пацієнтів та узагальненні результатів дослідження.)*

32. Kirkilevsky SI, Mashukov AA, Tkachenko OI, Luk`yanchuk OV, Maximovsky VE, Bilenko AA, Merlich SV, Ratsiborsky DV, Boychenko AI. Comparison of survival rates made by the 6-th and 7-th editions of TNM classification in stomach cancer patients. World science. 2018; 1(29): 9–16. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/3502/Kirkilevsky.pdf?sequence=1>. *(Здобувачем забезпечено методичну організацію та участь у підготовці статті до друку.)*

33. Bondar O, Chetverikov S, Maksymovskiy V, Atanasov D, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Synchronous multiple primary malignant neoplasms: a case report of malignant peritoneal mesothelioma and neuroendocrine rectal tumor. EUREKA: Health Sciences. 2021; 4: 81–86. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001898>. *(Здобувач брав участь у клінічній частині дослідження та підготовці статті до друку.)*

Статті, опубліковані в інших наукових виданнях

34. Дубініна ВГ, Четверіков СГ, Бобирь АЛ, Максимовський ВЄ. Перший досвід анестезіологічного забезпечення гіпертермічної інтраперитонеальної хіміоперфузії. Клінічна анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 1(9): 46–52. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_1_9. *(Здобувачем сформульовано ідею дослідження та виконано його організацію.)*

35. Тарабрін ОО, Ткаченко ОІ, Бобир АЛ, Максимовський ВЄ, Дузенко ОО, Потапчук ЮО, Сажин ДС. Порівняльна оцінка розвитку післяопераційної нудоти та блювання при тотальній внутрішньовенній анестезії та інгаляційній анестезії севофлюраном під час анестезіологічного забезпечення гіпертермічної хіміоперфузії. Клін. анестезіол. та інтенсивна терапія. 2017; 2(10): 75–79. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kait_2017_2_10. *(Здобувачем виконано клінічну частину дослідження разом з анестезіологами клініки та проаналізовано його результати.)*

36. Кіркільевський СІ, Жулкевич ІВ, Машуков АА, Максимовський ВЄ, Рибін АІ, Ткаченко ОІ, Ярема РР, Осадчий ДМ, Огорчак МА, Пирогов ВВ, Лінкевич ВА. Місце внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у комплексному лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка. Вісник наукових досліджень. 2018; 4: 13–25. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2018.4.9796>. *(Здобувачем проаналізовано клінічну частину наукового дослідження.)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

37. Ткаченко ОІ, Максимовський ВЄ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих хірургічного профілю із кишковими анастомозами. Патент України на винахід № 124606. 2021 жовт. 13. *(Здобувач брав участь у розробці та впровадженні методики лікування.)*

38. Машуков АО, Максимовський ВЄ, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб вибору тактики

лікування раку яєчників, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118153. 2018 лист. 26. *(Здобувачем проведено клінічну частину дослідження та узагальнення результатів.)*

39. Машуков АО, Максимовський ВС, Четверіков СГ, Лукьянчук ОВ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ, винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини. Патент України на винахід № 118144. 2018 лист. 26. *(Здобувачем сформульовано протокол лікування поширеного черевною порожниною раку шлунка.)*

40. Дубинина ВГ, Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Большой ДВ, Пыхтеева ЕГ. Изучение токсикокинетики и токсикодинамики платины при использовании цисплатина в процедуре НІРЕС при лечении рака органов брюшной полости. Бюллетень «XV чтений им. В.В. Подвысоцкого». 26–27 травня 2016 р.; Одеса, с. 239–241.

41. Дубинина ВГ, Четвериков СГ, Максимовский ВЕ. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза. В: Матеріали науково-практичного семінару. Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги. 25–26 серпня 2016 р.; Херсон, с. 24–26.

42. Ткаченко АИ, Четвериков СГ, Осадчий ДН, Максимовский ВЕ, Атанасов ДВ, Лысаченко ВВ. Наш опыт эндоскопической хирургии прямой кишки. В: Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні питання абдомінальної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ, с. 57–58.

43. Максимовский ВЕ, Пыхтеева ЕД, Осадчий ДН, Четвериков СГ. Применение НІРЕС в лечении распространенных опухолей брюшной полости и малого таза. В: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза. 18–19 травня 2017 р.; Одеса, с. 34–35.

44. Максимовський ВС, Осадчий ДМ, Ткаченко ОІ, Севергін ВС, Пирогов ВВ, Атанасов ДВ. Застосування височастотного електрозварювання

живих тканин при циторедуктивних операціях на органах черевної порожнини. В: Збірка тез доповідей XII Науково-практичної конференції. Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа. 1–2 грудня 2017 р.; Київ, с. 42.

45. Киркилевский СИ, Дубинина ВГ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Мерлич СВ, Рациборский ДВ, Шилин ИВ, Максимовский ВЕ. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка. В: Матеріали науково-практичної конференції. Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії. 26–27 квітня 2017 р.; Київ, с. 59–61.

46. Дубинина ВГ, Лукьянчук ОВ, Машуков АА, Орел НА, Биленко АА, Згура АН, Максимовский ВЕ. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка. В: Матеріали конференції. Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології. 27 квітня 2017 р.; Харків, с. 9–12.

47. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання у комплексному лікуванні хворих із місцево-поширеним та метастатичним колоректальним раком. В: Тези науково-практичної конференції. Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія. 6 вересня 2019 р.; Кам'янець-Подільський: Практична онкологія. 2019; 2(2): 57–58.

48. Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Максимовський ВЄ, Онищенко ВІ, Четверікова-Овчинник ВВ. Циторедуктивні оперативні втручання як складова частина комплексної терапії хворих із місцево поширеними пухлинами та канцероматозом. В: Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань. 16–17 травня 2019 р.; Кропивницький. Практична онкологія. 2019; 2(1): 54–55.

49. Mashukov AO, Maksimovsky VE, Yarema RR, Tkachenko OI. The role of HIPEC in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach. В: Науково-практична конференція молодих вчених.

Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією. 4–5 лютого 2019 р.; Київ, р. 78.

50. Tkachenko O, Maksymovskiy V, Pyrogov V. Improvement of anastomosis perfusion in alimentary surgery. In: Abstracts of III International scientific and practical conference. Modern science: problems and innovations; June 1–3, 2020; Stockholm, p. 63–66.

51. Tkachenko O, Chetverikov S, Bodar O, Maksymovskiy V, Atanasov A, Chetverikov M, Chetverikova-Ovchynnyk V. Incidentally diagnosed malignant peritoneal mesothelioma: a case report. In: Scientific Collection «InterConf», (48): with the Proceedings of the 8th International Scientific and Practical Conference. Challenges in Science of Nowadays. 4–5 квітня 2021; Вашингтон, 752–755. Режим доступу: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/article/view/10990>.

52. Бондар ОВ, Максимовський ВС, Атанасов ДВ, Четверікова-Овчинник ВВ. Досвід використання коаксильної техніки при черезшкірних інтервенційних втручаннях з приводу пухлин печінки, підшлункової залози та позаочеревинного простору. В: Матеріали XIV з'їзду онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 р.; Київ, с. 107–108.

53. Chetverikov S, Maksymovskiy V, Chetverikova-Ovchynik D, Chetverikov M. Laparoscopic cytoreduction and HIPEC treatment of peritoneal carcinomatosis of various primary origins. In: 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021.) 24 квітня 2021 р.; Сеул. Корея. EP04-30.

54. Машуков АО, Максимовський ВС, Ткаченко ОІ, Четверіков СГ, Осадчий ДМ, Заволока СО, Роша ЛГ, Пирогов ВВ. Селективний вибір схеми внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії при раку яєчників. В: Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії. 16–17 листопада 2017 р.; Київ: Клінічна та профілактична медицина. 2017; 3: 94. Режим доступу: <https://cp-medical.com/index.php/journal/issue/view/5/1-3-2017-pdf>.

ДОДАТОК Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ***Усні доповіді*

1. Засідання Одеського відділення спілки онкологів України «Сучасні аспекти спеціального лікування онкологічних хворих». Одеса, 28 квітня 2016 р.
2. Науково-практичний семінар «Сучасні можливості і перспективи онкологічної допомоги». Херсон, 25–26 серпня 2016 р.
3. Науково-практична конференція «XV читення им. В. В. Подвысоцкого», 26–27 травня 2016 р. Одеса.
4. Науково-практична конференція «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії». 26–27 квітня 2017 р. Київ.
5. Науково-практична конференція «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології». 27 квітня 2017 р. Харків.
6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого таза». 18–9 травня 2017 р. Одеса.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю. «Актуальні питання абдомінальної хірургії». 16–17 листопада 2017 р. Київ.
8. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні методи лікування в клінічній онкології». 31 березня 2018 р. Київ.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології». 2–3 лютого 2018 р. Яремче.
10. Науково-практична конференція молодих вчених «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією». 4–5 лютого 2019 р. Київ.
11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні аспекти діагностики та лікування онкологічних захворювань». 16–17 травня 2019 р. Кропивницький.
12. XVIII Конгрес Світових лікарських товариств. 1–3 жовтня. 2020 р. Львів.

13. XIV з'їзд онкологів та радіологів України. 30 вересня – 2 жовтня 2021 року. Київ.

14. XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання». 21–22 жовтня 2021 року. Київ.

Стендові доповіді

15. XIX Congres of doctors of Republic of Makedonia with International participation. 1–3 жовтня 2015 р. Скопье, Македонія.

16. XII науково-практична конференції «Клініко-технологічні виклики в етапній та реконструктивній хірургії. Вогнепальна та побутова рани, електрозварювання та з'єднання живих тканин, діабетична стопа». 1–2 грудня 2017 р. Київ.

17. IV International Scientific and Practical Conference «Scientific and Practical Results in 2017/ Prospects for their Development». 28 грудня 2017 р. Дубаї, ОАЕ.

18. III International scientific and practical conference «Modern science: problems and innovations». 1–3 червня 2020 р. Stockholm.

19. Науково-практична конференція «Подільські дні онкології. Сучасна онкопроктологія», 6 вересня 2019 р. Кам'янець-Подільський.

Постерні доповіді

20. 8th International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays». 4–5 квітня 2021 р. Вашингтон США.

21. The KSELS 25th Anniversary and 48th Annual Congress and 11th International Symposium (KSELS 2021). 24 квітня 2021 р. Сеул. Корея.

22. 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology. 8–10 листопада 2021 р. Лісабон. Португалія.

23. VI Прикарпатський хірургічний форум. 3–4 листопада 2022 р. Івано-Франківськ.