

Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького
Міністерство охорони здоров'я України
Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДИСЕРТАЦІЯ
ЯРЕМА РОМАН РОМАНОВИЧ

УДК: 616 – 006.04:618.14:576.3

**ФАКТОРИ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ
В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА**

14.01.07 – онкологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____Ярема Р.Р.

АНОТАЦІЯ

Ярема Р.Р. Фактори інтраперитонеального метастатичного каскаду в оптимізації лікування хворих на рак шлунка. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.07 – онкологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2025.

Рак шлунка (РШ) обіймає п'яте місце в глобальній структурі онкологічної захворюваності та є четвертою найчастішою причиною онкологічної смертності незважаючи на зниження рівнів захворюваності. Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування РШ та складає до 35% серед всіх метастатичних випадків. Метакхронний інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування, розвивається у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом РШ. Системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія не забезпечують тривалих термінів виживаності таких хворих.

Вивчення клініко-морфологічних та молекулярних факторів метакхронного імплантаційного метастазування РШ необхідне з точки зору сегрегації групи хворих з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Такі пацієнти можуть отримати користь від ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії після радикальної операції, зокрема HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy). Подальший прогрес в контексті створення персоніфікованої ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії лежить в площині вивчення фундаментальних механізмів перитонеального метастазування. Імплантаційне метастазування є відображенням комплексу поетапних ультраструктурних процесів, що об'єднані терміном – інтраперитонеальний метастатичний каскад (ІМК), центральну роль в якому відіграють молекулярні медіатори пухлинного мікрооточення.

У хворих з реалізованими перитонеальними метастазами в якості новітніх методів лікування сьогодні активно досліджується комбінація HIPEC з

циторедуктивними втручаннями. Актуальним залишається питання сегрегації групи хворих на олігометастатичний інтраперитонеально дисемінований РШ, яким показане агресивне комбіноване лікування. При проведенні системної хіміотерапії популяція вільних інтраперитонеальних мікрометастазів є «захищеною» від дії цитостатичних препаратів через низьку інтраперитонеальну концентрацію останніх внаслідок існування перитонеоплазматичного бар'єру. З іншого боку мікрометастази, що потрапляють в глибокі субмезотеліальні шари очеревини через мікроскопічні «молочні плями» минаючи фази адгезії та субмезотеліальної транслокації ІМК є недосяжними для дії інтраперитонеальної хіміотерапії, через її об'єктивні обмеження в частині незначної глибини пенетрації. Відтак очевидно є необхідність вивчення процедури HIPEC в бідирекційному режимі (з одномоментним внутрішньовенним введенням хіміопрепаратів) з метою створення терапевтичних концентрацій цитостатиків в обох компартментах перебування мікроскопічних пухлинних комплексів – інтраперитонеальному та субмезотеліальному.

Метою даного дисертаційного дослідження було покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами шляхом застосування комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії (HIPEC) в бідирекційному режимі з урахуванням факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду.

Для реалізації поставленої мети та дослідження різних аспектів клінічної імплементації чотирьох фаз ІМК вивчено результати лікування 475 хворих на РШ з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву. Із 475 досліджуваних хворих 1 групу склали 226 хворих на локалізований та місцево-поширений РШ, яким проводили радикальне хірургічне лікування, на основі результатів якого досліджено низку факторів, залучених в ініціацію механізмів початкових фаз ІМК. Групу 2 склали 200 хворих на РШ із реалізованими перитонеальними метастазами, які отримували стандартне паліативне консервативне чи оперативне лікування. В даній групі вивчалися можливості сегрегації групи олігометастатичного

інтраперитонеального РШ. В 3 групі 49 хворих на РШ отримали комбіноване лікування, що одним із компонентів включало запропоновану оригінальну методику бідирекційного режиму проведення HIPEC. Хворих даної групи розділено на дві підгрупи: підгрупа 3А (21 хворий) – хворі на РШ з інвазією серозної оболонки та високим ризиком інтраперитонеального рецидиву, яким бідирекційну HIPEC застосовано в ад'ювантному режимі; та підгрупа 3Б (28 хворих) – хворі на інтраперитонеально дисемінований РШ, яким HIPEC в бідирекційному режимі застосовано після циторедуктивних втручань. Біологічні зразки хворих досліджувалися за допомогою цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного методів, імуноферментного аналізу, а також біологічного методу визначення рівня цитокінів.

Процедуру бідирекційної HIPEC проводили за закритою методикою протягом 90 хв з середньою інтраабдомінальною температурою $43,6 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$ (від 38,2 до 45,05) з використанням інтраперитонеально цисплатину в дозі 75 мг/м^2 та мітоміцину в дозі $12,5 \text{ мг/м}^2$. Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в перфузуючий розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини та одну третину – через 60 хв від початку перфузії. На початку процедури бідирекційної HIPEC внутрішньовенно болюсно вводили 5-фторурацил в дозі 400 мг/м^2 , попередньо протягом 2 годин до початку HIPEC внутрішньовенно крапельно вводили лейковорин 200 мг/м^2 .

Перитоеальний шлях метастазування визначено як найчастіший шлях рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування (50,56 %). Пік випадків інтраперитонеальних рецидивів (37,8 %) зафіксовано в перші 6 міс після лікування. Геометричний та прецизійний способи обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка характеризуються чітким корелятивним зв'язком. Ініціація початкових фаз ІМК раку шлунка прямо корелює із пухлиноасоційованими факторами, серед яких статистично вірогідними чинниками ризику інтраперитонеального рецидиву в рамках монофакторного аналізу є: локалізація пухлини в шлунку (JGCA) ($p < 0,0001$), макроскопічна форма пухлини за Borrmann ($p < 0,0001$), глибина інвазії пухлини (pT) ($p < 0,0001$), інвазія

серозної оболонки шлунка ($p < 0,0001$), інвазія обидвох стінок шлунка ($p < 0,0001$), площа пухлинної інвазії серозної оболонки ($p < 0,00001$), пухлинна перигастральна інфільтрація сальників у хворих із дифузним та змішаним типом раку шлунка за Лоурен ($p < 0,0001$), гістологічна форма ($p < 0,0001$), морфологічний тип за Лоурен ($p < 0,0001$) та індекс ураження регіонарних лімфовузлів ($p < 0,0001$); а також терапевтично асоційовані фактори – тривалість операції ($p < 0,019$) та трансфузії свіжозамороженої плазми ($p < 0,011$).

В результаті мультифакторного аналізу виділено 4 незалежних предиктивних чинники інтраперитонеального рецидиву РШ: інвазія серозної оболонки (HR 9,36, $p < 0,001$), морфологічний тип за Лоурен (HR 5,3, $p < 0,001$), індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів (HR 2,23, $p < 0,015$) та локалізація пухлини шлунка (HR 3,98, $p < 0,001$). На основі визначених незалежних вірогідних факторів мікроскопічного інтраперитонеального розповсюдження сформульовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву РШ після радикального хірургічного лікування, що має важливе клінічне значення в якості інструменту для сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу.

Зафіксовано чітку тенденцію до зменшення рівнів локо-регіонарних рецидивів РШ та росту 5-річної виживаності при виконанні розширених об'ємів лімфодисекції. Рівень показника інтраперитонеального рецидиву склав 20,9 % при D0,1 та 19 % при D1+,2 лімфодисекції ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$). Не зафіксовано вірогідного впливу проведення розширеної лімфодисекції на показник виживаності без інтраперитонеального рецидиву (HR 0,36 (95% CI 0,5-3,68), $p = 0,6$). Не підтверджено такого впливу також у групах підвищеного ризику імплантаційного метастазування: у хворих на дифузний РШ з регіонарними лімфогенними метастазами (pN+) ($p = 0,62$) та у хворих з високим індексом лімфогенного регіонарного ураження ($> 0,2$) ($p = 0,81$). Розширений об'єм лімфодисекцій не впливає на процеси ініціації ІМК, позаяк отримані результати свідчать, що ІМК в групах хворих з підвищеним ризиком інтраперитонеального рецидиву нівелює ефективність D1+,2 лімфодисекцій.

Встановлено статистично вірогідну різницю ($p=0,022$, $\chi^2=5,22$) наявності аберантного типу експресії Е-кадгерину в підгрупах хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування РШ та без – 68,4 % проти 33,3 %, відповідно. В якості елементу молекулярного профілювання з метою персоніфікації інтраперитонеальної терапії, встановлено вірогідний зв'язок Е-кадгерин аберантного типу РШ (геномностабільний молекулярний тип) із ризиком інтраперитонеального рецидиву: 2-річна виживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих на Е-кадгерин аберантний тип склала 31,6 %, тоді як у хворих на Е-кадгерин дикий тип - 71,4% ($p=0,022$). Продемонстровано також прогностичну роль геномностабільного молекулярного типу, загальна виживаність при якому була вірогідно нижчою.

Доказів інгібуючого впливу ЧНП- α та ТФР- β на процеси інтраперитонеального прогресування РШ не отримано. Отримано докази участі ЧНП- α в процесах загальної ініціації прогресування РШ. Таку аутокринну регуляцію підтверджує ріст експресії ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур зі збільшенням стадії РШ. При клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації виявлено вірогідний ріст концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини при невисокій концентрації в первинних пухлинних культурах, що підтверджує формування прозапального цитокінового інтраперитонеального профілю та його підтримку процесу інтраперитонеального прогресування на II-III фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очередини. Підтверджено вірогідну залежність ініціації прогресування РШ від рівня ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур: при концентрації ЧНП- α вище 0,13 нг/мл виживаність хворих погіршується.

Встановлено статистично вірогідний зв'язок між рівнем експресії в супернатантах мезотелію розчинної фракції ICAM-1 на момент радикального хірургічного лікування та виживаністю хворих без інтраперитонеального рецидиву ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$). У пацієнтів із концентрацією ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл інтраперитонеальний рецидив зафіксовано у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. Продемонстровано чітку

тенденцію до збільшення концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотеліоцитів при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокіновий прозапальний регуляторний вплив первинної пухлини шлунку на преметастатичну нішу очередини.

Застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечило вірогідне зростання виживаності ($p=0,03$) лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування – зі стадією P1 згідно JGCA (Japanese Gastric Cancer Association) та перитонеального ракового індексу (peritoneal cancer index – PCI) в межах 1-6 балів). Це окреслює категорію хворих з олігометастатичним характером перебігу захворювання та можливістю агресивного комбінованого лікування. У хворих із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (P3 згідно JGCA, $PCI \geq 13$ балів) паліативні втручання в резекційному об'ємі не продемонстрували ефективності, позаяк проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне вірогідне ($p=0,0008$) зростання виживаності. Одним із можливих варіантів канцерогенезу на етапі IV фази ІМК є експресія Е-кадгерину в клітинах імплантаційних метастазів карцином шлунка, яку продемонстровано у 36,4 % випадків.

Отримано клінічні дані щодо рівнів хірургічних ускладнень та небажаних явищ токсичності, що свідчать про безпечний профіль застосування методики НІРЕС в бідирекційному режимі у хворих на РШ. Показник інтраперитонеального рецидиву на рівні 33,3 % після застосування бідирекційної НІРЕС в підгрупі хворих з високим ризиком такого шляху рецидивування свідчить про перспективні результати даної методики в клінічній практиці в ад'ювантному режимі. Рівень інтраперитонеальних рецидивів в підгрупі хворих з маніфестованими імплантаційними метастазами склав 50 %. Такі результати клінічного застосування НІРЕС в бідирекційному режимі в складі комбінованого лікування дозволяють робити принциповий висновок щодо потенційної можливості дефрагментації комплементарного та незворотного каскаду молекулярних подій ІМК у частини хворих на РШ з реалізованими імплантаційними метастазами.

На основі концепції інтраперитонеального метастатичного каскаду обґрунтовано та вперше продемонстровано клінічну ефективність HIPEC в бідирекційному режимі у хворих на РШ. Сформульовано концептуальний алгоритм персоніфікованого комбінованого лікування хворих на РШ з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами, що має чітке практичне спрямування.

Ключові слова: рак шлунка, перитонеальні імплантаційні метастази, інтраперитонеальний рецидив, циторедуктивна хірургія, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія, інтраперитонеальний метастатичний каскад, E-кадгерин, геномностабільний молекулярний тип раку шлунка, чинник некрозу пухлин- α , трансформуючий фактор росту- β , молекула адгезії ICAM-1.

SUMMARY

Yarema R.R. Factors of the intraperitoneal metastatic cascade in optimizing treatment of gastric cancer. – manuscript.

Dissertation for the degree Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.07 – Oncology. – Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2025.

Gastric cancer (GC) ranks fifth in the global structure of cancer incidence and is the fourth most common cause of cancer mortality despite the decrease in incidence rates. Peritoneal carcinomatosis remains one of the most common routes of GC metastasis and accounts for up to 35% of all metastatic cases. Metachronous intraperitoneal recurrence is the most common route of GC recurrence after radical surgical treatment, developing in 44.8% of patients with serous membrane invasion and in 69% of patients with serous membrane invasion and diffuse type of GC. Systemic palliative chemo/targeted/immune therapy does not provide long-term survival of such patients.

The study of clinical, morphological and molecular factors of metachronous implantation metastasis of GC is necessary from the point of view of segregation of a group of patients with a high risk of intraperitoneal recurrence. Such patients may

benefit from adjuvant intraperitoneal chemotherapy after radical surgery, in particular hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Further progress in the context of creating personalized adjuvant intraperitoneal chemotherapy lies in the study of the fundamental mechanisms of peritoneal metastasis. Peritoneal metastasis is a reflection of a complex of stepwise ultrastructural processes, united by the term - intraperitoneal metastatic cascade (IMC), in which molecular mediators of the tumor microenvironment play a central role.

In patients with established peritoneal metastases, the combination of HIPEC with cytoreductive interventions is currently being actively studied as a new treatment method. The issue of segregation of the group of patients with oligometastatic intraperitoneally disseminated GC, for whom aggressive combination treatment is indicated, remains relevant. During systemic chemotherapy, the population of free intraperitoneal micrometastases is “protected” from the action of cytostatic drugs due to the low intraperitoneal concentration of the latter due to the existence of the peritoneoplastic barrier. On the other hand, micrometastases that enter the deep submesothelial layers of the peritoneum through microscopic “milk spots” bypassing the adhesion and submesothelial translocation phases of IMC are inaccessible to the action of intraperitoneal chemotherapy due to its objective limitations in terms of the insignificant depth of penetration. Therefore, it is obvious that it is necessary to study the HIPEC procedure in a bidirectional mode (with simultaneous intravenous administration of chemotherapy drugs) in order to create therapeutic concentrations of cytostatics in both compartments of microscopic tumor complexes – intraperitoneal and submesothelial.

The aim of this dissertation study was to improve the results of combined treatment of patients with gastric cancer with subclinical and manifest peritoneal metastases by studying the mechanisms of the intraperitoneal metastatic cascade and developing new therapeutic approaches based on them.

To achieve this goal and study various aspects of the clinical implementation of the four phases of IMC, the results of treatment of 475 patients with gastric cancer with manifest peritoneal metastases or risk of intraperitoneal recurrence were studied. Of the 475 patients studied, group 1 consisted of 226 patients with localized and locally

advanced GC who underwent radical surgical treatment, based on the results of which the mechanisms of initiation of the initial phases of IMC were studied. Group 2 consisted of 200 patients with GC with realized peritoneal metastases who received standard palliative conservative or surgical treatment. In this group, the possibilities of segregation of the oligometastatic intraperitoneal gastric cancer group were studied. In group 3, 49 patients with gastric cancer received combined treatment, one of the components of which included the proposed original method of bidirectional HIPEC. Patients in this group were divided into two subgroups: subgroup 3A (21 patients) - patients with GC with serous invasion and high risk of intraperitoneal recurrence, to whom bidirectional HIPEC was applied in the adjuvant regimen; and subgroup 3B (28 patients) – patients with intraperitoneally disseminated gastric cancer, to whom HIPEC was applied in the bidirectional regimen after cytoreductive surgery. Biological samples of patients were studied using cytological, histological, immunohistochemical methods, enzyme-linked immunosorbent assay, as well as a biological method for determining the level of cytokines.

The bidirectional HIPEC procedure was performed using a closed technique for 90 min with a mean intraabdominal temperature of 43.6 ± 1.7 °C (from 38.2 to 45.05) using intraperitoneal cisplatin at a dose of 75 mg/m² and mitomycin at a dose of 12.5 mg/m². In accordance with the pharmacodynamics of intraperitoneal chemotherapy, two-thirds of the dose of chemotherapy drugs was administered into the perfusate solution immediately before abdominal perfusion and one-third 60 min after the start of perfusion. At the beginning of the bidirectional HIPEC procedure, intravenous bolus administration of 5-fluorouracil at a dose of 400 mg/m² was performed, previously 2 hours before the start of HIPEC, leucovorin 200 mg/m² was administered intravenously drip.

The peritoneal route of metastasis was determined as the most frequent route of recurrence of gastric cancer after radical surgical treatment (50.56%). The peak of intraperitoneal recurrences (37.8%) was recorded in the first 6 months after treatment. Geometric and precision methods for calculating the area of tumor infiltration of the serous membrane of the stomach are characterized by a clear correlation. The mechanisms of initiation of the initial phases of gastric cancer IMC directly correlate

with tumor-associated factors. Among which, the following were characterized by a statistically significant effect on the risk of intraperitoneal recurrence within the framework of monofactorial analysis: tumor localization in the stomach (JGCA) ($p<0.0001$), macroscopic tumor shape according to Borrmann ($p<0.0001$), depth of tumor invasion (pT) ($p<0.0001$), invasion of the gastric serosa ($p<0.0001$), invasion of both gastric walls ($p<0.0001$), area of tumor invasion of the serosa ($p<0.00001$), tumor perigastric infiltration of the omentum in patients with diffuse and mixed type of gastric cancer according to Lauren ($p<0.0001$), histological form ($p<0.0001$), morphological type according to Lauren ($p<0.0001$) and index of regional lymph node involvement ($p<0.0001$); as well as therapeutically associated factors – duration of surgery ($p<0.019$) and fresh frozen plasma transfusion ($p<0.011$).

As a result of multifactorial analysis, 4 independent predictive factors of intraperitoneal recurrence of GC were identified: serosal invasion (HR 9.36, $p<0.001$), morphological type according to Lauren (HR 5.3, $p<0.001$), regional lymph node involvement index (HR 2.23, $p<0.015$) and gastric tumor localization (HR 3.98, $p<0.001$). Based on the identified independent prognostic factors of microscopic intraperitoneal spread, a predictive nomogram of the risk of intraperitoneal recurrence of GC after radical surgical treatment was formulated, which has important clinical significance as a tool for segregation of a group of patients with the need for adjuvant methods of intraperitoneal exposure.

A clear trend towards a decrease in loco-regional recurrence rates of GC and an increase in 5-year survival was recorded when performing extended lymph node dissection. The rate of intraperitoneal recurrence was 20.9% at D0.1 and 19% at D1+.2 lymph node dissection ($\chi^2=0.13$; $p=0.72$). No significant effect of extended lymph node dissection on the rate of survival without intraperitoneal recurrence was recorded (HR 0.36 (95% CI 0.5-3.68), $p=0.6$). Such an effect was also not confirmed in groups at increased risk of peritoneal metastasis: in patients with diffuse gastric cancer with regional lymphogenous metastases (pN+) ($p=0.62$) and in patients with a high index of lymph node regional involvement (> 0.2) ($p=0.81$). The expanded volume of lymph node dissection does not affect the processes of IMC initiation, since the results

obtained indicate that IMC in groups of patients with an increased risk of intraperitoneal recurrence nullifies the effectiveness of D1+,2 lymph node dissection.

A statistically significant difference ($p=0.022$, $\chi^2=5.22$) was established in the presence of an aberrant type of E-cadherin expression in subgroups of patients with the development of intraperitoneal recurrence after radical surgical treatment of GC and without – 68.4% versus 33.3%, respectively. In the context of molecular profiling for the purpose of personalizing intraperitoneal therapy, a significant effect of E-cadherin aberrant type of gastric cancer (Genomically stable molecular type) on the risk of intraperitoneal recurrence was established: the 2-year survival without intraperitoneal recurrence of patients with E-cadherin aberrant type was 31.6%, while in patients with E-cadherin wild type - 71.4% ($p = 0.022$). The prognostic role of the Genomically stable molecular type was also demonstrated, with overall survival in which was significantly lower.

No evidence of the inhibitory effect of TNF- α and TGF- β on the processes of intraperitoneal progression of GC was obtained. Evidence of the participation of TNF- α in the processes of general initiation of gastric cancer progression was obtained. Such autocrine regulation is confirmed by the increase in TNF- α expression in the supernatants of primary tumor cultures with increasing gastric cancer stage. In clinical forms of high risk of microscopic peritoneal dissemination, a significant increase in the concentration of TNF- α in the supernatants of peritoneal wash cells was detected at a low concentration in primary tumor cultures, which confirms the formation of a pro-inflammatory cytokine intraperitoneal profile and its support of the process of intraperitoneal progression in the II-III phase of IMC in a paracrine manner by peritoneal cells. A significant effect of the level of TNF- α in the supernatants of primary tumor cultures on the processes of general initiation of progression of GC was confirmed - a significant negative effect on the survival of patients with TNF- α expression levels above 0.13 ng/ml was demonstrated.

A statistically significant effect of the level of expression of the adhesion molecule ICAM-1 in the supernatants of mesothelium on the level of survival without intraperitoneal recurrence was established ($\chi^2=4.44$, $p=0.035$). In patients with ICAM-1 concentration < 0.1 ng/ml, intraperitoneal recurrence was recorded in 5% of cases,

while with ICAM-1 concentration ≥ 0.1 ng/ml – in 37.5% of patients. A clear trend towards an increase in ICAM-1 expression by mesotheliocytes with an increase in the concentration of TNF- α in the supernatants of primary gastric tumor cells was demonstrated, which confirms the cytokine pro-inflammatory regulatory effect of the primary gastric tumor on the premetastatic niche of the peritoneum.

The use of surgical treatment in the resection volume provided a significant increase in survival ($p=0.03$) only in subgroups of patients with initial stages of implantation metastasis – with stage P1 according to JGCA (Japanese Gastric Cancer Association) and peritoneal cancer index (peritoneal cancer index – PCI) within 1-6 points. This outlines the category of patients with oligometastatic nature of the disease and the possibility of aggressive combined treatment. In patients with widespread degrees of peritoneal carcinomatosis (P3 according to JGCA, $PCI \geq 13$ points), palliative interventions in the resection volume did not demonstrate effectiveness, since systemic palliative chemotherapy provided a slight significant ($p=0.0008$) increase in survival. One of the possible variants of carcinogenesis at the stage of phase IV of the IMC is the reexpression of E-cadherin in the cells of implantation metastases of gastric carcinomas, which was demonstrated in 36.4% of cases.

Clinical data on the levels of surgical complications and adverse events of toxicity were obtained, which indicate a safe profile of the use of the HIPEC technique in a bidirectional mode in patients with GC. The rate of intraperitoneal recurrence at the level of 33.3% after the use of bidirectional HIPEC in the subgroup of patients with a high risk of such a recurrence path indicates promising results of this technique in clinical practice in the adjuvant regimen. The level of intraperitoneal recurrence in the subgroup of patients with manifest implantation metastases was 50%. Such results of the clinical use of HIPEC in the bidirectional regimen as part of combined treatment allow us to draw a principled conclusion about the potential possible The defragmentation of the complementary and irreversible cascade of molecular events of IMC in some patients with gastric cancer with realized implantation metastases.

Based on the concept of the intraperitoneal metastatic cascade, the clinical efficacy of HIPEC in a bidirectional mode in patients with GC was substantiated and demonstrated for the first time. A conceptual algorithm for personalized combined

treatment of patients with gastric cancer with subclinical and manifest peritoneal metastases was formulated, which has a clear practical direction.

Keywords: gastric cancer, peritoneal implantation metastases, intraperitoneal recurrence, cytoreductive surgery, intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, intraperitoneal metastatic cascade, E-cadherin, genomically stable molecular type of gastric cancer, tumor necrosis factor- α , transforming growth factor- β , intercellular adhesion molecule ICAM-1.

Список публікацій здобувача

1. Ярема Р.Р. Рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального метастазування: особливості перебігу та сучасні методи лікування / Р.Р. Ярема // Львівський медичний часопис. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 69-75.
2. Ярема Р.Р. Інтраперитонеальний метастатичний каскад: молекулярні та клітинні чинники, механізми // Онкологія. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 93-103.
3. Yarema R. Gastric cancer with high risk of intraperitoneal progression: clinical course and current treatments // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. – 2017. – 30(4): 190-194. [DOI: 10.1515/cipms-2017-0036](https://doi.org/10.1515/cipms-2017-0036). **SCOPUS, Q3.**
4. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Г.П. Зубарєв, Ю.Ю. Олійник, М.Б. Матусяк, М.Г. Зубарєв, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян. Інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія в комбінованому лікуванні пацієнтів із місцево-поширеним та дисемінованим раком шлунка // Клінічна Онкологія. – 2013. – №2. – С. 38-42.
5. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, О. Глеєн, Ф.Н. Джиллі, М.А. Огорчак, М.Г. Зубарєв. Інтраперитонеально дисемінований рак: закінчення ери скептицизму? // Онкологія. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 88-95
6. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Oliynyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.J. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // Int. J. Hyperthermia. – 2014. – 30(3). – С. 159-165. [DOI: 10.3109/02656736.2014.893451](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.893451). – **SCOPUS, Q1.**
7. Р.Р. Ярема, Д. де Манзоні, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак. D2 лімфодисекція: на шляху до імплементації в європейській популяції хворих на рак шлунка // Клінічна онкологія. – 2015. – № 2(17). – С. 24-29.
8. R. Yarema, G. de Manzoni, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Pliatsko, M. Bencivenga. On the road to standardization of D2 lymph node dissection in a European population of patients with gastric cancer // World J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – 8(6): 489-497. [DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.489](https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.489) – **SCOPUS, Q2.**

9. V.J. Verwaal, B. Rau, F. Jamali, F.N. Gilly, I. de Hingh, H. Takala, I. Syk, J. Pelz, J. Mulsow, K. van der Speeten, S. Kusamura, L.H. Iversen, F. Mohamed, O. Glehen, R. Younan, R. Yarema, S. Gonzalez-Moreno, S. O'Dwyer, Y. Yonemura, P. Sugarbaker. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – 33(5): 528-533. [DOI: 10.1080/02656736.2017.1315178](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1315178). – **SCOPUS, Q1**.

10. С. І. Кіркiлевський, І. В. Жулкевич, А. А. Машуков, В. Є. Максимовський, А. І. Рибін, О. І. Ткаченко, Р. Р. Ярема, Д. М. Осадчий, М. А. Огорчак, В. В. Пирогов, В. А. Лiнькевич. Мiсце внутрiшньочеревної гiпертермiчної хiмiоперфузiї у комплексному лiкуваннi хворих на перитонеально-дисемiнований рак шлунка // *Вiсник наукових дослiджень*. - 2018, № 4: 13-25

11. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzewska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, W. Polkowski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, V. Kopetskiy, O. Kolesnik, Y. Kondratskiy, M. Paskonis. 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](https://doi.org/10.1002/cam4.2204). – **SCOPUS, Q1**.

12. Gastric cancer with peritoneal metastases: the efficiency of standard treatment methods / R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, S. Ferneza, M. Fetsych, M. Matusyak, Y. Oliynyk, T. Fetsych // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2020. – 15(5): 569-582. DOI: [10.4251/wjgo.v12.i5.569](https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i5.569). – **SCOPUS, Q2**.

13. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Н.А. Володько, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, Ю.П. Милян, М.Б. Матусяк, Ю.Ю. Олійник, Т.І. Новіцька, Л.І. Лаба, М.І. Яриш, М.Т. Фецич, С.Р. Фернеза HIPEC в комбiнованому лiкуваннi iнтраперитонеально дисемiнованого раку: моноцентровий досвiд проведення 215 операцiй // *Клiнiчна онкологiя*. – 2021. – Т.11, №1(41). – С. 1-7. [DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27758](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27758)

14. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilh, M. Matusyak. A genomically stable molecular type

of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical treatment // General Surgery (Ukraine). – 2022. - 1: 28-34. DOI: [10.30978/GS-2022-1-28](https://doi.org/10.30978/GS-2022-1-28)

15. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, O. Riling, M. Matusyak. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2022. - 69(2): 18-28. DOI: [10.25040/ntsh2022.02.03](https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.03) – **SCOPUS, Q4.**

16. Y.V. Dumanskyi, S.I. Kirkilevskyi, O.M. Sulaeva, V.O. Polyasnyi, A.O. Mashukov, L.A. Kovalevska, R.R. Yarema, M.A. Ohorchak Impact of tumor molecular phenotype on survival of patients with gastric cancer after radical surgery // Exp. Oncol. – 2022. - 44(4): 324-326. DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18903](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18903) – **SCOPUS, Q4.**

17. M. Fetsych, N. Igumentseva, S. Ferneza, R. Yarema, N. Volodko. Cytokine-modulating influence of HIPEC on the intraperitoneal homeostasis formation in patients with ovarian cancer // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2023. - 72(2): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.14> – **SCOPUS, Q4.**

18. Р.Р. Ярема, М.А. Огорчак, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, О.П. Рілінг, Б. Рау. Рак шлунка з імплантаційними метастазами: сучасні стратегії комбінованого лікування (огляд медичної літератури та результати власних досліджень) // Клінічна онкологія. – 2024. – Т.14, №1(53). – С. 1-8. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31940](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31940) .

19. V. Kopetskyi, M. Antoniv, R. Yarema, V. Maksymovskiy, V. Chetverikova-Ovchinnik, V. Kryzhevskiy, N. Volodko, V. Gushchin, and A. Nikiforchin Building an efficient peritoneal surface malignancies program despite the lower-middle-income barriers: Ukraine experience // JCO Glob. Oncol. – 2024. - 10: e2300432. DOI:[10.1200/GO.23.00432](https://doi.org/10.1200/GO.23.00432) – **SCOPUS, Q2.**

20. Пат. № 90205 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Спосіб лікування хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами з використанням бідирекційної інтраопераційної хіміотерапії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 12.05.2014, Бюл. №9.

21. Пат. № 90531 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Апарат для гіпертермічної інтраопераційної внутрішньочеревної хіміоперфузії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.

22. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Olijnyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer: results of prospective non-randomized study // Eur. J. Cancer. – 2013. – V. 49, suppl. 2. – P. S590. [Special issue: dedicated to 17th ECCO – 38th ESMO – 32th ESTRO European cancer congress, Amsterdam, Nederland, 2013].

23. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Mylyan, Y. Olijnyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – V. 25, suppl. 2. – P. ii33. [Special issue: dedicated to the ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2014].

24. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Olijnyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.Y. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // 9th International congress on peritoneal surface malignancies: abstract book. – Amsterdam (Nederland), 2014. – P. 31.

25. R. Yarema, , M. Ohorchak, Y. Mylyan, Y. Olijnyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of advanced gastric cancer: results of a single-centre study // Eur. J. Cancer. – 2015. – V. 51, suppl. S3. – P. S408. [Special issue: dedicated to the European Cancer Congress, Vienna, Austria, 2015].

26. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Ю.П. Милян, Ю.Ю. Олійник, М.Г. Зубарєв, М.Б. Матусяк, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, І.О. Карелін. Інтраперитонеально дисемінований рак шлунка: чи існує спосіб покращити прогноз? // Укр. радіол. журн. – 2016, №1. – С. 91-92. [Спеціальний випуск: присвячений матеріалам XIII З'їзду онкологів та радіологів України, Київ, 2016].

27. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – V. 42, issue 9. – P. S75-S76. [Special issue: dedicated to the 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Krakow, Poland, 2016].

28. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of single-centre study // *Ann. Oncol.* – 2018. – V. 29, suppl. 5. – P - 087. [Special issue: dedicated to the 20th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2018].

29. R. Yarema, K. Rawicz-Pruszyński, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, W. Polkowski. Treatment of peritoneal metastases from gastric carcinoma: experience from Central-Eastern Europe // *European Gastric Cancer Congress: abstract book.* – Leiden, (Netherlands), 2018. – P. 37-39.

30. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, A. Mashukov, V. Maksimovsky, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study // *Pleura and Peritoneum.* – 2018. – V. 3, suppl. 1. – P. sA171 – sA172. [Special issue: dedicated to the 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy, Paris, France, 2018].

31. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – 45(2). – P. e144. [Special issue: dedicated to the 38th ESSO Congress, Budapest, Hungary, 2018].

32. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study // 13th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Prague, (Czech Republic), 2019. – P. 37-38.

33. M. Ohorchak, R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. A retrospective cooperative Central-Eastern European study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. – 2022. – V. 48. – P. e180, abstract 0033. [Special issue: dedicated to the 40th ESO Congress, Lisboa, Portugal, 2021].

34. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.513>.

35. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh. A genomically stable molecular type of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical treatment // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185-E186. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.514>.

36. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, O. Trush. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E186. [Special issue: dedicated to the 41th

Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.515>.

37. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, M. Matusyak, O. Rilinh. Efficacy of standard treatment of gastric cancer with peritoneal metastases // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E197. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.543>.

38. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, M. Matusyak, O. Rilinh, T. Novicka, L. Laba, S. Vorobec, V. Luciv. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // 15th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Yokohama, (Japan), 2023. – P. P44-1.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	40
1.1. Сучасний стан проблеми лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка	40
1.2. Інтраперитонеальний метастатичний каскад як універсальний біологічний механізм реалізації імплантаційного метастазування. Роль факторів пухлинного мікрооточення	41
1.2.1 Фаза I: інтраперитонеальна ексfolіація	44
1.2.2 Фаза II: адгезія до дистантних відділів очеревини	50
1.2.3 Фаза III: субмезотеліальна трансloкація	51
1.2.4 Фаза IV: стромальна інвазія, проліферація та неоангіогенез	52
1.3. Рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву: клініко-морфологічні фактори ризику та молекулярне профілювання як спосіб персоніфікації інтраперитонеальної терапії раку шлунка	55
1.4 Рак шлунка з реалізованими імплантаційними метастазами: результати стандартних методів лікування та стратегія сегрегації групи олігометастатичного захворювання	59
1.5 Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) в комбінованому лікуванні дисемінованого та з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву раку шлунка	63
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	71
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу	71
2.2 Клінічна характеристика та методи лікування хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (1 група хворих)	82
2.3 Клінічна характеристика та методи лікування хворих на	96

	інтраперитонеально дисемінований рак шлунка (2 група хворих)	
2.4	Клінічна характеристика хворих на рак шлунка із застосуванням в комбінованому лікуванні бідирекційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) (3 група хворих)	103
2.5	Методики біологічного методу визначення активності факторів пухлинного мікрооточення	114
2.5.1	Методика отримання первинних пухлинних культур	114
2.5.2	Методика отримання добової культури мезотелію	115
2.5.3	Методика біологічного методу визначення активності чинника некрозу пухлин- α (ЧНП- α) за цитотоксичною дією на чутливу культуру трансформованих мишачих фібробластів L-929	116
2.5.4	Методика біологічного методу визначення активності трансформуючого фактору росту- β (ТФР- β) за ріст-інгібуючою дією на клітинну культуру епітелію легень норки CCL-64	118
2.6.	Методика імуногістохімічного дослідження експресії молекули адгезії Е-кадгерину в гістологічних препаратах карцином шлунка	120
2.7.	Методика визначення вмісту розчинної фракції ICAM-1 (білка гену Intercellular Adhesion Molecule-1) в супернатантах мезотелію хворих на рак шлунка методом імуноферментного аналізу (ІФА)	121
2.8	Оцінка результатів лікування	122
2.9	Методи статистичного аналізу	123
	РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ І, II ТА III ФАЗ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ НА ОСНОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО РЕЦИДИВУВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ТА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШЛУНКА ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ (1 ГРУПА ХВОРИХ)	124
3.1	Безпосередні результати лікування хворих на локалізований та	124

	місцево-поширений рак шлунка	
3.1.1	Вивчення ефективності прецизійного способу обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, як потенційного фактора інтраперитонеальної ексfolіації	126
3.2	Віддалені результати лікування хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка	130
3.3	Вивчення потенційних клінічних, пухлиноасоційованих, та пов'язаних з лікуванням факторів ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори I-III фаз ІМК)	146
3.3.1	Мультифакторний аналіз потенційних предикторів та прогностична номограма ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори I-III фаз ІМК)	174
3.4	Вивчення впливу характеру лімфодисекції на ризик інтраперитонеальної ексfolіації та як наслідок інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор I фази ІМК)	184
	РОЗДІЛ 4 ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ, ЗАЛУЧЕНИХ ДО I, II ТА III ФАЗ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ ШЛУНКА (1 ГРУПА ХВОРИХ)	214
4.1	Визначення місця геномнотабільного молекулярного типу раку шлунка (<i>CDH1</i> -мутований/Е-кадгерин аберантний тип) як ключової складової ризику ініціації початкових фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор I-II фаз ІМК)	214
4.2	З'ясування значимості ЧНП- α та ТФР- β в процесах підтримки подальших етапів інтраперитонеального канцерогенезу у хворих	221

	на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори II-III фаз ІМК)	
4.3	Вивчення зв'язку між показниками експресії мезотелієм молекули адгезії ICAM-1 в процесах мезотеліальної адгезії та транслокації (вивчення стану «преметастатичної ніші») у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор II-III фаз ІМК)	230
РОЗДІЛ 5 ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ АСПЕКТІВ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ IV ФАЗИ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ ШЛУНКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ В УМОВАХ МАНІФЕСТОВАНОГО ІМПЛАНТАЦІЙНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ (2 ГРУПА ХВОРИХ)		236
5.1	Безпосередні результати лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка	236
5.2	Віддалені результати лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка	237
РОЗДІЛ 6 ОБГРУНТУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БІДИРЕКЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ (HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY – HIPEC) В УМОВАХ ІНІЦІАЦІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЇ (I-IV ФАЗ) ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ ШЛУНКА (3 ГРУПАХВОРИХ)		255
6.1	Безпосередні результати лікування хворих на рак шлунка із застосуванням бідирекційної HIPEC	255
6.2	Віддалені результати лікування хворих на рак шлунка із застосуванням бідирекційної HIPEC	262
РОЗДІЛ 7 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		278
ВИСНОВКИ		295
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		299

ДОДАТКИ	301
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	305
ДОДАТОК А	344
ДОДАТОК Б	345

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

БІПРВ	- без інтраперитонеального рецидиву виживаність
БРВ	- безрецидивна виживаність
ВООЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ЗВ	- загальна виживаність
ІГХ	- імуногістохімічне дослідження
ІПР	- інтраперитонеальний рецидив
ІФА	- імуноферментний аналіз
ІМК	- інтраперитонеальний метастатичний каскад
КО	- карциноматоз очеревини
ЛВ	- лімфатичні вузли
ПАМ	- пухлиноасоційовані макрофаги
p	- статистична вірогідність
РШ	- рак шлунка
ТФР- β	- трансформуючий фактор росту β
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФСБ	- фосфатно-сольовий буфер
ЧНП- α	- чинник некрозу пухлин α
CC 0-3	- completeness of cytoreduction score, показник повноти циторедукції
CCL	- клітинна культура епітелію легень норки
CDH1	- ген кодує білок адгезії E-кадгерин
CI	- confidence interval, довірчий інтервал
CRS	- cytoreductive surgery, циторедуктивна хірургія
CTCAE	- Common Terminology Criteria for Adverse Events, загальні термінологічні критерії побічних явищ
D 0, 1, 1+, 2	- об'єм лімфодисекції при хірургічному лікуванні раку шлунка
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group, Східна онкологічна організаційна група
EGF	- Epidermal growth factor, епідермальний фактор росту

- ESMO - European Society for Medical Oncology, Європейське товариство медичної онкології
- FGF - Fibroblast growth factor, фактор росту фібробластів
- G 1-3 - ступінь диференціації пухлини
- G-CSF - Granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
- HB-EGF - Heparin-binding EGF-like growth factor, гепарин-зв'язуючий EGF-подібний фактор росту
- HER2 - human epidermal growth factor receptor 2, рецептор людського епідермального фактора росту, тип 2
- HGR - Hepatocyte growth factor, фактор росту гепатоцитів
- HIPEC - Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія
- HR - hazard ratio, коефіцієнт ризику
- ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1, молекула міжклітинної адгезії 1
- IGF1 - insulin-like growth factor 1, інсуліно-подібний фактор росту 1
- IL - інтерлейкін
- JGCA - Japanese Gastric Cancer Association, Японська Асоціація з раку шлунка
- MMP - Matrix metalloproteinases, матриксні металопротеїнази
- n - кількість хворих
- P 0-3 - “peritoneal”, ступінь карциноматозу очеревини згідно Японської Асоціації з раку шлунка
- PCI - peritoneal cancer index, перитонеальний раковий індекс
- PSOGI - Peritoneal surface oncology group international, Міжнародна група з вивчення пухлин перитонеальної поверхні
- RT-PCR - reverse transcriptase-polymerase chain reaction, зворотня транскриптазна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
- TNM 7 - класифікація злоякісних пухлин 7 перегляду
- VCAM-1 - Vascular cell adhesion molecule 1, молекула адгезії ендотеліоцитів 1
- VEGF - Vascular endothelial growth factor, фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми.

Незважаючи на зниження рівнів захворюваності, рак шлунка (РШ) обіймає п'яте місце в глобальній структурі онкологічної захворюваності та є четвертою найчастішою причиною онкологічної смертності [19, 46, 186]. Станом на 2022 рік захворюваність на РШ в Східній Європі становила 7.7 випадків серед жінок та 16.2 випадків серед чоловіків на 100 000 осіб [19], в Україні діагностовано близько 5,5 тис нових випадків захворювання, серед яких метастатичні випадки склали 44,5% [235].

Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування РШ, зустрічається у 20-30% хворих та складає до 32-35% серед всіх метастатичних випадків [168, 169, 191]. При стадіюючій лапароскопії у хворих із радіологічно «чистою» очеревиною перитонеальні метастази визначають у 10,3% та позитивні перитонеальні цитологічні змиви з очеревини у 12,5% хворих [200]. Метакронний інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування [170, 220], що розвивається у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки [26] та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом РШ [170]. Системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія, а також симптоматичне лікування, є можливими терапевтичними опціями відповідно до сучасних клінічних стандартів [4, 126]. Результати паліативного системного лікування таких хворих характеризуються низькими рівнями виживаності – медіана загальної виживаності складає лише кілька місяців [9, 100, 168, 191].

В якості новітніх методів лікування сьогодні активно досліджуються та впроваджуються методики інтраперитонеальної хіміотерапії [1, 2, 49], що в комбінації з циторедуктивними втручаннями вивчені в рандомізованих дослідженнях для колоректального раку [45, 159], раку яєчників [30, 56, 69, 154], псевдоміксом очеревини [62, 193], мезотеліом очеревини [96, 109], однак залишаються контрверсійними для РШ [4, 126].

Наявність мінімальної залишкової хвороби в черевній порожнині для більшості пухлин травного тракту характеризується домінуючим впливом на

перебіг захворювання, прогноз, та є потужним предиктором інтраперитонеального рецидиву [11, 227]. Інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування навіть при застосуванні післяопераційної ад'ювантної системної хіміотерапії [113]. Таку ситуацію визначає лімітована здатність більшості цитостатичних препаратів проникати у вільну черевну порожнину у значних концентраціях при їх системному застосуванні [111]. Розвиток інтраперитонеального рецидиву вірогідно пов'язаний із наявністю мікроскопічного інтраперитонеального пулу злоякісних клітин до моменту хірургічного втручання [34] або є наслідком інтраопераційної перитонеальної дисемінації [188].

Визначення клініко-морфологічних та молекулярних факторів метакронного імплантаційного метастазування РШ необхідне з точки зору сегрегації групи хворих з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Такі пацієнти кваліфіковані на радикальне хірургічне лікування можуть отримати користь від профілактичного післяопераційного застосування методів інтраперитонеальної ад'ювантної хіміотерапії, зокрема HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) [42]. Проактивна стратегія ад'ювантної інтраперитонеальної боротьби з імплантаційними мікрометастазами видається сьогодні доволі привабливою альтернативою реактивному підходу боротьби з реалізованим метакронним карциноматозом очеревини, що частіше носить паліативний характер.

Подальший прогрес у вивченні клініко-морфологічних та молекулярних факторів інтраперитонеального рецидиву РШ, в контексті створення персоніфікованої ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії, очевидно лежить в площині вивчення фундаментальних механізмів перитонеального метастазування. Порожнина очеревини є потенційною локацією для поширення та імплантації вільних мікрометастазів інтраабдомінальних злоякісних пухлин в умовах спеціальних механізмів клітинної та молекулярної взаємодії [79, 92, 194]. Імплантаційне метастазування є відображенням комплексу поетапних ультраструктурних процесів, що об'єднані терміном – інтраперитонеальний

метастатичний каскад (ІМК), центральну роль в якому відіграють молекулярні медіатори пухлинного мікрооточення [24, 90, 213]. При вивченні імплантаційного метастазування процеси ІМК умовно розподіляють на 4 етапи, що представляють безперервний процес: інтраперитонеальна ексфоліація злоякісних клітин з інфільтрованої первинною пухлиною поверхні серозної оболонки та їх міграція, адгезія до дистантних відділів очеревини, субмезотеліальна транслокація та стромальна інвазія, проліферація і неоангіогенез [24, 87, 146]. Реалізація комплексу процесів ІМК здійснюється в умовах активації багатьох клітин організму хворого та із залученням широкого спектру молекул міжклітинної взаємодії та розчинних факторів пухлинного мікрооточення, що ще задовго до безпосереднього контакту ракових комплексів з очеревиною модулюють стан її структур, готуючи їх до майбутньої «сприятливої» зустрічі із мікрометастазами, їх імплантації та прогресування, одночасно пригнічуючи механізми природної протипухлинної резистентності [24, 54, 157, 234].

Рак шлунка з реалізованими імплантаційними метастазами до сьогодні залишається вкрай складним викликом в клінічній практиці онколога, зважаючи на виражений несприятливий прогноз таких хворих. В мета-аналізах опублікованих досліджень підтверджено статистично вірогідний ріст виживаності при застосуванні циторедуктивних хірургічних втручань та НІРЕС у таких хворих порівняно із системною паліативною хіміотерапією [63, 112], однак питання ширшого (за межами рандомізованих досліджень) застосування такого лікування залишається контроверсійним через обмежений клінічний досвід [64]. Актуальним постає питання сегрегації групи хворих на олігометастатичний інтраперитонеально дисемінований РШ з точки зору ідентифікації групи хворих, яким показане агресивне комбіноване лікування. Хворі з початковими стадіями карциноматозу очеревини, тобто олігометастатичним характером захворювання, демонструють вірогідно кращу виживаність при застосуванні стандартної системної паліативної терапії, паліативних втручань чи агресивної циторедуктивної хірургії [64].

При проведенні системної хіміотерапії популяція вільних інтраперитонеальних мікрометастазів є «захищеною» від дії цитостатичних

препаратів через низьку інтраперитонеальну концентрацію останніх внаслідок існування перитонеоплазматичного бар'єру, та завдяки експресії ряду генів, що відповідають за резистентність злоякісних клітин до протипухлинних препаратів [35]. З іншого боку мікрометастази, що потрапляють в глибокі субмезотеліальні шари очеревини через мікроскопічні «молочні плями» минаючи фази адгезії та субмезотеліальної транслокації ІМК є недосяжними для дії інтраперитонеальної хіміотерапії, через її об'єктивні обмеження в частині незначної глибини пенетрації. Відтак очевидно є необхідність вивчення процедури НІРЕС в бідирекційному режимі (з одномоментним внутрішньовенним введенням хіміопрепаратів) з метою створення терапевтичних концентрацій цитостатиків в обох компартментах перебування мікроскопічних пухлинних комплексів – інтраперитонеальному та субмезотеліальному.

Бідирекційний режим проведення НІРЕС вже сьогодні клінічно апробовано для колоректального раку з імплантаційними метастазами [58, 137] та псевдоміксоми очеревини [181]. Для РШ повідомлено про бідирекційну хіміотерапію лише в нормотермічному режимі [123]. Тому актуальність дослідження бідирекційного режиму НІРЕС для РШ є безсумнівною.

Таким чином, подальший поступ в підвищенні ефективності лікування хворих на РШ з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами лежить в площині теоретичного осмислення проблеми імплантаційного метастазування, вивчення фундаментальних механізмів ІМК та відтак створення нових стратегій комбінованого лікування. Вищенаведене обумовлює актуальність проблеми та доцільність проведення даного наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: „Індивідуалізація лікування пацієнтів з місцево-поширеними, метастатичними та рецидивними пухлинами травного тракту, дихальних шляхів, сечостатевої системи та грудної залози: роль хірургічного компоненту в інтердисциплінарному підході” (2017-2021 рр., № державної реєстрації

0117U001084), “Персоніфікація лікування первинних та рецидивних хворих з раком травного тракту, дихальної, сечостатевої системи і грудних залоз різних вікових категорій на основі клініко-морфологічних та молекулярних факторів прогнозу” (2022-2026 рр., № державної реєстрації 0122U000167).

Мета дослідження. Покращення результатів комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами шляхом застосування комбінованого лікування з використанням внутрішньочеревної гіпертермічної хіміотерапії (HIPEC) у бідирекційному режимі з урахуванням факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду.

Задачі дослідження.

1. Визначити вірогідні клініко-морфологічні фактори ризику ініціації та підтримки інтраперитонеального метастатичного каскаду у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка шляхом вивчення способів обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, віддалених результатів радикального хірургічного лікування та аналізу предикторних чинників інтраперитонеального рецидиву раку шлунка.

2. Розробити предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування.

3. Вивчити вплив об’єму лімфодисекції під час радикального хірургічного лікування хворих на рак шлунка на ризик ініціації інтраперитонеального метастатичного каскаду та відносний ризик інтраперитонеального рецидиву.

4. Визначити зв’язок геномностабільного молекулярного типу раку шлунка з ризиком інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування з метою персоніфікації інтраперитонеальної терапії хворих на рак шлунка.

5. З’ясувати залучення розчинних факторів пухлинного мікрооточення (ЧНП- α , ТФР- β) у процеси імплантаційного метастазування раку шлунка.

6. Дослідити зв’язок функціональних параметрів мезотелію, як «преметастатичної ніші», за показником вмісту розчинної форми молекули адгезії ICAM-1 в супернатантах мезотеліоцитів очередини хворих на рак шлунка, з ризиком інтраперитонеального рецидиву.

7. Виділити групу хворих на рак шлунка з імплантаційними олігометастазами, що вимагає активної тактики комбінованого лікування, на основі вивчення клінічної ефективності стандартних методів лікування.

8. Обґрунтувати доцільність застосування НІРЕС в бідирекційному режимі на основі положень інтраперитонеального метастатичного каскаду, вивчити її клінічну ефективність у хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами та сформулювати алгоритми клінічного застосування з врахуванням досліджених факторів.

Об'єкт дослідження – рак шлунка з маніфестованими імплантаційними інтраперитонеальними метастазами або ризиком інтраперитонеального рецидиву.

Предмет дослідження: загальна виживаність (ЗВ), безрецидивна виживаність (БРВ), виживаність без інтраперитонеального рецидиву (БІПРВ) у хворих на резектабельний рак шлунка залежно від клініко-морфологічних, хірургічних та молекулярних факторів прогнозу, стану мезотелію; результативність використання номограми ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування; ефективність стандартних методів лікування хворих на рак шлунка з маніфестованими імплантаційними метастазами; ефективність НІРЕС в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, ендоскопічні, радіологічні (рентгенобстеження, ультразвукові дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія), цитологічне, гістологічне, імуногістохімічне дослідження з визначенням експресії Е-кадгерину клітинами первинної карциноми шлунка та перитонеальних метастазів, імуноферментний аналіз з визначенням концентрації розчинної форми молекули адгезії ICAM-1 в супернатантах мезотелію, біологічний метод визначення рівня цитокінів (чинника некрозу пухлин- α та трансформуючого фактору росту- β) в супернатантах первинних пухлинних культур, клітин змивів з очеревини, мезотелію. Таблиці частот та зв'язків аналізували за допомогою точного критерію Фішера та критерію χ^2 . Аналіз взаємозв'язку поміж цифровими параметрами проведено за допомогою

коефіцієнту кореляції Пірсона. Для дослідження кумулятивної виживаності хворих використовували цензурований метод Каплана–Мейера. Визначення вірогідності у різниці рівнів виживаності в окремих групах хворих здійснено за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту. Для оцінки зв'язку різних характеристик груп хворих із тривалістю виживаності в рамках мультиваріаційного аналізу використовували пропорційну модель Кокса.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на основі дослідження фундаментальних та клінічних аспектів прогресування раку шлунка ідентифіковано комплекс факторів інтраперитонеального метастатичного каскаду. На основі результатів мультифакторного аналізу вірогідних чинників створено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Отримані результати дають підстави сформулювати групу хворих високого ризику інтраперитонеального рецидиву з необхідністю подальшої інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі.

В якості елемента молекулярного профілювання раку шлунка з метою персоніфікації ад'ювантної внутрішньочеревної хіміотерапії підтверджено вірогідний зв'язок геномностабільного молекулярного типу (*CDH1*-мутованого/*E*-кадгерин аберантного типу) як самостійного фактора із розвитком інтраперитонеального рецидиву.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка та концентрацією розчинної фракції молекули адгезії ICAM-1 в супернатантах мезотеліоцитів очеревини, що підтверджує цитокіновий регуляторний вплив первинної пухлини шлунка на «преметастатичну нішу» очеревини. На підтвердження теорії «зерна та сприятливого ґрунту» виявлено статистично вірогідний зв'язок між підвищеною концентрацією ICAM-1 ($\geq 0,1$ нг/мл) в супернатантах мезотеліоцитів і ризиком інтраперитонеального рецидиву раку шлунка, а також з негативним віддаленим прогнозом хворих.

Розширено наукові дані щодо участі ЧНП- α в процесах загальної ініціації прогресування раку шлунка. Зокрема, виявлено ріст вмісту ЧНП- α в

супернатантах первинних пухлинних культур зі збільшенням стадії раку шлунка ($p=0,011$) та регіонарним лімфогенним метастазуванням ($p=0,0052$), а також встановлено статистично вірогідний зв'язок між концентрацією цього цитокіну та 2-річною загальною та безрецидивною виживаністю хворих на рак шлунка. Продемонстровано вірогідний ріст концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини при клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації, що є свідченням цитокінової підтримки процесів інтраперитонеального метастатичного каскаду паракриновим шляхом клітинами очередини.

На основі концепції інтраперитонеального метастатичного каскаду обґрунтовано необхідність бідирекційного режиму проведення HIPEC. Вперше продемонстровано клінічну ефективність HIPEC в бідирекційному режимі та запропоновано алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами з врахуванням досліджених факторів ІМК.

Практичне значення одержаних результатів. У дисертації висвітлено нові рішення науково-практичної проблеми лікування хворих на рак шлунка з реалізованими метастазами по очеревині шляхом сегрегації хворих з обмеженим ступенем поширення імплантаційних метастазів та олігометастатичним характером перебігу, що можуть стати кандидатами для активного комбінованого лікування.

Розроблено спосіб прецизійного обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка на основі цифрової обробки фотографій макропрепаратів з контуруванням макроскопічного краю пухлини. Створено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування. Це дало змогу виділити групу хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка, що вимагає персоніфікованого підходу із застосуванням ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу після хірургічного втручання.

В контексті персоніфікованого лікування підтверджено необхідність молекулярного профілювання раку шлунка, зокрема визначення його

геномностабільного молекулярного типу як вірогідного предиктора інтраперитонеального рецидиву. Обґрунтовано відсутність впливу об'єму лімфодисекції на ризик інтраперитонеального рецидиву, а відтак відсутність необхідності ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії після D2 лімфодисекції.

Продемонстровано клінічну ефективність застосування НІРЕС в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка. Розроблено алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами з використанням НІРЕС в бідирекційному режимі.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у клінічну практику Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, у педагогічний процес підготовки лікарів-інтернів та слухачів факультету післядипломної освіти на кафедрі онкології та радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно провів науковий пошук і обґрунтував обраний напрямок досліджень, сформулював актуальність роботи. Особисто провів патентно-інформаційний пошук та огляд наукової літератури, присвяченої проблемам інтраперитонеального метастатичного каскаду та сучасним тенденціям до комбінованого лікування інтраперитонеально дисемінованого раку, визначив мету та завдання роботи. Автор особисто опрацював та запровадив у клінічну практику методику НІРЕС в бідирекційному режимі. Дисертант виконав 15 % та приймав участь у 60 % оперативних втручань з приводу раку шлунка. Дисертант самостійно провів 100 % процедур НІРЕС, здійснював інтраопераційну оцінку ступеню перитонеальної дисемінації та факторів ризику метакронного карциноматозу очеревини. Проводив збір клінічного матеріалу, комплексне обстеження та лікування хворих. Проводив збір біологічних зразків та брав участь у лабораторних дослідженнях факторів пухлинного мікрооточення, молекул адгезії, імуногістохімічних та інших дослідженнях. Науковий аналіз, статистичну обробку, інтерпретацію і узагальнення отриманих результатів дослідження, формування основних

положень дисертації, оформлення дисертації та публікацій автор виконав самостійно. Обговорення отриманих результатів здійснено автором самостійно. Запозичень ідей та розробок у співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на: 17th ECCO – 38th ESMO – 32nd ESTRO European Cancer Congress “Reinforcing multidisciplinary” (Амстердам, Нідерланди, 2013 р.), 9th International Congress on peritoneal surface malignancies (Амстердам, Нідерланди, 2014 р.), ESMO 16th World Congress on gastrointestinal cancer (Барселона, Іспанія, 2014 р.), 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress “Reinforcing multidisciplinary” (Відень, Австрія, 2015 р.), 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Краків, Польща, 2016 р.), XIII З’їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016), 4th International conference “Advances in surgical oncology” (Люблін, Польща, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «150 річчя Львівського лікарського товариства» (Львів, 2017 р.), European Gastric Cancer Congress (Лейден, Нідерланди, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології» (Київ, 2018 р.), 38th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Будапешт, Угорщина, 2018 р.) XXIV З’їзді Польського товариства хірургії онкологічної (Щецін, Польща, 2018), ESMO 20th World Congress on gastrointestinal cancer (Барселона, Іспанія, 2018 р.), міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні методи лікування в клінічній онкології» (Україна-Греція, Київ, 2018 р.), 11th International workshop on peritoneal surface malignancy (Париж, Франція, 2018 р.), 13th International Gastric Cancer Congress (Прага, Чеська Республіка, 2019), XVIII Конгресі Світової федерації Українських лікарських товариств (Львів, 2020 р.), 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Лісабон, Португалія, 2021 р.), XIV З’їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2021), науково-практичній on-line конференції «Мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка» (Запоріжжя-Київ-Львів, 2021 р.), спільному засіданні обласних осередків Асоціації хірургів та Асоціації онкологів України (Львів, 2022 р.), 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Бордо, Франція, 2022 р.), 4-му

онкологічному конгресі UPTODATE 4.0 + Молекулярні зустрічі (Київ, 2023 р.), 15th International Gastric Cancer Congress (Йокогама, Японія, 2023), науково-практичній конференції «Гнатишаківські читання 2023: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози» (Львів, 2023 р.), науково-практичній конференції «Виклики і можливості персоналізованої протипухлинної терапії» (Рівне, 2023 р.), науково-практичній конференції «Актуальні питання хірургії в умовах військового стану» (Львів, 2024 р.), 5-му онкологічному конгресі UPTODATE 5.0 (Київ, 2024 р.), 16th International Gastric Cancer Congress (Амстердам, Нідерланди, 2025), XXXI З'їзді Польського товариства хірургії онкологічної (Люблін, Польща, 2025).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових праць, з яких 10 статей у провідних фахових виданнях, затверджених МОН України, 9 статей в закордонних журналах індексованих в міжнародних наукометричних базах, 17 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних, одержано 2 патенти на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний стан проблеми лікування хворих на інтарперитонеально дисемінований рак шлунка.

Незважаючи на зниження рівня захворюваності рак шлунка (РШ) обіймає п'яте місце в глобальній структурі онкологічної захворюваності та є четвертою найчастішою причиною онкологічної смертності [19, 46, 186]. Згідно з даними GLOBOCAN Cancer Network станом на 2022 рік захворюваність на РШ в Східній Європі становить 7.7 випадків серед жінок та 16.2 випадків серед чоловіків на 100 000 осіб [19]. Відповідно до даних національного канцер-реєстру у 2022 р. в Україні діагностовано 5401 новий випадок РШ, серед яких метастатичні випадки склали 44,5% [235].

Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування РШ, що зустрічається у 20-30% хворих та складає до 32-35% серед всіх метастатичних випадків [168, 169, 191]. При стадіюючій лапароскопії у хворих із радіологічно «чистою» очеревиною перитонеальні імпланти визначають у 10,3% та позитивні перитонеальні цитологічні змиви з очеревини у 12,5% хворих [200]. Метакронний інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка після радикального хірургічного лікування [170, 220], що розвивається у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки [26] та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом раку шлунка [170].

Відповідно до сучасних міжнародних клінічних рекомендацій тільки системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія а також підтримуюча терапія є можливими терапевтичними опціями [4, 126]. Однак результати системного паліативного лікування характеризуються низькими рівнями виживаності – медіана загальної виживаності таких хворих складає лише кілька місяців [9, 100, 168, 191].

В якості новітніх методів лікування сьогодні активно досліджуються та впроваджуються методики інтраперитонеальної хіміотерапії [1, 2, 8, 49], що в комбінації з циторедуктивними втручаннями вивчені в рандомізованих

дослідженнях для колоректального раку [45, 159], раку яєчників [30, 56, 69, 154], псевдоміксом очеревини [62, 193], мезотеліом очеревини [96, 109], однак залишаються контрверсійними для раку шлунка [4, 126]. Подальший поступ лежить в площині з'ясування та вивчення фундаментальних механізмів перитонеального метастазування. Проблема вивчення молекулярних механізмів імплантаційного метастазування злоякісних пухлин до сьогодні залишається вкрай актуальною, оскільки на даному етапі у галузі наукових медичних знань залишається неподоланим «глибоке провалля» між онкологами-клініцистами та молекулярними біологами, що різко обмежує розробку нових терапевтичних стратегій [24]. На основі результатів молекулярних досліджень вже сьогодні формується стратегія превенції та лікування інтраперитонеального метастазування, що може включати наступні заходи: попередження інтраопераційної ексфоціації клітин в черевну порожнину через мінімізацію хірургічної травми та пов'язаного з цим запалення, локо-регіонарне застосування хіміопрепаратів, застосування таргетної терапії на рівні пухлинної клітини, медіаторів запалення, пухлинної адгезії, а також, модуляції метастатичного фенотипу пухлинних клітин [41, 67, 91, 108, 189, 231, 237]. Такі напрямки сьогодні є предметом активних досліджень, однак створення нових стратегій комбінованого лікування хворих з імплантаційними метастазами вимагає подальшого теоретичного осмислення проблеми інтраперитонеального метастатичного каскаду.

1.2 Інтраперитонеальний метастатичний каскад як універсальний біологічний механізм реалізації імплантаційного метастазування. Роль факторів пухлинного мікрооточення.

Порожнина очеревини – це вкритий тонким шаром мезотелію простір черевної порожнини, що є потенційною локацією для різноманітних запальних та неопластичних уражень. Поверхня очеревини може бути потенційним «грунтом» для імплантації вільних мікрометастазів інтраабдомінальних злоякісних пухлин в умовах спеціальних механізмів клітинної та молекулярної взаємодії [79, 92, 194]. Імплантаційне метастазування є відображенням комплексу поетапних ультраструктурних процесів, що разом об'єднані терміном інтраперитонеальний

метастатичний каскад (ІМК), центральну роль в якому відіграють молекулярні медіатори [24]. Розвиток маніфестованого карциноматозу очеревини є результатом багатоступеневого процесу подій ІМК, що супроводжується поетапною активацією метастатично-асоційованих генів та, як наслідок, дисемінацією пухлинних клітин з поверхні первинної пухлини до віддалених ділянок очеревини з утворенням незалежних перитонеальних імплантів.

Важливу роль у процесах інтраперитонеального канцерогенезу відіграє мезотелій очеревини. Мезотеліальні клітини (переважно плоскі клітини діаметром близько 25 мкм) формують моношар, що лежить на базальній мембрані та сполучній тканині, де знаходяться кровоносні та лімфатичні судини, макрофаги, лімфоцити та фібробластоподібні клітини [152]. Клітини мезотелію зміненої кубічної форми формують так звані «молочні плями» (milky spots), що мають діаметр 15-800 мкм та у великій кількості знаходяться на ділянках очеревини, де клініцисти найчастіше зустрічають імплантаційні метастази – зона великого сальника, парієтальної очеревини куполів діафрагми, порожнини малого тазу [122]. В межах «молочних плям» кубічний мезотелій формує отвори (стомати) між клітинами шириною до 3-12 мкм, через які відбувається швидке всмоктування рідини з черевної порожнини до субмезотеліальної лімфатичної системи. Стомати – це прямий шлях також для бактерій та злоякісних клітин з черевної порожнини до початкових лімфатичних судин очеревини та, відтак, до глибоких субмезотеліальних шарів [205].

Мезотелій володіє цілим рядом функцій, що забезпечують інтраперитонеальний гомеостаз, а саме: створення неадгезивного захисного фізіологічного бар'єру шляхом секреції протеогліканів та гіалурону; транспорт рідини та клітин з черевної порожнини в спосіб активного мікропіноцитозу та шляхом прямого всмоктування через стомати; участь у ініціації запалення та імунній відповіді шляхом секреції прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, IL-1, G-CSF, ЧНП- α , простагландинів, протеаз та елементів екстрацелюлярного матриксу, зокрема деяких молекул адгезії в т.ч. ICAM-1, VCAM-1, Е-кадгерину, N-кадгерину, інтегринів; а також важлива роль у репарації тканин шляхом вивільнення ряду факторів росту, таких як ТФР- β , ЧНП- α , VEGF та ін. [95, 143,

175]. Значна кількість вищенаведених механізмів та функцій мезотеліальних клітин в різний спосіб широко залучені до процесів ІМК [24]. Мезотеліальні клітини формуючи більш фібробластоподібний фенотип також здатні включатися до процесів епітеліально-мезенхімальної трансформації, наприклад під впливом TGF- β [214].

При вивченні імплантаційного метастазування процеси ІМК умовно розподіляють на декілька етапів, які часто вивчаються окремо, проте, представляють безперервний процес [90, 98, 140, 213, 228]. Отже, сьогодні відомо про 4 основні етапи інтраперитонеального метастатичного каскаду [24, 87, 146]:

- Інтраперитонеальна ексfolіація злоякісних клітин з інфільтрованої первинною пухлиною поверхні серозної оболонки та їх міграція;
- Адгезія до дистантних відділів очеревини;
- Субмезотеліальна трансloкація;
- Стромальна інвазія, проліферація та неоангіогенез.

1.2.1 Фаза І: інтраперитонеальна ексfolіація.

Вільні інтраперитонеальні злоякісні клітини є ознакою субклінічного карциноматозу очеревини та у переважній більшості випадків є причиною формування макроскопових метастатичних колоній [88, 183, 226]. Наявність інтраперитонеальної мінімальної резидуальної хвороби може бути пов'язана із 3 групами факторів: пухлинно-асоційованими факторами, хірургічно-асоційованими, а також, післяопераційними факторами.

Пухлинно-асоційовані фактори.

Наявність вільних злоякісних клітин в черевній порожнині є результатом їх ексfolіації із серозної оболонки ураженого органа за умови її пухлинної інфільтрації чи проростання у суміжні органи [75, 127], ексfolіації із поверхні метастатично уражених лімфатичних вузлів, особливо у випадку перинодальної інфільтрації жирової клітковини [176], а також, внаслідок перфорації пухлини [215].

Хірургічно-асоційовані фактори.

До інтраперитонеального поширення може призвести умовно-радикальна чи паліативна операція. Інтраперитонеальна дисемінація, окрім доопераційного періоду, може також відбуватися інтраопераційно – під час хірургічних маніпуляцій [24, 50]. Окрім того, перитонеальна дисемінація може бути результатом лімфатичної екстравазації злоякісних клітин в часі проведення лімфодисекції [99]. Захоплення та фіксація мікрометастазів в згортки фібрину в місцях травми очеревини може стимулювати їх проліферацію шляхом приєднання фібрину до ракової клітини через інтегрини та неінтегринові рецептори [192].

Післяопераційні фактори.

Радикальне хірургічне видалення пухлини залишається єдиним потенційно курабельним методом лікування більшості локалізацій злоякісних пухлин. Однак, видалення первинної пухлини може призвести до індукції проліферації резидуальних мікрометастазів внаслідок елімінації факторів-інгібіторів проліферації пухлинних клітин та ангіогенезу, що продукуються власне первинною пухлиною [23, 50]. Іншим можливим шляхом індукції росту мікрометастазів у післяопераційному періоді може бути запальний процес асоційований із загоєнням післяопераційної рани чи хірургічними ускладненнями [23]. В експериментальних моделях продемонстровано, що ріст інтраперитонеально введених клітин раку товстої кишки пришвидшувався в умовах паралельного інтраперитонеального введення запального ексудату [195].

Центральними модераторами процесів запалення є макрофаги, що продукують ряд медіаторів та факторів росту, що можуть впливати на пухлинний ріст [37, 128]. Стимуляція чи інгібіція макрофагами пухлинного росту може бути абсолютно амбівалентною та залежить від пухлинного мікрооточення та строми. Проте, так чи інакше, існує тісний зв'язок між запаленням асоційованим із операційною травмою та ростом пухлини [24].

Злоякісна трансформація та пухлинна прогресія супроводжуються змінами рецепторного статусу поверхні ракової клітини. Фаза дисемінації, очевидно, ініціюється внаслідок порушення регуляції експресії молекул міжклітинної адгезії [233, 237]. Послаблення міжклітинних контактів створює умови для

спонтанної ексфоціації злоякісних клітин з поверхні первинної пухлини та їх інтраабдомінального розповсюдження. Мутації гену CDH1, що кодує E-кадгерин, асоційовані із формуванням інвазивного фенотипу пухлини [22, 65]. Відсутність експресії E-кадгерину спостерігається в первинних пухлинах різних локалізацій: колоректального раку [202], раку шлунка [118, 230] та раку яйників [97, 185]. Порухення регуляції E-кадгерину може відбуватися на різних рівнях: від соматичних мутацій гену E-кадгерину чи генів α - та β -катенінів, до порушення процесів транскрипції на рівні промотору E-кадгерину та посттрансляційних функціональних порушень на рівні фосфорилування β -катенінів чи ензимного розщеплення екстрацелюлярної частини E-кадгерину [24, 138].

Важливу роль в процесах інтраперитонеального канцерогенезу відіграють макрофаги, що знаходяться в первинній пухлині. Термін «пухлиноасоційовані макрофаги» (ПАМ) застосовується щодо зрілих моноклеарних фагоцитів, які безпосередньо інфільтрують злоякісну пухлину. В експериментальних дослідженнях отримано суперечливі результати стосовно цитотоксичної дії ПАМ щодо ракових клітин. Було продемонстровано, що рівень продукції цитотоксичних цитокінів є нижчим у ПАМ порівняно із макрофагами периферичної крові [53]. Окрім того, відповідно до висновків деяких авторів, інтенсивна макрофагальна інфільтрація пухлини асоціюється з агресивним перебігом захворювання та парадоксальною підтримкою пухлинної прогресії макрофагами, особливо на початкових стадіях захворювання [187, 234]. В будь-якому разі, сьогодні відомо, що на фоні низької цитотоксичності ПАМ, продукти їх секреції можуть демонструвати стимулюючу щодо злоякісних клітин активність, індукуючи ангіогенез та протеоліз елементів екстрацелюлярного матриксу. Так ПАМ можуть продукувати [25]:

- ЧНП- α , IL-1, IL-6, IL-8, interferon- γ (IFN- γ) – індукують адгезію, інвазивність та проліферацію;
- MMP-9 – руйнуючи елементи екстрацелюлярного матриксу індукує десквамацію та інвазію;
- IL-10 – діє в якості імуносупресивного фактора;

- EGF – підвищує інвазивність;
- ТФР- α – стимулює ріст та ангіогенез;
- ТФР- β – стимулює ріст та метастатичний потенціал;
- FGF – стимулює ріст та ангіогенез.

Перитонеальні макрофаги (субмезотеліальні мононуклеари) володіють цитотоксичною дією щодо ракових клітин, проте, їх диференціювання відбувається в умовах імплантаційного прогресування раку під впливом розчинних факторів пухлинного мікрооточення, що призводить до утворення близьких за своїм фенотипом до ПАМ, так званих асцит-асоційованих макрофагів (ААМф). Для ААМф характерне зниження природної цитотоксичності та, відтак, тумороцидного потенціалу [10, 229], а також подальша секреція макрофагальних цитокінів, що можуть стимулювати прогресію та метастазування. Таким чином, ААМф виступають радше як фактор, що забезпечує підтримку імплантаційного метастазування, а не навпаки [234]. Відтак згідно з висновками багатьох авторів, на початкових етапах метастазування ракові клітини потребують підтримки паракринних факторів росту, що вивільняються власними клітинами організму хворого. Цей феномен свого часу був названий «цитокінною підтримкою пухлинної прогресії перитонеальними макрофагами». Тоді як, на пізніх стадіях дисемінації, клітинна гетерогенність пухлини на користь високоагресивних субпопуляцій забезпечує аутокринну стимуляцію росту та прогресії метастазуючої пухлини [147, 187, 234].

В процесах ініціації інтраперитонеального канцерогенезу важливу роль відіграють також позаклітинні протеолітичні ензими – сімейство матриксних металопротеїназ, що здатні розщеплювати майже всі види білків екстрацелюлярного матриксу. Висока експресія металопротеїназ та симультанна дерегуляція Е-кадгерину призводять до клональної селекції більш мобільних клітин з високим потенціалом до дисемінації. Основним джерелом матриксних металопротеїназ є безпосередньо ракові клітини або індуковані пухлиноасоційовані фібробласти та макрофаги [148]. Під впливом ТФР- β може відбуватися експресія MMP-1 (колагеназа) та MMP-3 (стромелізин-1)

мезотеліальними клітинами, що сприяє субмезотеліальній транслокації мікрометастазів на подальших етапах ІМК [131].

Таким чином, вищенаведені молекулярні механізми призводять до утворення в черевній порожнині окремої субпопуляції клітин – вільних інтраперитонеально мігруючих злоякісних клітин. Очевидно, інтраперитонеальна десквамація та персистенція резидуальних злоякісних клітин, а також імплементація їх метастатичного потенціалу у маніфестовані імплантаційні метастази, асоційовані із рядом клінічних факторів. До таких саме відносяться: стадія захворювання та гістологічна структура пухлини, якість та повнота хірургічного втручання, а також, наявність післяопераційних ускладнень, що можуть супроводжуватися ексудацією та запаленням. Популяція таких ексfolіованих ракових клітин є доволі гетерогенною: від клітин із високоінвазивним метастатичним фенотипом до неінвазивних клітин [24]. Значна частина одних та інших клітин елімінується із черевної порожнини по шляхах фізіологічного лімфообігу: через «молочні плями» великого сальника та очеревини правого купола діафрагми, де, окрім того, існує виражений ритмічний респіраторний негативний тиск. Відтак, вільні злоякісні клітини отримують можливість імплантації у глибоких субмезотеліальних шарах очеревини минаючи деякі фази ІМК (адгезії та субмезотеліальної транслокації), навіть незважаючи на велику кількість макрофагів в зоні «молочних плям» [32].

Метастатична активність десквамованих з поверхні первинної пухлини вільних інтраперитонеальних злоякісних клітин знаходиться під активним впливом факторів пухлинного мікродовкілля. Так, відомий індуктор апоптозу – чинник некрозу пухлини- α (ЧНП- α) може викликати ефект парадоксальної стимуляції проліферації у доволі широкого спектру пухлинних ліній [107, 206]. Причини такого протилежного впливу ЧНП- α на злоякісні клітини-мішені до сьогодні остаточно не з'ясовані. Більше цього, не виключено, що на різних етапах ІМК участь ЧНП- α може бути прямо протилежною [234]. ЧНП- α може впливати на активність протеаз, модулювати експресію рецепторів адгезії на поверхні пухлинних клітин та клітин організму, підвищуючи продукцію ІЛ-6 модулювати метастатичну поведінку пухлини, а також, опосередковувати секрецію

проангіогенних факторів, таких як IL-8 та VEGF [222]. Так, відомо про обернену залежність цитотоксичної активності перитонеальних макрофагів та рівня ЧНП- α в асцитичній рідині. Виявлено, що рівень концентрації цього цитокіну є значно вищий в асциті хворих на рак яєчників з канцероматозом очеревини порівняно із концентрацією у плазмі крові цих же хворих та у перитонеальній рідині здорових людей [158]. Джерелом ЧНП- α можуть бути як самі пухлинні клітини так і інші клітини: мезотеліальні клітини, пухлиноасоційовані макрофаги, перитонеальні макрофаги та фібробласти, лімфоцити, гранулоцити та інші [24]. Експериментальні дані свідчать про ЧНП- α як про одного із потужних протипухлинних факторів організму, але, разом з тим, і про високу ймовірність залучення цього цитокіну до процесів пухлинної прогресії та метастазування [14, 150, 207]. Пухлина, нагромаджуючи в перитонеальній рідині продукти своєї паракринної активності, в тому числі зокрема ЧНП- α , інгібує тумороцидну активність перитонеальних макрофагів, а також індукує синтез ними цитокінів, які в свою чергу підтримують імплантаційне метастазування на пізніших стадіях пухлинного процесу. ТФР- β може активно сприяти успішній реалізації сценарію подій ІМК через вплив на морфологію та функцію мезотеліальних клітин, зокрема через механізми епітеліо-мезенхімального (мезотеліо-мезенхімального) переходу [119, 130, 139, 144, 172, 173].

Онкологам давно відомі факти органоспецифічного метастазування пухлин певних локалізацій з ураженням «улюблених» органів-мішеней [236]. Встановлено, що ряд пухлин ще на стадії локального росту за допомогою факторів пухлинного мікрооточення здатні змінювати функції мезотелію очеревини – посилювати його адгезивність шляхом експресії ICAM-1 [120], індукувати продукцію ним власних розчинних факторів пухлинного мікрооточення (цитокінів, протеаз), які можуть накопичуватись в черевній порожнині з кумуляцією їх в лімфатичних стоматах [79]. Відтак, вільні злоякісні клітини, що розповсюджуються різними шляхами метастазування, формують маніфестовані метастази лише імплантаційного характеру в межах листків очеревини, тобто в тканинах з певним складом екстрацелюлярного матриксу, певним набором цитокінів та рецепторів адгезії [24, 199].

Дані факти сьогодні обґрунтовано в рамках теорії органоспецифічної колонізації, перші гіпотези якої висунуті ще більше 100 років тому. У 1889 році англійським хірургом Стівеном Педжетом в журналі «Lancet» вперше сформульовано так звану теорію «зерна та ґрунту» [167], що сьогодні звучить також як теорія «преметастатичної ніші» або «хомінгу» [13, 146, 209]. Так, у класичному дослідженні Н. Katanagi зі співав. [105] продемонстровано, що введення лінії клітин з імплантаційного метастазу в селезінку та черевну порожнину призводило до розвитку метастазів виключно по очеревині, тоді як введення лінії клітин із гематогенного метастазу в селезінку та черевну порожнину – до розвитку виключно гематогенних метастазів у печінку у лабораторних тварин.

Таким чином, можна припускати, що ще задовго до безпосереднього контакту ракових комплексів з очервиною розчинні фактори пухлинного мікрооточення модулюють стан структур очеревини, готуючи їх до майбутньої «сприятливої» зустрічі із мікрометастазами, їх імплантації та прогресування, одночасно пригнічуючи механізми природної протипухлинної резистентності [24, 54, 157].

1.2.2 Фаза II: адгезія до дистантних відділів очеревини.

Наступним етапом ІМК є адгезія злоякісних клітин до віддалених ділянок очеревини. Сьогодні розрізняють два основних шляхи адгезії злоякісних клітин до структур очеревини, що можуть мати місце на різних етапах ІМК: гетеротипова клітинно-клітинна адгезія та клітинно-матриксна адгезія [24].

Одним із механізмів гетеротипової клітинно-клітинної адгезії є фіксація пухлинних клітин до активованих мезотеліоцитів, що експресують міжклітинну молекулу адгезії-1 (intercellular adhesion molecule – ICAM-1). Гіперекспресія ICAM-1 на поверхні мезотеліоцитів відбувається під впливом IL-1 β , ЧНП- α та IL-6, що можуть вивільнятися пухлиноасоційованими чи перитонеальними макрофагами [199, 232]. ICAM-1 комплементарно з'єднується з трансмембранним протеїном на поверхні злоякісної клітини – сіалофорином (CD 43) [201, 232].

Іншим можливим варіантом клітинно-клітинної адгезії пухлинних клітин до мезотеліоцитів є інтегрин-залежний шлях адгезії. Інтегрини – це кальцій/магній залежні трансмембранні глікопротеїди, які функціонують як міжклітинні та клітинно-субстратні рецептори, що забезпечують адгезію та двохсторонню сигнальну трансдукцію до активного цитоскелету пухлинної клітини, а також забезпечують міграцію злоякісної клітини в екстрацелюлярному матриксі на наступних етапах ІМК. Адгезія між раковою клітиною (а також макрофагами, лімфоцитами) та мезотеліоцитами відбувається за рахунок зв'язку інтегринів $\alpha L\beta 2$ (CD11a) та $\alpha M\beta 2$ (CD11b), експресованих на пухлинній клітині, з експресованим на мезотелії ICAM-1 (CD56); а також, в спосіб зв'язку інтегринів $\alpha 4\beta 1$ та $\alpha 4\beta 7$, експресованих на раковій клітині, з експресованою на мезотелії судинно-клітинною молекулою адгезії-1 (vascular cellular adhesion molecule – VCAM-1) (CD106) [7, 24]. Участь інтегрин-залежного шляху адгезії підтверджено у канцерогенезі колоректального раку [153], раку шлунка [141]. Продемонстровано вірогідний корелятивний зв'язок між експресією інтегринів та ступенем агресивності різних пухлин [68, 224].

Моношар мезотелію очеревини вкритий «ковдрою» перицелюлярного матриксу, що складається в основному із гіалуронової кислоти. Одним із варіантів клітинно-матриксної адгезії є фіксація пухлинної клітини до гіалуронату мезотелію за допомогою експресованого на ній рецептору CD 44. CD 44 – це трансмембранний глікопротеїд, що експресується на поверхні багатьох нормальних та пухлинних клітин, бере участь у активації та міграції лейкоцитів та макрофагів, але, як рецептор до гіалуронату, відіграє важливу роль в матриксній адгезії злоякісних клітин до очеревини [70]. Експресія CD 44 підвищується під впливом ТФР- β , що виділяється внутрішньопухлинними фібробластами у хворих на рак шлунка [106]. Перитонеальна адгезія може бути ініційована запаленням, оскільки експресія CD 44 підвищується під впливом ІЛ- 1β та ЧНП- α [199].

Таким чином, хвилеподібна зміна гетеротипової та клітинно-матриксної адгезії може призводити до поетапної фіксації та рухливості злоякісних клітин в процесі зміни фаз ІМК.

1.2.3 Фаза III: субмезотеліальна транслокація

Існує 2 можливих шляхи субмезотеліальної міграції злоякісних клітин після їх адгезії:

- Пряма субмезотеліальна міграція через міжклітинні проміжки між мезотеліоцитами (стомати);
- Субмезотеліальна інвазія через механізми знищення мезотеліального моношару [24].

На підтвердження вищенаведеного деякі дослідження демонструють морфологічні зміни мезотеліоцитів при їх сумісному культивуванні із пухлинними клітинами, що супроводжуються сепарацією міжклітинних зв'язків між мезотеліоцитами з оголенням субмезотеліальної базальної мембрани, ексфоліацією мезотеліоцитів чи навіть апоптозом мезотелію з руйнацією клітинних мембран та фрагментацією ядер [145].

Активну участь у процесах субмезотеліальної транслокації приймають матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinase – MMP). Так, MMP-2 руйнує колаген IV типу, ламінін та фібронектин, тобто всі компоненти базальної мембрани, що забезпечує інвазію пухлинних клітин в субмезотеліальну строму. Останні дослідження доводять вірогідний вплив MMP-1, 7 на процеси інтраперитонеального прогресування раку шлунка [223]

1.2.4 Фаза IV: стромальна інвазія, проліферація та неоангіогенез

Процеси подальшої міграції пухлинних клітин в субмезотеліальній стромі та їх фіксація є інтегрин-залежними, та пов'язані із взаємодією інтегринів з компонентами екстрацелюлярного матриксу [177]. Перитонеальні ракові клітини експресують наступні інтегрини: $\alpha 2 \beta 1$ – рецептор комплементарний до ламініну та колагену; $\alpha 3 \beta 1$ – рецептор комплементарний до ламініну, фібронектину та колагену; $\alpha v \beta 5$ – рецептор комплементарний до фібронектину, вітронектину та фібриногену; $\alpha 6 \beta 4$ – рецептор комплементарний до проміжних філаментів актину [94, 149].

Активація інтегринових рецепторів ініціює проліферацію пухлинних клітин через $\beta 1$ -інтегриновий сигнальний шлях [47, 184]. Підтвердженням

інтегрин-залежних механізмів у процесах ІМК є вірогідне зменшення ознак перитонеальної дисемінації у лаболаторних щурів в умовах експериментального канцероматозу очеревини при застосуванні анти β 1-інтегринових антитіл [217].

Прямим шляхом до реалізації інтегрин-залежних механізмів інтраперитонеального канцерогенезу є механічне пошкодження моношару мезотелію під час хірургічного втручання. Хірургічна травма очеревини є провідним фактором адгезії пухлинних клітин до очеревини та імплементації механізмів ІМК [232].

Окрім того, хірургічна травма ініціює продукцію активованими мезотеліальними клітинами низки факторів росту, що можуть стимулювати проліферацію пухлинних клітин [208]. Так, наприклад, мезотеліоцити здатні синтезувати фактору росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor – HGF), що стимулює проліферацію інтраперитонеальних пухлинних клітин при різних локалізація раку [85]. Активованій хірургічною травмою чи запаленням (під впливом IL-1 β та ЧНП- α) мезотелій може продукувати гепаринзв'язуючий епідермальний фактору росту (heparin binding epidermal growth factor – HB-EGF), що стимулює адгезію, інвазію та проліферацію пухлинних клітин [7]; чи продукувати VEGF під впливом фактору росту фібробластів-2 (fibroblast growth factor – FGF-2), що може ініціювати процеси неоангіогенезу в імплантах [190].

Таким чином, субмезотеліальна сполучна тканина, що характеризується високим вмістом мікросудин та факторів росту, в структурі ІМК є кінцевим «домашнім» середовищем для імплантації інтраперитонеальних пухлинних клітин, їх проліферації та реалізації клінічно маніфестованих імплантаційних метастазів.

Злоякісна пухлина є складною та динамічною мікрофізіологічною системою, що тісно пов'язана з організмом в якому розвивається. За висловом М. Mareel зі співавт. [133]: «Канцероматоз очеревини є результатом перемовин між раковими клітинами та клітинами організму. Тільки в тому випадку, коли такий діалог встановлюється успішно, мікроекосистема активується з утворенням нових вторинних пухлин на очеревині - імплантів».

Реалізація процесів метастазування, в тому числі комплексу взаємодії ІМК, потребує активації багатьох клітин організму хворого. Реалізація усіх етапів ІМК відбувається на фоні модуляції проявів нестабільності геному елементами пухлинного мікрооточення в умовах активації всієї мікроекосистеми (рис. 1.1).

1.3 Рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву: клініко-морфологічні фактори ризику та молекулярне профілювання як спосіб персоніфікації інтраперитонеальної терапії раку шлунка.

Однією із важливих проблем онкології, від вирішення якої залежить сприятливий прогноз захворювання, залишається проблема виявлення та знищення метастазів до їх клінічної маніфестації. Виникнення раннього інтраперитонеального рецидиву протягом коротких термінів після радикальних операцій може пояснюватися наявністю на момент втручання мікроскопічного інтраперитонеального пулу злоякісних клітин, що не діагностується традиційними методами. Пошук таких мікрометастазів донедавна здійснювався виключно за допомогою світлової мікроскопії, що нерідко було малоефективним, проте, розвиток молекулярно-біологічних технологій зробив можливим ідентифікацію навіть поодиноких пухлинних клітин чи ізольованої клітинної ДНК [28, 125, 135].

Наявність мінімальної залишкової хвороби в черевній порожнині для більшості пухлин травного тракту та геніталій характеризується домінуючим впливом на перебіг захворювання, прогноз, та є потужним предиктором інтраперитонеального рецидиву [11, 59, 227].

Протягом останніх десятиріч спостерігається ріст загальної виживаності хворих на рак шлунка після радикального лікування завдяки досягненням хірургічної техніки та успіхам комбінованого лікування. Однак, проблема рецидивування залишається доволі актуальною для цієї патології. Близько 40 % хворих характеризуються прогресуванням раку шлунка після радикального хірургічного лікування шляхом метакронного метастазування різного спрямування [40]. Найчастішим шляхом рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування є метакронний інтраперитонеальний рецидив [73, 170, 211], що розвивається у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки [26] та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом раку шлунка [170]. Навіть за умови застосування оптимальної періопераційної системної хіміотерапії за схемою FLOT, що стала сьогодні стандартом лікування, 54 % хворих мали рецидив захворювання після лікування [5]. Передопераційна

системна хіміотерапія характеризується низькою здатністю до контролю над ризиком імплантаційного метастазування раку шлунка після операції [77]. Інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка також у хворих із застосуванням післяопераційної ад'ювантної системної хіміотерапії [113]. Таку ситуацію визначає лімітована здатність більшості цитостатичних препаратів проникати у вільну черевну порожнину у значних концентраціях при їх системному застосуванні [111]. Розвиток інтраперитонеального рецидиву вірогідно пов'язаний із наявністю мікроскопічного інтраперитонеального пулу злоякісних клітин до моменту хірургічного втручання [34] або є наслідком інтраопераційної перитонеальної дисемінації [188].

Таким чином, визначення клініко-морфологічних факторів метакронного імплантаційного метастазування раку шлунка необхідне з точки зору сегрегації групи хворих з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Такі пацієнти кваліфіковані на радикальне хірургічне лікування ймовірно можуть отримати користь від профілактичного післяопераційного застосування методів інтраперитонеальної ад'ювантної хіміотерапії, зокрема наприклад НІРЕС (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) [42]. Тому, проактивна стратегія ад'ювантної інтраперитонеальної боротьби з імплантаційними мікрометастазами [61] видається сьогодні доволі привабливою альтернативою реактивному підходу боротьби з реалізованим метакронним карциноматозом очеревини, що частіше носить паліативний характер.

Сьогодні відомо про кілька предиктивних факторів, що вірогідно корелюють з розвитком метакронних імплантаційних метастазів після радикального хірургічного лікування раку шлунка: інвазія серозної оболонки (T4a, T4b пухлини) [178], наявність пухлинних клітин в змивах з очеревини [81, 151], широка площа ураження серозної оболонки шлунка [171], інфільтративний макроскоповий тип росту пухлини (IV тип згідно класифікації Borrmann) [80], дифузний морфологічний тип раку шлунка за Lauren (в рамках якого – дискогезивна та персневидно-клітинна карциноми) [134, 155], а також метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів [72, 170].

Інвазія стінки порожнистого органу, без сумніву, є визначальним чинником, що окреслює можливість дисемінації пухлинних клітин в порожнині очеревини та реалізацію механізмів імплантаційного метастазування. Південно-корейськими онкологами С.Н. Уоо зі співавт. [220] на основі мультиваріаційного аналізу віддалених результатів радикальних операцій у більше ніж 2 тис пацієнтів продемонстровано вірогідний вплив на ризик інтраперитонеального рецидиву факту наявності інвазії серозної оболонки шлунка, що відмічено у 90,1 % хворих із метакхронним карциноматозом.

Наявність вільних пухлинних клітин в змивах з очеревини сигналізує про наявність субклінічного (мікроскопічного) карциноматозу очеревини та визначає чітко окреслений паліативний характер лікування – рівень 5-річної виживаності після хірургічного лікування в резекційному об'ємі таких хворих складає 0-2 % [52]. Тому, згідно з класифікацією Японської асоціації з раку шлунка (Japanese Gastric Cancer Association – JGCA) та починаючи з 7 перегляду TNM-класифікації Міжнародного протиракового союзу (UICC) таких хворих беззаперечно віднесено до IV стадії захворювання [82, 110].

Найбільш «небезпечними» щодо імплантаційного шляху метастазування є ендофітні макроскопові форми раку шлунка – виразково-інфільтративна та дифузно-інфільтративна форми росту (тип III та IV згідно класифікації за Borrmann, 1926). Так, згідно даних Японського національного канцер-реєстру 5-річна виживаність хворих на рак шлунка IV типу за Borrmann після радикального хірургічного лікування складає 21,4 % на фоні 46,7-63,7 % інших макроскопових форм [93]. Передовсім це пов'язано із високими рівнями інтраперитонеальних рецидивів після радикальних втручань.

Чи не найвагомішим фактором, що визначає «поведінку» пухлини шлунка в сенсі шляхів її метастазування – є морфологія. Сьогодні відомо про високу тропність до імплантаційних метастазів (як синхронних так і метакхронних) дискогезивної карциноми в рамках дифузного типу за Lauren, при її вкрай низькому потенціалі до гематогенного метастазування. Так, Італійською групою з вивчення раку шлунка [134] продемонстровано вірогідну різницю рівнів інтраперитонеального рецидиву дифузного та кишкового типу раку шлунка після

радикального хірургічного лікування – 34 % проти 9 % ($p < 0,0001$). Персневидно-клітинний фенотип дискогезивної карциноми вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком інтраперитонеального рецидиву та гіршим прогнозом [155].

При проведенні широкої дисекції заочеревинних лімфатичних колекторів в часі D2 лімфодисекції неминуче відбувається пересічення значної кількості лімфатичних магістралей з підвищеним ризиком витоку лімфи у вільну черевну порожнину та відтак потенційною інтраперитонеальною дисемінацією вільних злویкісних клітин. Деякі літературні джерела демонструють підвищений рівень детекції вільних злویкісних клітин в змивах з очеревини після проведення D2 лімфодисекції [136, 225] а також вірогідний вплив ураження регіонарних лімфовузлів на процеси інтраперитонеального метастазування раку шлунка [72, 170, 220]. Відтак питання впливу об'єму та характеру лімфодисекції під час радикального хірургічного лікування раку шлунка на ризик інтраперитонеального рецидиву у віддаленому періоді залишається нез'ясованим та вкрай актуальним в хірургічній онкології.

Щоденна клінічна практика вимагає від хірурга-онколога наявності в його арсеналі зручних та швидких інструментів для стратифікації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів терапії. Таким важливим клінічним інструментом сьогодні стають номограми ризику рецидиву раку [204], і вкрай актуальним питанням клінічної онкології сьогодні є створення номограми ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування [3, 27].

Окрім клініко-морфологічних предикторів в сьогоdnішній парадигмі персоніфікованої онкології вкрай актуальними є молекулярні фактори. Високу тропність щодо імплантаційних метастазів демонструє один із чотирьох типів в молекулярній класифікації раку шлунка – геномностабільний молекулярний тип. Даний тип в основному обумовлений спадковою чи соматичною мутацією гену CDH1, що кодує білок міжклітинної адгезії Е-кадгерин, характеризується втратою експресії Е-кадгерину на клітинній мембрані, та як наслідок ініціацією мобільності ракових клітин, їх десквамації з поверхні первинної пухлини та дисемінації в межах порожнини очеревини [174]. З клінічної точки зору

геномностабільний молекулярний тип (Е-кадгерин аберантний тип) раку шлунка є асоційований із дифузним типом за Lauren та доволі високою тропністю до імплантаційного метастазування [29]. Отже питання молекулярного профілювання раку шлунка перед початком комбінованого лікування сьогодні починає бути все актуальнішим, і в цьому контексті виокремлення групи хворих для персоніфікованого призначення ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії вимагає вивчення та подальших досліджень.

1.4 Рак шлунка з реалізованими імплантаційними метастазами: результати стандартних методів лікування та стратегія сегрегації групи олігометастатичного захворювання.

Одним із найчастіших шляхів метастазування раку шлунка є імплантаційна дисемінація по очеревині. Згідно з даними європейських національних реєстрів імплантаційні метастази поряд із гематогенними метастазами в печінку посідають чільні місця в структурі синхронного метастазування раку шлунка: перитонеальні імпланти виявляють у 14% хворих при первинній діагностиці, що складає 32-35% серед всіх метастатичних випадків [168, 191]. У хворих без радіологічних ознак метастатичного поширення, що потенційно плануються на радикальне лікування, при стадіюючій лапароскопії виявляють перитонеальні метастази у 10-20% випадків [76, 161]. Більше 50% пацієнтів після радикального хірургічного лікування гинуть внаслідок інтраперитонеального рецидиву, що є найчастішим шляхом метакронного метастазування раку шлунка [220]. Імплантаційний шлях характеризується найгіршим прогнозом з-поміж інших шляхів метастазування (гематогенні метастази в печінку чи легені, метастази у віддалені лімфатичні вузли тощо) – медіана виживаності таких хворих складає лише кілька місяців [168, 191].

Єдиною терапевтичною опцією в якості стандартного лікування для таких хворих в міжнародних клінічних рекомендаціях пропонується лише системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія [4, 126], яка проте характеризується низькими рівнями виживаності [9, 100]. Ефективність комбінації імунотерапії з хіміотерапією є вірогідно нижчою у хворих з імплантаційними метастазами порівняно з хворими з іншими метастазами [89]. Отже, незважаючи на успіхи

системного лікування раку шлунка останніх років, хворі з імплантаційними метастазами залишаються складним викликом в онкологічній клінічній практиці.

Кохрейнівський мета-аналіз підтвердив статистично вірогідне зростання виживаності хворих на дисемінований рак шлунка при застосуванні системної паліативної хіміотерапії порівняно із симптоматичним лікуванням [203]. Тому сучасним міжнародним стандартом лікування таких хворих є системна паліативна хіміотерапія [4, 126], яка проте характеризується лімітованою ефективністю, адже незначно збільшує медіану виживаності – до 7,4-7,8 міс [9, 100]. Це може бути наслідком слабого проникнення хіміотерапевтичних агентів у вільну черевну порожнину через наявність феномену перитонео-плазматичного бар'єру та низький кровотік в структурах тканин очеревини, а також наслідком наявності гіпоксичних хіміорезистентних клонів пухлинних клітин із низьким апоптичним потенціалом [182].

Застосування анти-HER2 терапії, зокрема трастузумабу, є обмеженим у хворих на рак шлунка через низький рівень експресії згаданого рецептора, що зустрічається лише у близько 10-20% таких хворих. Окрім того, переважну більшість випадків експресії HER2 становлять випадки інтестинального типу раку шлунка, який вкрай рідко метастазує імплантаційним шляхом [60].

Застосування ніволумабу в комбінації з хіміотерапією при розповсюдженому HER2-негативному раку шлунка в азійських хворих в рамках рандомізованого дослідження ATTRACTION-4 продемонструвало зростання безрецидивної при однаковому рівні загальної виживаності. Відзначено майже вдвічі нижчий рівень медіани загальної виживаності у хворих з перитонеальними метастазами порівняно з хворими із метастазами іншого характеру в групі імунотерапії + хіміотерапії – 13,67 міс проти 25,07 міс, відповідно ($p=0,0031$) [89].

В 2016 р. японськими та корейськими дослідниками в рамках рандомізованого дослідження III фази REGATTA продемонстровано, що паліативна гастректомія без видалення віддалених метастазів в комбінації з системною паліативною хіміотерапією (цисплатин/S1) не забезпечила вірогідного зростання виживаності хворих на олігометастатичний рак шлунка порівняно із групою системної хіміотерапії [51].

Однак пізніше в німецькому проспективному дослідженні AIO-FLOT3 [6] повідомлено про досягнення медіани загальної виживаності 31,3 міс (95% CI, 18,9 – верхній рівень не досягнуто) у хворих на олігометастатичний рак шлунка при проведенні гастректомії проте з видаленням віддалених метастазів після індукційної хіміотерапії FLOT. Дослідження однак було нерандомізованим та містило в загальній структурі тільки 6,7% хворих з імплантаційними метастазами.

У 2023 р. китайськими онкологами опубліковано результати проспективного нерандомізованого дослідження Neo-REGATTA, де хворі, що не продемонстрували прогресування захворювання після 4 циклів індукційної хіміотерапії отримували або хірургічне лікування з видаленням віддалених метастазів з наступною ад'ювантною хіміотерапією або тільки системну хіміотерапію. Повідомлено про досягнення вірогідного зростання виживаності у хворих при проведенні агресивного комбінованого лікування, після 30-місячного спостереження медіана загальної виживаності не досягнута [38].

Відтак, враховуючи відсутність однозначних результатів проспективних досліджень, паліативна гастректомія для хворих на метастатичний рак шлунка не є регламентованою сьогодні ні європейськими [126], ні північно-американськими [4], ані також східними клінічними рекомендаціями [83]. Лише в європейських рекомендаціях ESMO 2022 [126] зазначено, що «гастректомія з видаленням метастазів не може бути рекомендованою в якості загального підходу, однак може розглядатися як індивідуальна опція для високоселективної групи хворих з олігометастатичною хворобою та наявністю відповіді на хіміотерапію». Така концепція суб-/тотальної гастректомії з регіонарною лімфодисекцією та видаленням обмежених віддалених метастазів після індукції неоад'ювантною хіміотерапією окреслюється терміном “конверсійна хірургія”. Даний термін запропонований для раку шлунка японським хірургом К. Yoshida зі співавт. [221] у 2016 р. та є справедливим також для перитонеальних метастазів лімітованого характеру [115]. Згідно оригінального визначення авторів, конверсійна хірургія раку шлунка «передбачає R0 хірургічну резекцію після хіміотерапії для пухлин, що первинно були погранично або абсолютно нерезектабельні через технічні та/або онкологічні причини (наявність віддалених метастазів) [221].

Повна хірургічна резекція при розповсюдженому раку різних локалізацій окреслюється також терміном «циторедуктивна хірургія» (cytoreductive surgery – CRS), що став сьогодні стандартним в медичній літературі для визначення втручань, які передбачають видалення гематогенних чи лімфогенних метастазів, або різного об'єму перитонектомію з метою видалення імплантаційних метастазів. Принциповою відмінністю CRS від паліативних операцій є видалення не тільки локорегіонарного сегменту розповсюдженої пухлини, а й повне видалення віддалених метастазів. Власне CRS після індукційної хіміотерапії є невід'ємною інтегральною складовою частиною більш ширшої концепції «конверсійної хірургії» для раку шлунка [221].

Таким чином, рак шлунка з імплантаційними метастазами до сьогодні залишається вкрай складним викликом в клінічній практиці онколога зважаючи на виражений несприятливий прогноз таких хворих. Застосування сучасних схем хіміотерапії, анти-HER2 та анти-VEGF терапії, а також інгібіторів контрольних точок дозволяє вірогідно покращити прогноз для таких хворих. Проте медіана виживаності зростає незначно, оскільки хворі з імплантаційними метастазами традиційно демонструють гіршу відповідь на хіміотаргетну та імунотерапію порівняно з випадками гематогенного чи лімфогенного метастазування. Однак, не всі хворі на рак шлунка з імплантаційними метастазами демонструють однаковий прогноз. Хворі з початковими стадіями карциноматозу очеревини, тобто олігометастатичним характером захворювання, демонструють вірогідно кращу виживаність при застосуванні стандартної системної паліативної терапії, паліативних втручань чи агресивної циторедуктивної хірургії [64]. Отже, сегрегація групи хворих на олігометастатичний інтраперитонеально дисемінований рак шлунка є актуальним питанням клінічної онкології з точки зору ідентифікації групи хворих, яким показане агресивне комбіноване лікування.

Одним із варіантів реалізації подій фінальної IV фази ІМК при різних пухлинах є повторна експресія Е-кадгерину клітинами карциноми імплантаційних метастазів після її втрати на початкових етапах ІМК [78], однак

такий механізм інтраперитонеального канцерогенезу вимагає подальших досліджень.

1.5 Гіпертермічна внутрішньочеревна хіміотерапія (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) в комбінованому лікуванні дисемінованого та з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву раку шлунка

Концепція застосування HIPEC базується на ідеї комбінації цитотоксичного ефекту локальної гіпертермії та внутрішньочеревної хіміотерапії, що забезпечує високі концентрації цитостатиків інтраперитонеально з їх низькою системною токсичністю. Гіпертермія потенціює цитотоксичну дію хіміопрепаратів та збільшує глибину їх penetрації у тканини [71, 104, 124]. При зміні шляху введення хіміопрепаратів з довенного на внутрішньочеревний, внаслідок існування перитонео-плазматичного бар'єру, в черевній порожнині створюються високі терапевтичні концентрації цитостатиків, що значно перевищують сироваткові [121, 142]. Гіпертермія при проведенні HIPEC ініціює лізосомальну активність та денатурацію білків пухлинної клітини, що призводить до порушення процесів репарації ДНК та кінцевої синергічної взаємодії гіпертермії та цитостатичної терапії [117]. Відкритий чи закритий спосіб проведення процедури HIPEC вірогідно не впливає на безпосередні та віддалені результати лікування [116].

Комбінацію інтраперитонеальної хіміотерапії та гіпертермії вперше застосував американський хірург J.S. Spratt зі співав. у 1980 р. для лікування хворого на псевдоміксому очеревини [180]. У випадку раку шлунка HIPEC здатна реалізувати свій терапевтичний потенціал у відібраних хворих та виключно в умовах повної хірургічної редукції імплантаційних метастазів з очеревини, гастректомії із радикальними краями резекції та D2 лімфодисекцією [84, 132, 156, 210].

Ефективність комбінованої терапії з використанням CRS/HIPEC при раку шлунка з імплантаційними метастазами вперше продемонстрована японськими хірургами. У 1996 р. Y. Yonemura зі співав. [218] опублікували ретроспективні результати активної лікувальної тактики використання CRS, HIPEC (мітоміцин

30 мг + цисплатин 300 мг + етопозид 150 мг, 60 хв при 42 - 43⁰ С) та системної хіміотерапії у 83 хворих: 1-річна виживаність досягнута у 43% хворих та вперше зафіксовано 5-річну виживаність у такій прогностично несприятливій групі хворих на рівні 11%. В оновленому аналізі в 2005 р. автори повідомили результати лікування 107 хворих [219]: медіана виживаності склала 11,5 міс, 5-річна виживаність – 6,7 %, при рівні післяопераційних ускладнень та летальності – 21,5% та 2,8%, відповідно. В групі пацієнтів з макроскопово повною циторедукцією (completeness of cytoreduction – CC-0) показники медіани та 5-річної виживаності були вищими – 15,5 міс та 27%, відповідно.

У 2010 р. О. Glehen зі співавт. опублікували результати французького ретроспективного мультицентричного аналізу застосування CRS/HIPEC у 159 хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами. Медіану загальної виживаності зафіксовано на рівні 9,2 міс, та 1-, 3- та 5-річну виживаність на рівні 43%, 18% та 13%, відповідно. Єдиним незалежним фактором прогнозу в мультиваріаційному аналізі визначено показник повноти циторедукції. У пацієнтів з повною циторедукцією (CC-0) медіана виживаності склала 15,0 міс, 5-річна виживаність – 23%. Рівень післяопераційних ускладнень та летальності склав 27,8% та 6,5%, відповідно [57].

У 2019 р. французькими онкологами опубліковано результати ретроспективного аналізу ефективності CRS/HIPEC у хворих з 19 французьких центрів – результати дослідження CYTO-CHIP [17]. За 15-річний період спостереження з проспективних баз відібрано 227 хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка, яким було проведено CC-0,1 циторедукцію. З них 180 хворим проведено CRS/HIPEC та системну хіміотерапію та 97 хворим тільки CRS в комбінації з системною хіміотерапією. Середній показник перитонеального ракового індексу (peritoneal cancer index – PCI) в обох групах складав 7,2 (0-25) та 5,4 (0-25) балів, відповідно. Рівень післяопераційної летальності та ускладнень вірогідно не відрізнявся в обох групах. Віддалені результати продемонстрували, що комбінація циторедуктивної хірургії та HIPEC забезпечила вірогідне зростання медіани загальної виживаності до 18,8 міс та 5-річної виживаності до

19,9% порівняно із групою самостійної циторедуктивної хірургії – 12,1 міс та 6,4%, відповідно ($p=0,005$).

Згідно даних реєстру німецької групи з вивчення пухлин перитонеальної поверхні медіана загальної виживаності 235 хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами, що отримали комбіноване лікування з використанням CRS/HIPEC складає 13 міс та 5-річна виживаність – 6%. Виживаність вірогідно залежить від величини показника індексу PCI: при значеннях індексу 0–6 балів ($n=74$), 7–15 балів ($n=70$) та 16–39 балів ($n=24$) медіана виживаності складає 18 міс, 12 міс та 5 міс, відповідно ($p=0,002$) [162].

Як видно з результатів ретроспективних досліджень застосовуючи тактику активного комбінованого лікування вдається досягнути навіть 5-річної виживаності у відібраних хворих такої прогностично несприятливої групи. Зокрема А. Brandl зі співавт. [18] у 2021 р. провели ретроспективний аналіз хворих з тривалою виживаністю (більше 5 років) після CRS/HIPEC-терапії в рамках аналізу міжнародної групи пухлин перитонеальної поверхні (Peritoneal Surface Oncology Group International - PSOGI). За 20-річний період спостереження серед 450 хворих ідентифіковано 28 таких хворих з медіаною загальної виживаності 11 років. Незалежними факторами тривалої виживаності визначено $PCI < 6$ балів та повноту циторедукції CC-0. У французькому ретроспективному дослідженні продемонстровано вірогідне зростання виживаності у групі хворих, яким виконували CRS/HIPEC порівняно із групою лише CRS [16].

Однак, враховуючи ретроспективний характер доказовості, CRS/HIPEC для раку шлунка з імплантаційними метастазами не регламентовані сьогодні жодними клінічними рекомендаціями до рутинної практики. Необхідними є добресплановані проспективні рандомізовані дослідження, які, проте, важко організувати для такої нечисленної високоселективної групи пацієнтів з олігометастатичним характером перебігу раку шлунка.

Німецьке дослідження GASTRIPEC мало на меті з'ясувати роль додавання HIPEC до комбінованого лікування з використанням периопераційної хіміотерапії, гастректомії та CRS. Хворі з верифікованими лімітованими перитонеальними метастазами рандомізувалися в групу CRS/HIPEC або групу

тільки CRS [165]. У зв'язку із повільним рекрутингом хворих та високим рівнем інтраперитонеальних прогресувань на фоні індукційної хіміотерапії дослідження було достроково зупинено. Віддалені результати представлено на конференції ESMO 2021 [164]: первинну гіпотезу не було підтверджено, оскільки медіана загальної виживаності в обох групах була однаковою та склала 14,9 міс ($p=0,17$), однак було зафіксовано вірогідне зростання безрецидивної виживаності до 7,1 міс проти 3,5 міс групи контролю ($p=0,0089$) [163]. «Негативний» результат дослідження обґрунтовується кількома факторами, зокрема наявністю серед рандомізованих хворих випадків із розповсюдженим карциноматозом ($PCI > 13$ балів), а також рандомізацією перед неоад'ювантною хіміотерапією – близько половини хворих в обох групах припиняли участь в дослідженні через констатацію прогресування захворювання на фоні індукційної хіміотерапії в часі повторної лапароскопії. Проте, результати дослідження GASTRIPEC мають важливе клінічне значення, оскільки навіть в умовах неселективної когорти пацієнтів вдалось досягнути медіану загальної виживаності 15 міс.

В недавніх мета-аналізах опублікованих досліджень підтверджено статистично вірогідний ріст виживаності при застосуванні CRS/HIPEC у хворих на інтраперитонеально поширений рак шлунка порівняно із системною паліативною хіміотерапією [63, 112], однак питання ширшого (за межами рандомізованих досліджень) застосування такого лікування залишається контроверсійним [64].

Таким чином, у зв'язку із обмеженим обсягом результатів проспективних досліджень, HIPEC сьогодні не є складовою стандартів лікування раку шлунка в національних чи міжнародних рекомендаціях. В контексті лікування олігометастатичного раку шлунка CRS /HIPEC як опція згадується в ESMO 2016, 2022 та NCCN 2022, проте, до моменту отримання вагомих проспективних доказів, таке комбіноване лікування рекомендоване виключно в рамках клінічних випробувань [4, 126].

Тому, сьогодні розпочато та проводиться низка таких рандомізованих досліджень. Зокрема голандськими онкологами проведено I-II фазу проспективного нерандомізованого дослідження PERISCOPE I, що засвідчило

безпечний профіль застосування CRS (суб-/тотальної гастректомії з видаленням перитонеальних метастазів) та HIPEC (оксаліплатин 460 мг/м² 30 хв) в комбінації з наступною 90 хв нормотермічною перфузією черевної порожнини доцетакселом 50 мг/м² (дозоескалююче дослідження – 0 мг/м², 50 мг/м², 75 мг/м²) у хворих з лімітованими перитонеальними метастазами та/чи позитивними змивами з очередини після неоад'ювантної хіміотерапії [196]. В II фазі даного дослідження продемонстровано також віддалені результати: медіана безрецидивної та загальної виживаності склала 12 міс та 15 міс, відповідно [102]. Відтак базуючись на результатах I-II фаз колективом авторів заплановано та розпочато III фазу дослідження - PERISCOPE II.

Нідерландське дослідження PERISCOPE II [101] – це подвійне контрольоване мультицентричне рандомізоване дослідження ефективності CRS (суб-/тотальної D2 гастректомії з повною циторедукцією перитонеальних метастазів) в комбінації з HIPEC в порівнянні з системною паліативною хіміотерапією.

HIPEC з метою профілактики інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування раку шлунка вперше застосовано в 1988 році в Японії S. Koga зі співавт. [103], що продемонстрували вірогідне зменшення рівнів інтраперитонеальних рецидивів та зростання 3-річної загальної виживаності з 52,7 % в групі хірургічного контролю до 73,7 % в групі профілактичної HIPEC з мітоміцином ($p < 0,04$), при відсутності вірогідної різниці в рівнях післяопераційних ускладнень. Kaibara N. зі співавт. теж повідомили про вірогідне зростання 5-річної виживаності з 59,7 % в контрольній групі до 71,5 % в групі HIPEC на основі мітоміцину [86].

Результати наведених повідомлень ініціювали початок активних досліджень нової онкологічної стратегії – застосування HIPEC в ад'ювантному режимі після радикальних операцій у хворих на рак шлунка з метою превенції метакронного карциноматозу очередини [114, 129, 231]. Протягом двох десятиріч починаючи з кінця 1980-х років опубліковано результати низки таких ретроспективних порівняльних досліджень та незначну кількість малих контрольованих рандомізованих досліджень, що походили виключно із центрів в

Азії [108]. Мета-аналіз J. Desiderio та співавт. [42] (2017), що базувався на аналізі більше 1800 хворих в рамках 11 рандомізованих та 21 нерандомізованих ретроспективних порівняльних досліджень підтвердив статистично значиме зниження рівнів інтраперитонеальних рецидивів (RR: 0.63, 95% CI 0.45 – 0.88, $p < 0.001$), відсутність вірогідного зростання 1-річної (RR: 0.55, 95 % CI 0.23–1.30, $p = 0.68$) та ріст 5-річної загальної виживаності (RR = 0.82, 95 % CI 0.70 – 0.96, $p = 0.01$) в групі профілактичного застосування HIPEC. Відзначено також, що проведення HIPEC асоційоване із підвищеним ризиком післяопераційних ускладнень пов'язаних із системною токсичністю хіміопрепаратів (RR=2.17, $p < 0.01$), зокрема вищим ризиком ниркової дисфункції (RR=2.23, 95 % CI 1.21 – 4.11, $p = 0.01$), при однаковому ризику недостатності анастомозів ($p=0.63$). У 2019 р. опубліковано результати систематичного огляду ефективності HIPEC в ад'ювантному режимі H. J. F. Brenkman зі співавт. [20] проведеного на основі аналізу відібраних 11 добре спланованих досліджень. Результати продемонстрували зниження рівня інтраперитонеальних рецидивів, а також зростання рівня медіани виживаності без інтраперитонеального рецидиву та 5-річної загальної виживаності в групі профілактичної HIPEC. Післяопераційні ускладнення відзначено у 16,7-60 % групи HIPEC та 25-42,5 % групи хірургічного контролю. Нарешті в систематичному огляді контрольованих рандомізованих досліджень J.L. Dominic зі співавт. [44] (2021) оновлено інформацію щодо двох опублікованих рандомізованих досліджень останніх років. Дослідження китайських авторів [12] продемонструвало вірогідне зниження рівнів інтраперитонеального рецидиву (3% проти 23%, $p < 0.05$) та ріст 3-річної безрецидивної виживаності (93% проти 65%, $p=0.0054$) при застосуванні комбінованого лікування. Європейське дослідження [166] також підтвердило вірогідні зниження рівнів інтраперитонеального рецидиву (12,8 % проти 27,6 %, $p < 0.001$) та ріст 3-річної безрецидивної виживаності (47% (95% CI 36-61) проти 27% (95% CI 17-43), $p=0.0024$) при застосуванні профілактичної HIPEC.

При проведенні системної хіміотерапії популяція вільних інтраперитонеальних мікрометастазів є «захищеною» від дії цитостатичних препаратів через низьку інтраперитонеальну концентрацію останніх внаслідок

існування перитонеоплазматичного бар'єру, та завдяки експресії ряду генів, що відповідають за резистентність злоякісних клітин до протипухлинних препаратів [35]. З іншого боку мікрометастази, що потрапляють в глибокі субмезотеліальні шари очеревини через мікроскопічні «молочні плями» минаючи фази адгезії та субмезотеліальної транслокації ІМК є недосяжними для дії інтраперитонеальної хіміотерапії, через її об'єктивні обмеження в частині незначної глибини пенетрації. Відтак очевидно є необхідність вивчення процедури HIPEC в бідирекційному режимі (з одномоментним внутрішньовенним введенням хіміопрепаратів) з метою створення терапевтичних концентрацій цитостатиків в обох компартментах перебування мікроскопічних пухлинних комплексів – інтраперитонеальному та субмезотеліальному. Бідирекційний режим проведення HIPEC вже сьогодні клінічно апробовано для колоректального раку з імплантаційними метастазами [58, 137] та псевдоміксоми очеревини. Так, при псевдоміксомі очеревини процедуру HIPEC проводять протягом 90 хв з середньою інтраперитонеальною $t\ 42,0^{\circ}\text{C}$ з використанням мітоміцину 15 мг/м^2 та доксорубіцину 15 мг/м^2 внутрішньочеревно, а також додатковим внутрішньовенним застосуванням 5-фторурацилу 400 мг/м^2 протягом процедури [181]. Для раку шлунка повідомлено про бідирекційну хіміотерапію лише в нормотермічному режимі [43, 123, 216]. Отже, беручи до уваги відсутність літературних повідомлень, необхідність дослідження бідирекційного режиму HIPEC у випадку раку шлунка є безсумнівною.

Отже, перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування раку шлунка. Результати системного паліативного лікування таких хворих характеризуються низькими рівнями виживаності. В якості новітніх методів лікування сьогодні активно впроваджуються методики інтраперитонеальної хіміотерапії в комбінації з циторедуктивними втручаннями. Однак проблема вивчення молекулярних механізмів імплантаційного метастазування до сьогодні залишається вкрай актуальною. Подальший поступ в створенні нових стратегій комбінованого лікування таких хворих лежить в площині вивчення фундаментальних механізмів перитонеального метастазування

та вимагає подальшого теоретичного осмислення проблеми інтраперитонеального метастатичного каскаду.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу

Дослідження проведено на кафедрі онкології та радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2013–2021 років. З метою дослідження різних аспектів клінічної імплементації чотирьох фаз ІМК вивчено результати лікування 475 хворих на рак шлунка з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву, що були проліковані у Львівському онкологічному регіональному лікувально-діагностичному центрі (клінічна база кафедри). Включення хворих та набір клінічного матеріалу для дослідження здійснювалися згідно принципів проспективного нерандомізованого клінічного дослідження. Передумовою включення пацієнтів у дослідження було підписання ними інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім хворим проводили комплексне обстеження із застосуванням загальних клінічних та лабораторних методів діагностики, ендоскопічного обстеження травного тракту із взяттям біоптатів, рентгенообстеження органів грудної клітки та шлунково-кишкового тракту, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та тазу, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії різних зон відповідно до показів, ехокардіографію, спірографію, а також діагностичну лапароскопію із взяттям цитологічного та гістологічного матеріалу для стадіювання та верифікації діагнозу. Біологічні зразки хворих досліджувалися за допомогою цитологічного, гістологічного (лабораторія Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру) та імуногістохімічного методів («Західноукраїнська гістологічна лабораторія»), імуноферментного аналізу, а також біологічного методу визначення рівня цитокінів (лабораторія кафедри онкології і радіології ЛНМУ ім Данила Галицького).

Із 475 досліджуваних хворих 1 групу склали 226 хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка яким проводили радикальне хірургічне лікування, на основі результатів якого вивчено механізми ініціації початкових

фаз ІМК. Групу 2 склали 200 хворих на рак шлунка із реалізованими перитонеальними метастазами, які отримували стандартне паліативне консервативне чи оперативне лікування. В даній групі вивчалися деякі аспекти ІV фази ІМК. В 3 групі 49 хворих на рак шлунка отримали комбіноване лікування, що одним із компонентів включало запропоновану оригінальну методику бідирекційного режиму проведення НІРЕС. Хворих даної групи розділено на дві підгрупи: підгрупа 3А (21 хворий) – хворі на рак шлунка з інвазією серозної оболонки та високим ризиком інтраперитонеального рецидиву, яким бідирекційну НІРЕС застосовано в ад'ювантному режимі; та підгрупа 3Б (28 хворих) – хворі на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка, яким НІРЕС в бідирекційному режимі застосовано після циторедуктивних втручань (рис. 2.1). Хворих 1 групи було проліковано у 2013-2018 рр., 2 групи – у 2008-2017 рр., 3 групи – у 2013-2021 рр.

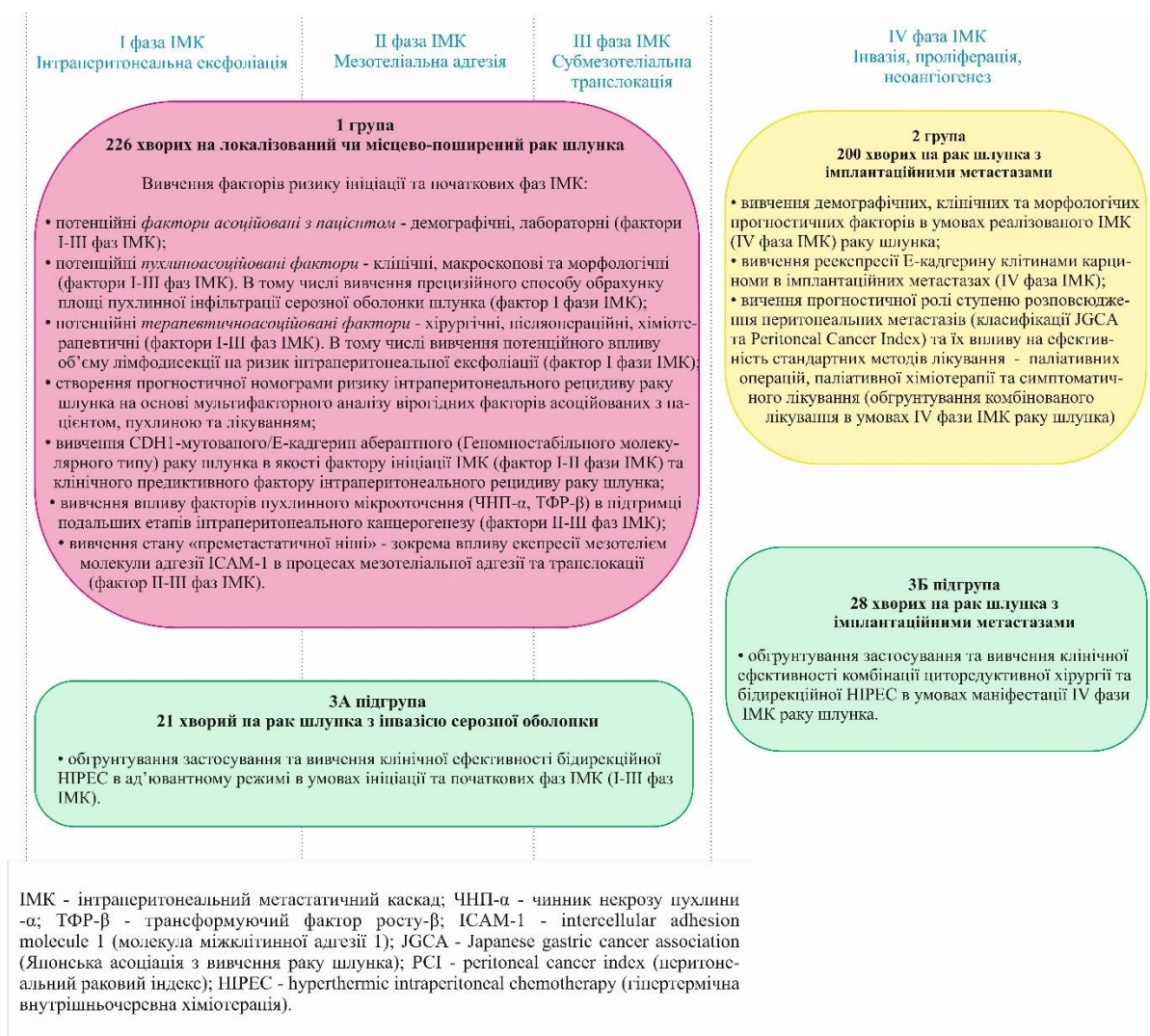


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Загальний соматичний статус хворих оцінювали за шкалою Східної онкологічної організаційної групи (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG). Для формулювання діагнозу раку шлунка використовували класифікацію TNM 7-го видання (2009) (див. Додатки) та міжнародну гістологічну класифікацію BOOЗ (2019) (див. Додатки). Для гістологічної характеристики раку шлунка використовували також класифікацію Лоурена (1965) на кишковий та дифузний тип. Локалізацію первинної пухлини в шлунку визначали відповідно до класифікації Японської Асоціації з раку шлунка (JGCA) (1998): «U» (upper) – локалізація у верхній третині шлунка, «M» (middle) – локалізація в середній третині та «L» (lower) – в нижній третині. «E» (esophagus) – інфільтрація кардіоезофагеального відділу, «D» (duodenum) – інфільтрація цибулини 12 палої кишки (рис. 2.2).

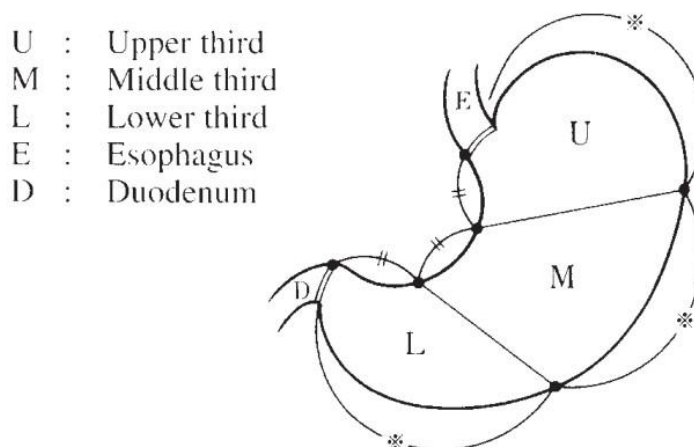


Рис. 2.2. Локалізація первинної пухлини згідно з JGCA (1998)

Для макроскопічної характеристики первинної пухлини при раку шлунка застосовували класифікацію Borrmann (1926): тип I – поліповидна пухлина, тип II – «блюдеподібний» рак, тип III – виразково-інфільтративна та тип IV – дифузно-інфільтративна пухлина. Ступінь пухлинного стенозу дистальних відділів шлунка класифікували відповідно до клінічного перебігу ускладненого раку шлунка (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Ступені пухлинного стенозу дистальних відділів шлунка

стеноз	характеристики
компенсований	Помірна клінічна симптоматика, епізодичне блювання або відсутнє блювання при наявності позитивної рентгенологічної семіотики
субкомпенсований	Виражена клінічна симптоматика, регулярне блювання
декомпенсований	Важка клінічна симптоматика, значна втрата ваги, зневоднення, порушення білкового обміну

Площу інфільтрації первинною пухлиною серозної оболонки шлунка під час оперативного втручання визначали геометричним способом за формулою розрахунку площі еліпса:

$$\text{площа інфільтрації серозної оболонки (см}^2\text{)} = \pi \times a \times b$$

де a – довжина великої напівосі, см,

b – довжина малої напівосі, см.

Площу пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка прецизійним способом визначали за розробленою оригінальною методикою, що детально описана у відповідному розділі рукопису.

При визначенні регіонарних лімфатичних вузлів шлунка використовували топографію груп лімфовузлів відповідно до класифікації JGCA (1998), згідно з якою до регіонарних відносяться лімфатичні вузли 1-12 груп, до нерегіонарних (M1) – лімфовузли 13-16 груп (рис. 2.3, табл. 2.2).

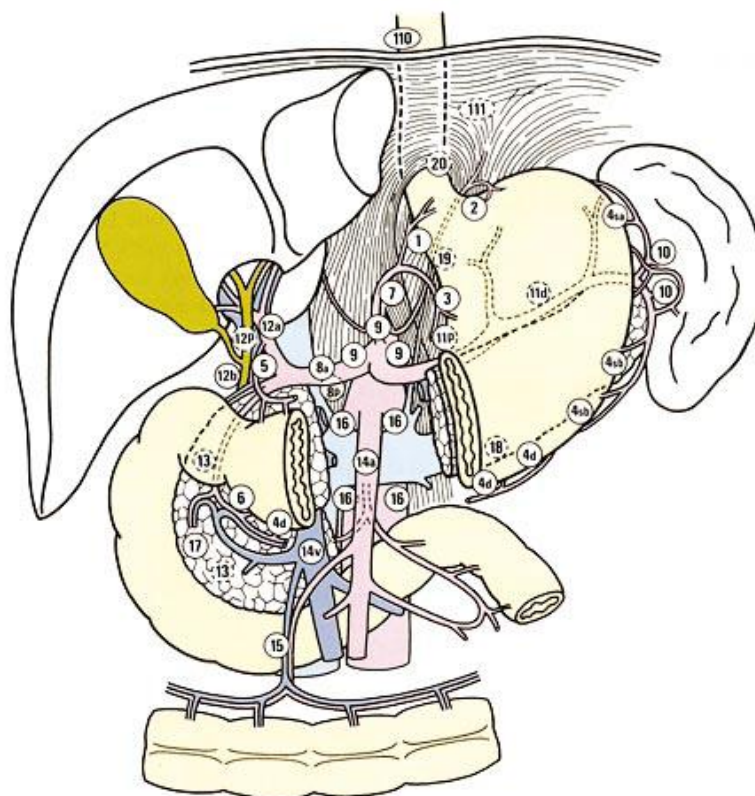


Рис. 2.3. Топографія груп лімфатичних вузлів шлунка згідно з JGCA (1998)

Таблиця 2.2

Лімфатична система шлунка згідно з JGCA

Групи ЛВ	Топографія лімфатичних вузлів
№1	Праві паракардіальні ЛВ
№2	Ліві паракардіальні ЛВ
№3	ЛВ вздовж малої кривизни шлунка
№4sa	ЛВ вздовж коротких судин шлунка
№4sb	ЛВ вздовж лівих шлунково-сальникових судин
№4d	ЛВ вздовж правих шлунково-сальникових судин
№5	Супрапیلоричні ЛВ
№6	Інфрапیلоричні ЛВ
№7	ЛВ вздовж лівої шлункової артерії
№8a	ЛВ вздовж загальної печінкової артерії (передньоверхня група)
№9	ЛВ біля черевного стовбура
№10	ЛВ у воротах селезінки
№11p	ЛВ вздовж проксимальних відділів селезінкової артерії
№11d	ЛВ вздовж дистальних відділів селезінкової артерії
№12a	ЛВ гепатодуоденальної зв'язки (вздовж печінкової артерії)
№12b	ЛВ гепатодуоденальної зв'язки (вздовж гепатікохоледоха)
№12p	ЛВ гепатодуоденальної зв'язки (вздовж портальної вени)
№13	Ретропанкреатодуоденальні ЛВ
№14a	ЛВ вздовж верхньої мезентерійної артерії
№14v	ЛВ вздовж верхньої мезентерійної вени
№15	ЛВ вздовж середніх товстокишкових судин
№16	Парааортальні ЛВ

Варіанти об'єму хірургічних лімфодисекцій, що застосовувалися у дослідженні, базувались на основі останнього видаленого етапу регіонарних лімфовузлів згідно із класифікацією раку шлунка JGCA (1998) та Японськими рекомендаціями лікування раку шлунка JGCA (2011). Так, при виконанні дистальної субтотальної резекції шлунка градація лімфодисекції є наступною:

D0: лімфодисекція в об'ємі менше ніж D1

D1: №1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+: D1 плюс №8a, 9

D2: D1 плюс №8a, 9, 11p, 12a (рис. 2.4).

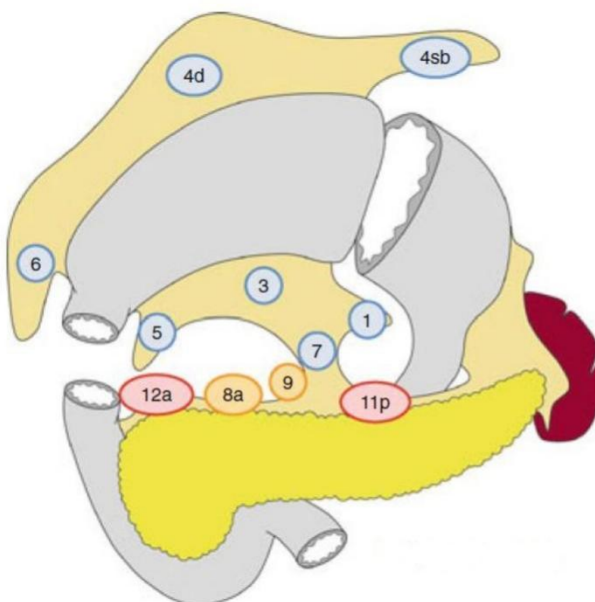


Рис. 2.4 Рівні лімфодисекції при дистальній субтотальній резекції шлунка згідно JGCA (2011)

При виконанні гастректомії градація лімфодисекції є наступною:

D0: лімфодисекція в об'ємі менше ніж D1

D1: №1-7

D1+: D1 плюс №8a, 9, 11p

D2: D1 плюс №8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a (рис. 2.5).

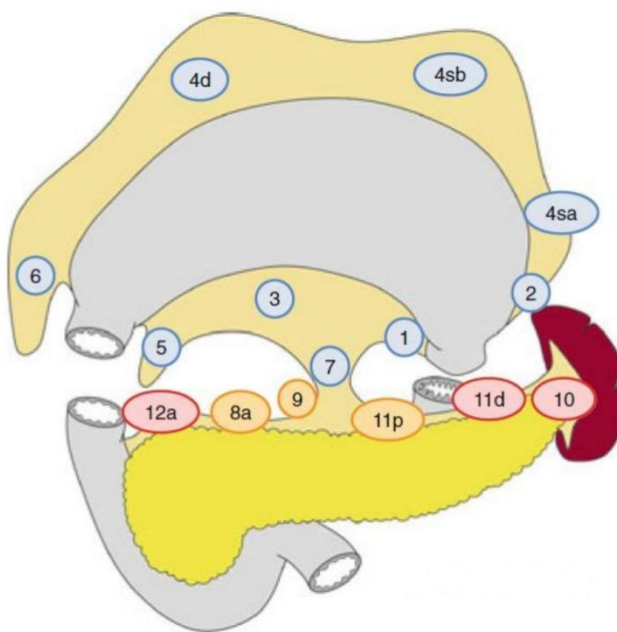


Рис. 2.5. Рівні лімфодисекції при гастректомії згідно JGCA (2011)

При розборі хірургом макропрепарату після хірургічного втручання проводилися фотофіксація макропрепарату з обох боків серозної оболонки шлунка з масштабуванням розмірів лінійкою (з метою подальшого обрахунку площі пухлинної інвазії серозної оболонки геометричним та прецизійним способами), фотофіксація з боку слизової оболонки (з метою обрахунку розміру первинної пухлини), а також детальна дисекція всіх наявних видалених регіонарних лімфатичних вузлів з їх одночасним сортуванням та картографією відповідно до класифікації JGCA (рис. 2.6). Після описаного вище розбору макропрепарат скеровувався на гістологічне дослідження. Детальний спосіб розбору, опису та фотофіксації макропрепарату дозволяє отримати якісні проспективні дані для подальшого наукового аналізу, а також є дисциплінуючим фактором для хірурга в часі проведення лімфодисекції всіх необхідних груп лімфатичних вузлів.

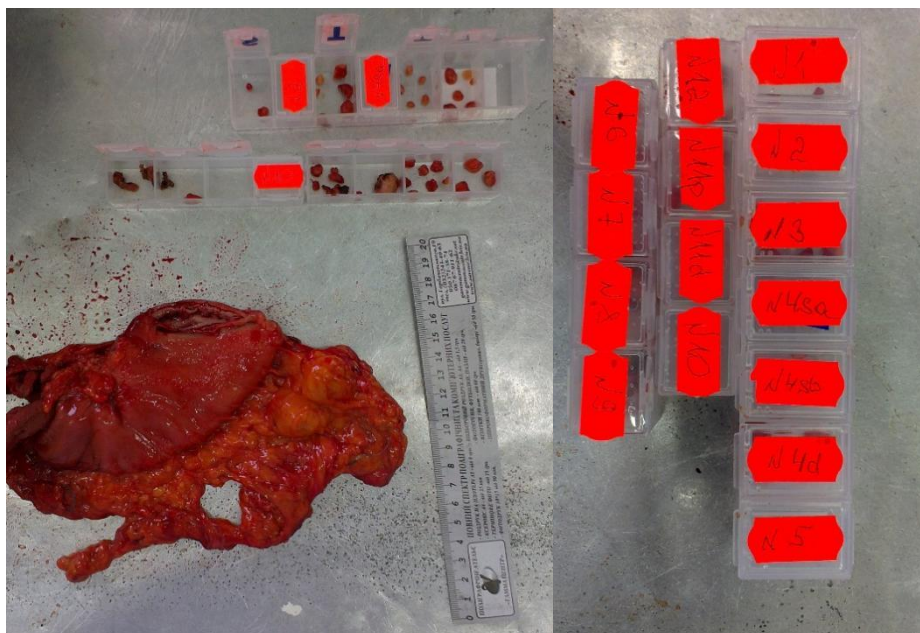


Рис. 2.6. Фотофіксація макропрепарату шлунка та картографія видалених регіонарних лімфатичних вузлів згідно JGCA (1998)

Індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів розраховували за загальноприйнятою методикою обрахунку відношення уражених метастазами лімфатичних вузлів до загальної кількості видалених регіонарних лімфовузлів. Показник тривалості лімфореї в післяопераційному періоді після лімфодисекцій різного об'єму визначався як кількість післяопераційних днів до екстракції останнього абдомінального дренажа. Характер та градацію післяопераційних ускладнень проводили згідно класифікації ускладнень Clavien-Dindo (2004) (див. Додатки).

Діагноз імплантаційних метастазів у всіх хворих встановлювали шляхом планового гістологічного дослідження імплантів з очеревини чи термінового інтраопераційного гістологічного дослідження за допомогою заморожування біоптатів в кріостаті та використання мікротому. З метою адекватного стадіювання раку шлунка без макроскопічної маніфестації карциноматозу очеревини проводили цитологічне дослідження змивних вод з очеревини взятих в часі стадіюючої лапароскопії. Ступінь інтраперитонеальної дисемінації визначали інтраопераційно під час лапаротомії чи лапароскопії відповідно до наступних стадіюючих систем.

Ступінь інтраперитонеального поширення раку шлунка згідно класифікації JGCA (1998): P0 – метастази на очеревині відсутні, P1 – поодинокі дисемінації у верхньому поверсі черевної порожнини (вище рівня поперечно ободової кишки), P2 – поодинокі дисемінації у всіх відділах черевної порожнини, P3 – дифузний карциноматоз черевної порожнини, в тому числі наявність асцитів, та CY1 – наявність злоякісних клітин в змивах з очеревини без макроскопічного карциноматозу.

Перитонеальний раковий індекс (peritoneal cancer index – PCI) застосовували для стадіювання імплантаційних метастазів при всіх локалізаціях пухлин. При обчисленні PCI черевну порожнину розділяли на 13 тазово-абдомінальних ділянок, в кожній з яких в залежності від розмірів імплантів оцінювали ступінь карциноматозу (від 1 до 3 балів) з подальшим сумуванням балів всіх ділянок; таким чином, максимальне значення PCI становить 39 (рис. 2.7).

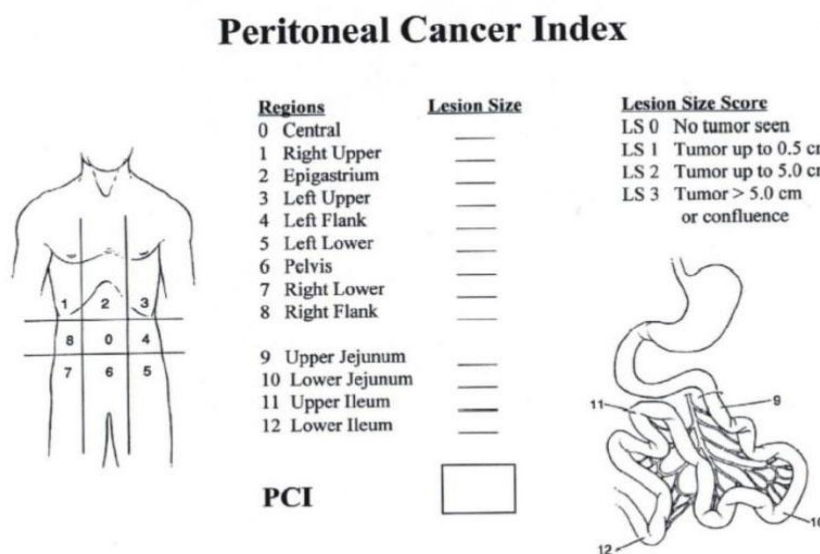


Рис. 2.7. Алгоритм обрахунку перитонеального ракового індексу (PCI)

На доопераційному етапі обрахунок індексу здійснювався також радіологами неінвазивним методом на основі аналізу сканів спіральної комп'ютерної томографії з визначенням радіологічного індексу PCI. Для швидкого автоматичного обрахунку хірургічного та радіологічного індексів PCI застосовувалась також он-лайн платформа PROMISE (e-promise.org/) (рис. 2.8).

Рис. 2.8. Автоматичний обрахунок перитонеального ракового індексу (PCI) на он-лайн платформі PROMISE

В якості прогностичного чинника розраховували також показник повноти циторедукції (completeness of cytoreduction score – “CC”) наступним чином: CC-0 – макроскопічні резидуальні пухлинні вогнища на очеревині після циторедуктивного втручання відсутні, CC-1 – резидуальні вогнища діаметром не більше 2,5 мм, CC-2 – розмір резидуальних вузликів від 2,5 мм до 2,5 см, та CC-3 – розмір резидуальних пухлинних вузлів більший за 2,5 см.

Процедуру HIPEC проводили за закритою методикою після закінчення хірургічного етапу втручання під загальною анестезією в операційній. Використовували стерильні одноразові магістральні катетери (Gambro Medical) для подачі та евакуації перфузуючого розчину з термодатчиками DT-838. З метою контролю системної температури тіла встановлювали термодатчик у порожнині середнього вуха. Для проведення процедури HIPEC, за допомогою з’єднання магістральних катетерів з автоматичним термостатом ТЖ-ТБ-01/12Ц (ЗАО “ЛОИП”), двома перистальтичними помпами УАГ-01 та одноразовим мішком-резервуаром (Baxter Healthcare corporation), створювали замкнутий стерильний контур, який дозволяв проводити перфузію черевної порожнини

розчином цитостатичних препаратів в гіпертермічному режимі (рис. 2.9). Процедуру HIPEC проводили також за допомогою обладнання Performer HT (фірми Rand Biotech) (рис. 2.10). Процедуру проводили протягом 90 хвилин з безперервним моніторингом температури тіла хворого на різних рівнях та контролем вітальних функцій. Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини, одну третину – через 60 хв від початку перфузії.

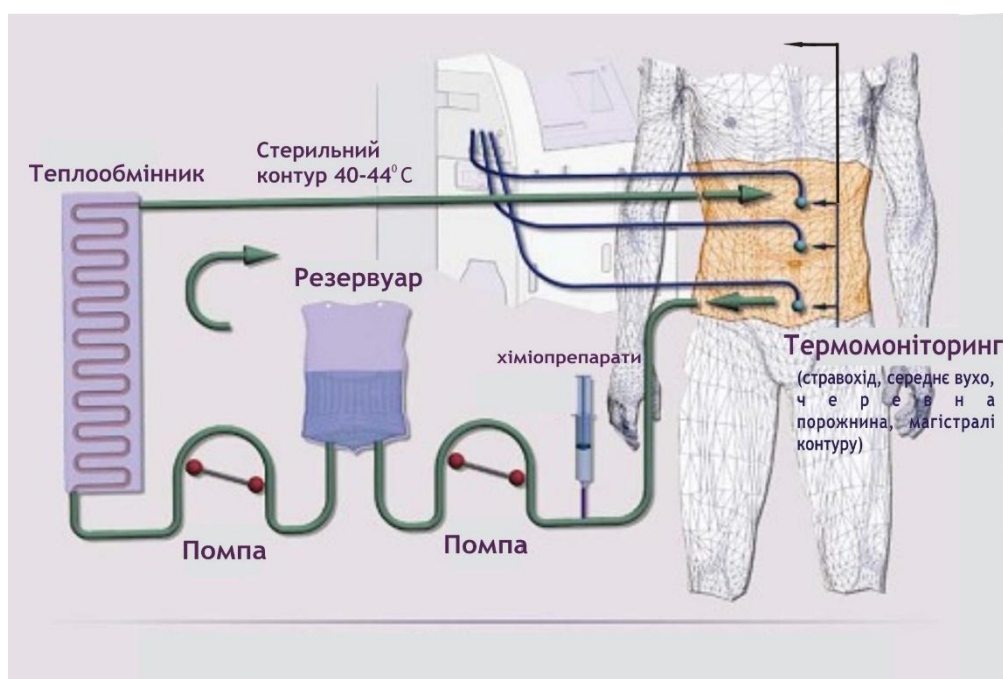


Рис. 2.9. Принципова схема проведення HIPEC



Рис. 2.10. Процедура HIPEC з використанням обладнання Performer HT (Rand Biotech)

HIPEC проводили за закритою методикою, що попереджає випаровування аерозоллю хіміопрепаратів у робочій зоні операційної кімнати та мінімізує ризик негативного впливу на здоров'я медичного персоналу.

Ступінь явищ токсичності при проведенні HIPEC чи системної хіміотерапії оцінювали згідно версії 4.0 (2009) Критеріїв загальної термінології побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) (див. Додатки).

2.2. Клінічна характеристика та методи лікування хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (1 група хворих).

У 1 групу увійшло 226 хворих на локалізований та місцево-поширений РШ (pTis-4b, pN0-3b, M0) стадій 0-IIIc. Вийняток склали лише 3 (1,33 %) хворих з цитологічно позитивними змивами з очеревини без макроскопічних перитонеальних метастазів, яких, відповідно до класифікації TNM 7, віднесено до стадії IV. Хворим 1 групи проводили радикальне хірургічне лікування (у 3 хворих з позитивними змивами з очеревини – паліативне лікування) з чи без

системною хіміотерапією в режимі комбінованого лікування. Розподіл хворих групи за статтю наступний: чоловіки – 159 (70,35 %), жінки – 67 (29,65 %). Вік хворих становив від 36 до 84 років, середній вік – $63,14 \pm 10,78$ років. Вікова характеристика 226 хворих на РШ представлена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих 1 групи за віком

Кількість хворих, n	Медіана	Середній вік	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
226	64	63,14	36 – 84	56	71	10,78

Хворі даної групи отримували хірургічне лікування у 2013 – 2018 рр. Дослідження в рівній мірі репрезентує вибірку хірургічних хворих всіх хронологічних відрізків даного періоду часу (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Характеристика хворих 1 групи в залежності від хронології проведеного лікування

Хронологія	Кількість хворих абс. (відн. %)
кінець 2013 - 2014	67 (29,65 %)
2015	48 (21,24 %)
2016	53 (23,45 %)
2017 – початок 2018	58 (25,66 %)
Всього	226 (100 %)

У 139 (61,5 %) хворих 1 групи діагностовано супутню до РШ патологію, 87 (38,5 %) хворих дослідження були без супутньої патології. В структурі супутніх хворіб переважала серцево-судинна патологія (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Структура супутньої патології у хворих 1 групи

Нозологія	Кількість хворих абс. (відн. %)
Артеріальна гіпертензія	69 (30,53 %)
Ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги	53 (23,45 %)
Ішемічна хвороба серця, розлади провідності та ритму серця	29 (12,83 %)
Ішемічна хвороба серця, постінфарктний кардіосклероз	12 (5,31 %)
Патологія серцевих клапанів	4 (1,77 %)
Цереброваскулярна патологія	7 (3,1 %)
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	14 (6,2 %)
Облітеруючий артеріальний атеросклероз нижніх кінцівок	2 (0,88 %)
Хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма	8 (3,54 %)
Цукровий діабет	6 (2,65 %)
Хронічний калькульозний холецистит	3 (1,33 %)
Хронічний активний вірусний гепатит	1 (0,44 %)
Цироз печінки	2 (0,88 %)
Глаукома	3 (1,33 %)
Вузловий еутиреоїдний зоб	4 (1,77 %)
Хронічний пієлонефрит	1 (0,44 %)
Аденома передміхурової залози	2 (0,88 %)
Ревматоїдний поліартрит	2 (0,88 %)
Епілепсія	1 (0,44 %)
Всього	139 (100 %)

Більшість хворих на локалізований та місцево-поширений РШ даної групи характеризувалися відсутністю ускладнень раку шлунка – 121 (53,54 %) хворий, проте, у 105 (46,46 %) хворих відзначено ускладнений перебіг РШ. Структуру ускладнень РШ наведено у табл. 2.5, найчастіше було діагностовано хронічну шлункову кровотечу.

Таблиця 2.5

Структура ускладнень РШ у 105 хворих 1 групи

Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
Хронічна шлункова кровотеча, вторинна анемія	68 (30,09 %)
Компенсований стеноз дистальних відділів шлунка	14 (6,19 %)
Субкомпенсований стеноз дистальних відділів шлунка	32 (14,16 %)
Декомпенсований стеноз дистальних відділів шлунка	9 (3,98 %)
Всього	105 (100 %)

Серед 68 хворих з вторинною анемією середній рівень гемоглобіну становив – $90,76 \pm 17,61$ г/л (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Характеристика рівня гемоглобіну у хворих на локалізований та місцево-поширений РШ з вторинною анемією, г/л

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
68	88	90,76	56 – 119	76	106	17,61

Первинна пухлина у хворих даної групи в більшості випадків локалізувалась в дистальній третині шлунка, дещо рідше спостерігалось ураження середньої третини, та середньої + дистальної третини шлунка. Враховуючи особливості локорегіонарного та системного розповсюдження, хворі на гастроезофагеальний рак в дане дослідження не включалися. Характеристика хворих в залежності від локалізації первинної пухлини шлунка відображена у табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Характеристика хворих 1 групи в залежності від локалізації первинної пухлини в шлунку згідно з JGCA

Локалізація первинної пухлини в шлунку	Кількість хворих абс. (відн. %)
Верхня третина (U)	10 (4,42 %)
Середня третина (M)	30 (13,27 %)
Нижня третина (L)	126 (55,75 %)
Верхня + середня третина (UM)	10 (4,42 %)
Середня + нижня третина (ML)	33 (14,6 %)
Субтотальне та тотальне ураження (UML)	8 (3,54 %)
Нижня третина з інвазією 12-палої кишки (LD)	4 (1,77 %)
Мультицентричний рак шлунка	5 (2,21 %)
Всього	226 (100 %)

Більшість хворих 1 групи характеризувались виразково-інфільтративною формою росту первинної пухлини шлунка (тип III за Borrmann). Розподіл хворих в залежності від макроскопічної форми росту первинної пухлини шлунка представлено у табл. 2.8.

Таблиця 2.8

**Характеристика хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми
росту пухлини шлунка за класифікацією Borrmann**

Макроскопічна форма	Кількість хворих абс. (відн. %)
I тип (екзофітна пухлина)	19 (8,41 %)
II тип (блюдцеподібна пухлина)	83 (36,7 %)
III тип (виразко-інфільтративна пухлина)	101 (44,69 %)
IV тип (дифузно-інфільтративна пухлина)	23 (10,18 %)
Всього	226 (100 %)

Середній показник площі первинної пухлини шлунка з боку слизової оболонки у хворих 1 групи, обчислений геометричним способом, склав $24,4 \pm 37,14 \text{ см}^2$ (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Характеристика площі первинної пухлини у хворих на локалізований та
місцево-поширений РШ, см^2**

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
226	11	24,4	0,39 – 235,6	3,93	28,27	37,14

Середня площа інфільтрації серозної оболонки шлунка первинною пухлиною, обчислена інтраопераційно геометричним способом, склала $12,49 \pm 32,99 \text{ см}^2$ (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Характеристика площі ураження серозної оболонки шлунка первинною пухлиною у хворих 1 групи, см²

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
226	1,57	12,49	0 – 213,9	0	7,07	32,99

Найчисельнішою в 1 групі була когорта хворих з площею пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка менше 5 см² – 69 (48,6 %) хворих. Розподіл 142 хворих 1 групи з «серозоінвазивним» раком шлунка в залежності від площі інвазії серозної оболонки шлунка представлено у табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Характеристика хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка, см²

Площа пухлинної інвазії	Кількість хворих абс. (відн. %)
Менше 5 см ²	69 (48,6 %)
5,1 - 10 см ²	27 (19 %)
10,1 - 20 см ²	19 (13,38 %)
20,1 - 60 см ²	11 (7,75 %)
Більше 60 см ²	16 (11,27 %)
Всього	142 (100 %)

Щодо результатів розрахунку площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка прецизійним способом йдеться в наступному розділі рукопису.

У 70 (30,97 %) хворих 1 групи відзначено пухлинну інфільтрацію великого/малого сальника (безпосередня пухлинна інфільтрація великого чи малого сальника з первинної пухлини шлунка).

Середній рівень загального білка в периферичній крові хворих 1 групи складав $74,18 \pm 7,38$ (від 38 до 86) г/л. Середній рівень фібриногену в периферичній крові хворих склав $4,49 \pm 1,68$ (від 1 до 11,6) г/л.

У 200 (88,5 %) хворих 1 групи констатовано показники коагулограми периферичної крові в межах норми, у 18 (8 %) хворих відзначено явища гіпокоагуляції та у 8 (3,5 %) хворих явища гіперкоагуляції.

У 207 (91,6 %) хворих 1 групи відмічено показники біохімічного аналізу крові в межах норми, у 19 (8,4 %) хворих відзначено відхилення. Структура патологічних відхилень біохімічного аналізу крові у хворих 1 групи представлено у табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Характеристика хворих 1 групи в залежності від показників біохімічного аналізу крові

Показники біохімічного аналізу	Кількість хворих абс. (відн. %)
В межах норми	207 (91,6 %)
Гіпопротеїнемія	3 (1,32 %)
Зростання рівня амінотрансфераз	4 (1,77 %)
Зростання рівня креатиніну	12 (5,31 %)
Зростання рівня лужної фосфатази	3 (1,32 %)
Всього	226 (100 %)

У 134 (59,22 %) хворих 1 групи констатовано показники загального аналізу сечі в межах норми, у 92 (40,71 %) хворих відзначено комбінації різних патологічних відхилень. Структура патологічних відхилень в загальному аналізі сечі у хворих 1 групи представлено у табл. 2.13.

Таблиця 2.13

Структура патологічних відхилень в загальному аналізі сечі у хворих 1 групи

Показники загального аналізу сечі	Кількість хворих абс. (відн. %)
лейкоцитурія	62 (27,43 %)
гематурія	15 (6,64 %)
бактеріурія	20 (8,85 %)
протеїнурія	8 (3,54 %)
кристалурія (урати, фосфати, оксалати)	12 (5,31 %)
циліндрурія	9 (4 %)
епітелійурія	13 (5,75 %)

В ході хірургічного лікування хворих 1 групи у 79 (34,96 %) пацієнтів проведено гастректомію та у 147 (65,04 %) – дистальну субтотальну резекцію шлунка. У 19 (8,41 %) пацієнтів проведено комбінований об'єм хірургічного втручання з резекцією суміжних органів. Структуру резекцій суміжних органів при комбінованих операціях у хворих 1 групи наведено у табл. 2.14.

Таблиця 2.14

Структура резекцій суміжних органів при комбінованих операціях у хворих 1 групи

Резековані суміжні органи	Кількість хворих абс. (відн. %)
Брижа поперечно-ободової кишки	11 (57,89 %)
Поперечно-ободова кишка	2 (10,53 %)
Спленектомія	2 (10,53 %)
Підшлункова залоза + лівий наднирник	1 (5,26 %)
Холецистектомія	1 (5,26 %)
Ліва частка печінки	1 (5,26 %)
Черевна стінка	1 (5,26 %)
Всього	19 (100 %)

У 2 (0,88 %) хворих 1 групи після проведеного хірургічного втручання відзначено резидуальну (R2) пухлину внаслідок інвазії первинної пухлини в суміжні структури, у 224 (99,12 %) хворих констатовано макроскопічно повне радикальне хірургічне втручання.

Структуру об'ємів проведеної лімфодисекції під час хірургічного лікування хворих 1 групи наведено у табл. 2.15. Вибірка хворих 1 групи була презентабельною в рівній мірі для різних об'ємів лімфодисекції.

Таблиця 2.15

Структура об'ємів лімфодисекції у хворих 1 групи

Характер лімфодисекції	Кількість хворих абс. (відн. %)
D0	46 (20,35 %)
D1	65 (28,76 %)
D1+	54 (23,89 %)
D2	61 (26,99 %)
Всього	226 (100 %)

Середня тривалість оперативного втручання склала $228,89 \pm 43,28$ хв (від 140 до 390 хв). Медіана показника тривалості хірургічного втручання склала 225 хв.

Середня крововтрата в ході хірургічного втручання склала $148,39 \pm 101,22$ (від 40 до 980) мл. Медіана цього показника складала 120 мл. У 32 (14,16 %) хворих цієї групи в післяопераційному періоді проводилися гемотрансфузії (від 1 до 3 доз еритроцитарної маси). У 64 (28,32 %) хворих проводилися трансфузії плазми свіжозамороженої (від 1 до 4 доз).

У хворих 1 групи переважали помірнодиференційована аденокарцинома та дискогезивна карцинома – 24,78 % та 34,07 %, відповідно. Гістологічну структуру РІШ у хворих 1 групи наведено у табл. 2.16.

Таблиця 2.16

Гістологічна структура РШ у хворих 1 групи

Гістологічний тип пухлини	Кількість хворих абс. (відн. %)
Високодиференційована аденокарцинома (G1)	23 (10,18 %)
Помірнодиференційована аденокарцинома (G2)	56 (24,78 %)
Низькодиференційована аденокарцинома (G3)	45 (19,91 %)
Дискогезивна карцинома	77 (34,07 %)
Персневидно-клітинна дискогезивна карцинома	22 (9,73 %)
Муцинозна аденокарцинома	2 (0,88 %)
інші	1 (0,44 %)
Всього	226 (100 %)

Морфологічний тип РШ відповідно до класифікації Lauren оцінено у 223 (98,67 %) хворих. Серед них дифузний тип констатовано у 112 (50,22 %) хворих, кишковий тип у 101 (45,29 %) хворого та змішаний тип – у 10 (4,48 %).

У табл. 2.17 наведено структуру глибини інвазії первинної пухлини шлунка згідно критеріїв TNM 7 у хворих 1 групи.

Таблиця 2.17

Глибина інвазії РШ у хворих 1 групи

pT	Кількість хворих абс. (відн. %)
pTis	2 (0,88 %)
pT1	18 (7,96 %)
pT2	41 (18,14 %)
pT3	23 (10,18 %)
pT4a	121 (53,54 %)
pT4b	21 (9,29 %)
Всього	226 (100 %)

Як видно з табл. 2.17 інвазію серозної оболонки шлунка пухлиною (T4a+T4b) відзначено у 142 (62,83 %) хворих 1 групи.

Інвазію серозної оболонки передньої стінки шлунка констатовано у 65 (45,77 %) хворих, задньої стінки шлунка у 27 (19,01 %) хворих, та серозної оболонки обох стінок шлунка – у 50 (35,21 %).

Структуру морфологічного статусу регіонарних лімфатичних вузлів після хірургічного лікування хворих 1 групи наведено у табл. 2.18.

Таблиця 2.18

Статус регіонарних лімфатичних вузлів у хворих 1 групи

pN	Кількість хворих абс. (відн. %)
pN0	111 (49,12 %)
pN1	47 (20,8 %)
pN2	35 (15,49 %)
pN3a	25 (11,06 %)
pN3b	8 (3,54 %)
Всього	226 (100 %)

Як видно з табл. 2.18 більшість в 1 групі складали хворі без ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN0), а також pN1 – 49,12 % та 20,8 %, відповідно.

Серед 115 хворих з лімфогенними регіонарними метастазами у 93 (80,87 %) відзначено ураження тільки перигастральних лімфатичних вузлів, та у 22 (19,13 %) хворих ураження перигастральних та перивазальних лімфатичних вузлів. «Стрибаючі» метастази у перивазальних лімфатичних вузлах (при їх відсутності в перигастральному колекторі) відзначено у 3 (1,33 %) пацієнтів. Резидуальні метастази в регіонарних лімфовузлах після лімфодисекції констатовано у 2 (0,88 %) хворих.

Середнє значення кількості видалених лімфатичних вузлів в тракті лімфодисекції у хворих 1 групи склало $22,94 \pm 11,46$ (табл. 2.19).

Таблиця 2.19

**Кількість видалених лімфатичних вузлів під час хірургічного лікування
хворих 1 групи**

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
226	22	22,94	4 – 67	14	30	11,46

Змиви з очередини в часі хірургічного втручання з подальшим цитологічним дослідженням змивних вод проведено у 163 (72,12 %) хворих 1 групи. З них у 160 (98,16 %) отримано негативний результат цитологічного дослідження (у 105 (64,42 %) зразках змивів виявлено тільки мезотеліальні клітини, а у 55 (33,74 %) мезотелій та значну кількість лімфоцитів), та у 3 (1,84 %) хворих цитологічно верифіковано наявність злоякісних клітин в змивах. Відтак, у останніх трьох хворих констатовано дисемінований процес.

Таким чином, враховуючи характеристики глибини інвазії первинної пухлини, статусу регіонарних лімфатичних вузлів та результатів цитологічного дослідження змивів з очередини хворих 1 групи стадійовано згідно критеріїв TNM 7 (табл. 2.20, рис. 2.11).

Таблиця 2.20

Структура стадійності РШ у хворих 1 групи згідно з критеріями TNM 7

Стадія	Кількість хворих абс. (відн. %)
0	2 (0,88 %)
IA	17 (7,52 %)
IB	31 (13,72 %)
IIA	22 (9,73 %)
IIB	42 (18,58 %)
IIIA	41 (18,14 %)
IIIB	38 (16,81 %)
IIIC	30 (13,27 %)
IV	3 (1,33 %)
Всього	226 (100 %)

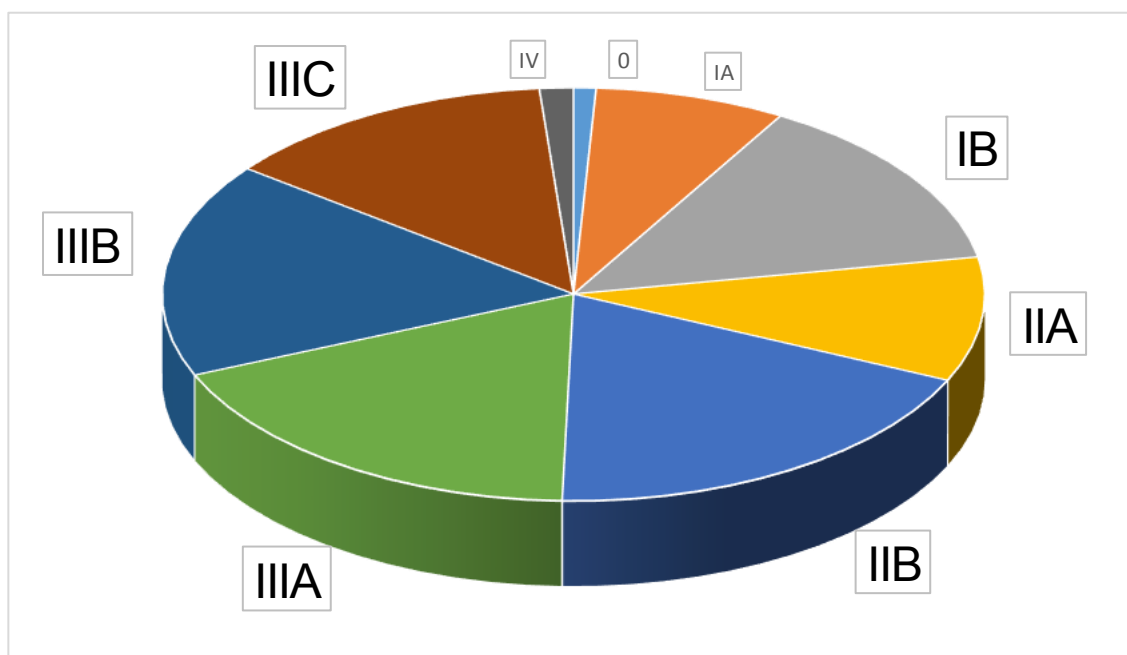


Рис. 2.11 Структура стадій РШ у хворих 1 групи (TNM 7)

Як видно з табл. 2.20 та рис. 2.11 більшість в 1 групі складали хворі на місцево-поширений РШ (хворі з IIB – IIIC стадіями РШ).

Враховуючи відсутність чіткого уніфікованого імперативу клінічних рекомендацій щодо необхідності периопераційної системної ад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак шлунка в період набору клінічного матеріалу 1 групи (2013-2018 рр.), системну ад'ювантну хіміотерапію отримали 18 (7,96 %) із 226 хворих 1 групи із середньою кількістю циклів $4,22 \pm 1,66$ (від 1 до 6 циклів). У табл. 2.21 наведені схеми системної ад'ювантної хіміотерапії, що проводилися хворим 1 групи, найчастіше застосовувалася схема CF – у 9 (50 %) хворих.

Таблиця 2.21

Схеми системної ад'ювантної хіміотерапії проведеної 18 хворим 1 групи

Схема хіміотерапії	Кількість хворих абс. (відн. %)
CAF	4 (22,22 %)
FAM	1 (5,56 %)
XELOX	4 (22,22 %)
CF	9 (50 %)
Всього	18 (100 %)

Вищенаведені схеми хіміотерапії проводилися за загальноприйнятими методиками у стандартних дозуваннях (див. додатки).

Системну паліативну хіміотерапію отримали 15 (6,64 %) із 226 хворих 1 групи в зв'язку із прогресуванням РШ в період диспансеризації із середньою кількістю циклів $3,53 \pm 2,77$ (від 1 до 11 циклів). У табл. 2.22 наведені схеми системної паліативної хіміотерапії, що проводилися хворим 1 групи, найчастіше застосовувалися схеми Tegafur, Capecitabine та CAF – у 5 (33,33 %), 3 (20 %) та 3 (20 %) хворих, відповідно.

Таблиця 2.22

Схеми системної паліативної хіміотерапії проведеної 15 хворим 1 групи з прогресуванням РШ

Схема хіміотерапії	Кількість хворих абс. (відн. %)
Tegafur	5 (33,33 %)
Cisplatin + capecitabine	1 (6,67 %)
Cisplatine + doxorubicine	2 (13,33 %)
Capecitabine	3 (20 %)
CAF	3 (20 %)
XELOX	1 (6,67 %)
Всього	15 (100 %)

2.3. Клінічна характеристика та методи лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка (2 група хворих).

У 2 групу увійшло 200 хворих на РШ IV стадії з маніфестованими імплантаційними метастазами. Розподіл хворих групи за статтю був наступний: чоловіки – 121 (60,5 %), жінки – 79 (39,5 %). Вік хворих становив від 30 до 87 років, середній вік – $59,4 \pm 10,57$ років. Вікова характеристика 200 хворих на інтраперитонеально поширений РШ 2 групи представлена у табл. 2.23.

Таблиця 2.23

Характеристика хворих 2 групи за віком

Кількість хворих, n	Медіана	Середній вік	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
200	59,5	59,4	30 – 87	53	66,5	10,57

Первинна пухлина у хворих даної групи в більшості випадків локалізувалась в дистальній та середній третині шлунка, разом такі хворі склали 50 % випадків. Окрім того значну частку групи (23,5 %) складали хворі із субтотальним ураженням шлунка. Характеристика хворих в залежності від локалізації первинної пухлини шлунка відображена у табл. 2.24.

Таблиця 2.24

Характеристика хворих 2 групи в залежності від локалізації первинної пухлини в шлунку згідно з JGCA

Локалізація первинної пухлини в шлунку	Кількість хворих абс. (відн. %)
Кардіоезофагеальний рак (EU, EUM)	6 (3 %)
Верхня третина (U)	4 (2 %)
Середня третина (M)	44 (22 %)
Нижня третина (L)	56 (28 %)
Верхня + середня третина (UM)	9 (4,5 %)
Середня + нижня третина (ML)	34 (17 %)
Субтотальне та тотальне ураження (UML)	47 (23,5 %)
Всього	200 (100 %)

Абсолютна більшість хворих 2 групи характеризувалась виразково-інфільтративною та дифузно-інфільтративною формою росту первинної пухлини шлунка, що характеризуються схильністю до імплантаційного метастазування

(тип III-IV за Borrmann), які разом склали майже 90 % хворих групи. Розподіл хворих в залежності від макроскопічної форми росту первинної пухлини шлунка представлено у табл. 2.25.

Таблиця 2.25

**Характеристика хворих 2 групи в залежності від макроскопічної форми
росту пухлини шлунка за класифікацією Borrmann**

Макроскопічна форма	Кількість хворих абс. (відн. %)
I тип (екзофітна пухлина)	3 (1,5 %)
II тип (блюдцеподібна пухлина)	19 (9,5 %)
III тип (виразко-інфільтративна пухлина)	106 (53 %)
IV тип (дифузно-інфільтративна пухлина)	72 (36 %)
Всього	200 (100 %)

Абсолютну більшість хворих 2 групи склали випадки тропних до імплантаційного метастазування низькодиференційованої та дискогезивної карцином, з поодинокими випадками диференційованих аденокарцином (табл. 2.26).

Таблиця 2.26

Гістологічна структура РШ у хворих 2 групи

Гістологічний тип пухлини	Кількість хворих абс. (відн. %)
Високодиференційована аденокарцинома (G1)	5 (2,5 %)
Помірнодиференційована аденокарцинома (G2)	12 (6 %)
Низькодиференційована аденокарцинома (G3)	54 (27 %)
Дискогезивна карцинома	98 (49 %)
Персневидноклітинна дискогезивна карцинома	24 (12 %)
Муциозна аденокарцинома	3 (1,5 %)
невідомий	4 (2 %)
Всього	226 (100 %)

Стосовно об'єму розповсюдження метастатичного процесу по очеревині, більша половина хворих 2 групи характеризувалась дифузним карциноматозом очеревини (P3 дисемінація згідно JGCA). Тільки 23 % хворих мали початкову стадію імплантаційного метастазування (P1) та лише 4 (2 %) мали мікроскопічні перитонеальні метастази підтверджені цитологічно (табл. 2.27). Відтак, значна частка хворих групи характеризувалась наявністю асцити – 87 (43,5 %) хворих, тоді як без асцити було 113 (56,5 %) хворих.

Таблиця 2.27

Характеристика хворих 2 групи в залежності від стадії карциноматозу очеревини згідно з JGCA

Стадія	Кількість хворих абс. (відн. %)
P0 (Cyt +)	4 (2 %)
P1	46 (23 %)
P2	40 (20 %)
P3	110 (55 %)
Всього	200 (100 %)

Середній рівень перитонеального ракового індексу (peritoneal cancer index - PCI) у хворих 2 групи склав $12,6 \pm 9,45$ балів (табл. 2.28).

Таблиця 2.28

Характеристика перитонеального ракового індексу (PCI) у хворих 2 групи

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
200	13	12,62	0 – 37	3	19	9,45

Абсолютну більшість хворих 2 групи складали випадки з рівнем PCI 13 та більше балів – 52 % пацієнтів, тоді як з початковою стадією PCI (1-6 балів) – лише 32 % хворих (табл. 2.29).

Таблиця 2.29

**Характеристика хворих 2 групи в залежності від рівня перитонеального
ракового індексу (PCI)**

Індекс	Кількість хворих абс. (відн. %)
0 (Cyt +)	4 (2 %)
1 - 6	64 (32 %)
7 - 12	25 (12,5 %)
13 та більше	104 (52 %)
невідомий	3 (1,5 %)
Всього	200 (100 %)

Тридцять чотири (17 %) хворих 2 групи поряд із імплантаційними метастазами мали екстраперитонеальні метастази, більшість з яких були лімфогенного нерегіонарного характеру (табл. 2.30).

Таблиця 2.30

**Характеристика хворих 2 групи в залежності від локалізації
екстраперитонеальних метастазів**

Локалізація	Кількість хворих абс. (відн. %)
Нерегіонарні лімфатичні вузли	16 (47 %)
Печінка	10 (29 %)
Плевра	4 (12 %)
Легені + нерегіонарні лімфатичні вузли	2 (6 %)
Наднирники	1 (3 %)
Кістки	1 (3 %)
Всього	34 (100 %)

Хворі на інтраперитонеально поширений рак шлунка даної групи отримували лікування в рамках однієї із 3 модальностей: системна паліативна хіміотерапія, паліативна операція в резекційному об'ємі (субтотальна резекція чи гастректомія) чи симптоматична терапія.

У групах хворих «симптоматична терапія» та «системна паліативна хіміотерапія» у 49 хворих виконано пробні лапаротомії та 52 хворим симптоматичні операції нерезекційного характеру. Серед останніх виконано: гастроентеростомії – 43 (82,9 %) хворим, єюностомії – 2 (3,8 %) ілеотрансверзостомію – 1 (1,9 %), сигмостомію – 1 (1,9 %), ушивання перфорації пухлини шлунка – 2 (3,8 %), стентування пухлини кардії – 2 (3,8 %) та зупинку шлункової кровотечі – 1 (1,9 %).

Серед 44 хворих групи «паліативної резекційної операції» виконано: гастректомію – 19 (43,2 %) хворим, дистальну субтотальну резекцію шлунка – 21 (47,7 %) та гастректомію з резекцією стравоходу – 4 (9,1%). У 9 (20,5 %) хворих групи виконано D2 лімфодисекцію. У 9 пацієнтів (20,5 %) досягнуто макроскопічно повної циторедукції метастазів на очеревині (у 4 хворих паліативне втручання проводилось на фоні P0Cyt+ та у 5 хворих проводилось видалення імплантаційних метастазів).

Детальна характеристика методів лікування хворих 2 групи наведена у (табл. 2.31).

Таблиця 2.31

Характеристика методів лікування хворих 2 групи

Методи лікування		кількість, n (%)
Симптоматична терапія		105 (52.5)
	Тільки симптоматична терапія	31 (29.5)
	Пробна чи нерезекційна операція + симптоматична терапія	74 (70.5)
	Стадія перитонеального карциноматозу згідно з JGCA	
	P0 (Cyt+)	0
	P1	20 (19)
	P2	23 (21.9)
	P3	62 (59.1)

Паліативна хіміотерапія	Перитонеальний раковий індекс (PCI):	
	0 (Cyt+)	0
	1-6	31 (29.5)
	7-12	13 (12.4)
	13 +	60 (57.2)
	невідомий	1 (0.9)
		51 (25.5)
	Тільки паліативна хіміотерапія	24 (47)
	Пробна чи нерезекційна операція + паліативна хіміотерапія	27 (53)
	Стадія перитонеального карциноматозу згідно з JGCA	
Паліативна резекційна операція	P0 (Cyt+)	0
	P1	6 (11.8)
	P2	9 (17.6)
	P3	36 (70.6)
	Перитонеальний раковий індекс (PCI):	
	0 (Cyt+)	0
	1-6	9 (17.6)
	7-12	8 (15.7)
	13 +	32 (62.7)
	невідомий	2 (4)
	CF	19 (37.2)
	5-FU	11 (21.6)
	CAF	10 (19.6)
	XELOX	7 (13.7)
	ECF	3 (5.9)
	Tegafur	1 (2)
		44 (22)
	Тільки паліативна операція	40 (91)
	Паліативна операція + паліативна хіміотерапія	4 (9)
	Стадія перитонеального карциноматозу згідно з JGCA	
	P0 (Cyt+)	4 (9.1)
	P1	20 (45.4)
	P2	8 (18.2)
	P3	12 (27.3)
	Перитонеальний раковий індекс (PCI):	
	0 (Cyt+)	4 (9.1)

	1-6	24 (54.5)
	7-12	4 (9.1)
	13 +	12 (27.3)
	Лімфодисекція:	
	D0, 1	35 (79.5)
	D1+, 2	9 (20.5)
	Показник повноти циторедукції:	
	CC-0	9 (20.5)
	CC-1	19 (43.2)
	CC-2	16 (36.3)

2.4. Клінічна характеристика хворих на рак шлунка із застосуванням в комбінованому лікуванні бідирекційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) (3 група хворих).

Третю групу дослідження склали 49 хворих на місцево-поширений та інтраперитонеально дисемінований РШ в складі комбінованої терапії яких було застосовано оригінальний варіант проведення інтраперитонеальної хіміотерапії – бідирекційну HIPEC. Двадцять один хворий (42,86 %) 3 групи з місцево-розповсюдженим раком шлунка та високим ризиком ППР склали підгрупу 3А. Таким хворим проводили радикальні хірургічні втручання в комбінації із бідирекційною HIPEC в ад'ювантному режимі, а також системну хіміотерапію. Підгрупу 3Б в рамках третьої групи склали 28 (57,14 %) хворих на РШ з імплантаційними метастазами (26 хворих з синхронними та 2 хворих з метакронними метастазами), яким проводили циторедуктивні втручання, з метою досягнення повної циторедукції, в комбінації з бідирекційною HIPEC та системною хіміотерапією. Розподіл хворих групи за статтю наступний: чоловіки – 24 (48,98 %), жінки – 25 (51,02 %). Вік хворих становив від 27 до 76 років, середній вік – $54,92 \pm 10,4$ років. Вікова характеристика 49 хворих на РШ представлена у табл. 2.32.

Таблиця 2.32

Характеристика хворих 3 групи за віком

Кількість хворих, n	Медіана	Середній вік	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
49	56	54,92	27 – 76	47	63	10,4

У 15 (30,61 %) хворих 3 групи діагностовано супутню до РШ патологію (у 5 хворих зафіксовано одночасно 2 або 3 супутніх патології), 34 (69,39 %) хворих дослідження були без супутньої патології. В структурі супутніх хворіб переважала серцево-судинна патологія (табл. 2.33).

Таблиця 2.33

Структура супутньої патології у 49 хворих 3 групи

Нозологія	Кількість хворих абс. (відн. %)
Артеріальна гіпертензія	9 (18,37 %)
Ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги	3 (6,12 %)
Ішемічна хвороба серця, розлади провідності та ритму серця	2 (4,08 %)
Патологія серцевих клапанів	1 (2,04 %)
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	3 (6,12 %)
Цукровий діабет	1 (2,04 %)
Вузловий еутиреоїдний зоб	1 (2,04 %)
Аденома передміхурової залози	1 (2,04 %)

Більшість хворих на місцево-поширений та дисемінований РШ даної групи характеризувалися відсутністю ускладнень раку шлунка – 29 (59,18 %) хворих, проте, у 20 (40,82 %) хворих відзначено ускладнений перебіг РШ. Структуру

ускладнень РШ наведено у табл. 2.34, найчастіше було діагностовано вторинну анемію.

Таблиця 2.34

Структура ускладнень РШ у 49 хворих 3 групи

Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
Хронічна шлункова кровотеча, вторинна анемія	13 (26,53 %)
Компенсований стеноз дистальних відділів шлунка	3 (6,12 %)
Субкомпенсований стеноз дистальних відділів шлунка	4 (8,16 %)

Серед 13 хворих з вторинною анемією середній рівень гемоглобіну становив – $99 \pm 17,18$ г/л (табл. 2.35).

Таблиця 2.35

Характеристика рівня гемоглобіну у хворих на місцево-поширений та дисемінований РШ з вторинною анемією, г/л

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартал	Верхній квартал	Стандартне квадратичне відхилення
130	106	99	62 – 116	87	113	17,18

Первинна пухлина у хворих 3 групи в більшості випадків локалізувалась в середній + дистальній третинах шлунка. Значну частку групи складали хворі із ураженням усіх третин шлунка (субтотальне ураження шлунка) – 12 (24,49 %) хворих. Характеристика хворих в залежності від локалізації первинної пухлини шлунка відображена у табл. 2.36.

Таблиця 2.36

Характеристика хворих 3 групи в залежності від локалізації первинної пухлини в шлунку згідно з JGCA

Локалізація первинної пухлини в шлунку	Кількість хворих абс. (відн. %)
Середня третина (M)	6 (12,24 %)
Нижня третина (L)	7 (14,29 %)
Верхня + середня третина (UM)	2 (4,08 %)
Середня + нижня третина (ML)	21 (42,86 %)
Субтотальне та тотальне ураження (UML)	12 (24,49 %)
Нижня третина з інвазією 12-палої кишки (LD)	1 (2,04 %)
Всього	49 (100 %)

Абсолютну більшість в 3 групі складали хворі з виразково-інфільтративною та дифузно-інфільтративною формою росту первинної пухлини шлунка (типи III-IV за Borrmann), що є найбільш тропними до імплантаційного метастазування. Розподіл хворих в залежності від макроскопічної форми росту первинної пухлини шлунка представлено у табл. 2.37.

Таблиця 2.37

Характеристика хворих 3 групи в залежності від макроскопічної форми росту пухлини шлунка за класифікацією Borrmann

Макроскопічна форма	Кількість хворих абс. (відн. %)
II тип (блюдцеподібна пухлина)	9 (18,37 %)
III тип (виразко-інфільтративна пухлина)	10 (20,41 %)
IV тип (дифузно-інфільтративна пухлина)	30 (61,22 %)
Всього	49 (100 %)

Середній показник площі первинної пухлини шлунка з боку слизової оболонки у хворих 3 групи склав $53,15 \pm 32,25 \text{ см}^2$ (табл. 2.38).

Таблиця 2.38

Характеристика площі первинної пухлини у хворих на місцево-поширений та дисеміновагний РШ третьої групи, см^2

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
47	49,2	53,15	7,1 – 138,4	24,3	78,5	32,25

Середня площа інфільтрації серозної оболонки шлунка первинною пухлиною, обчислена інтраопераційно геометричним способом, склала $80,79 \pm 63,41 \text{ см}^2$ (табл. 2.39).

Таблиця 2.39

Характеристика площі ураження серозної оболонки шлунка первинною пухлиною у хворих 3 групи, см^2

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
47	64,7	80,79	1,8 – 235	30,7	132,4	63,41

Стосовно об'єму розповсюдження метастатичного процесу по очеревині у хворих підгрупи 3Б: більша половина пацієнтів цієї підгрупи характеризувалась початковим карциноматозом очеревини (P1 дисемінація згідно JGCA). Лише 2 (7,14 %) хворих оперовано з розповсюдженою P3 стадією карциноматозу (табл. 2.40).

Таблиця 2.40

**Характеристика хворих 3Б підгрупи в залежності від стадії карциноматозу
очеревини згідно з JGCA**

Стадія	Кількість хворих абс. (відн. %)
P0 (Cyt +)	2 (7,14 %)
P1	17 (60,71 %)
P2	7 (25 %)
P3	2 (7,14 %)
Всього	28 (100 %)

Середній рівень перитонеального ракового індексу (PCI) у хворих 3Б підгрупи склав $4,14 \pm 4,48$ балів (табл. 2.41).

Таблиця 2.41

**Характеристика рівня перитонеального ракового індексу (PCI) у хворих 3Б
підгрупи**

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
28	2,5	4,14	0 – 19	1	5	4,48

Абсолютну більшість хворих 3Б підгрупи складали випадки з початковим рівнем PCI 0-6 балів – 85,71 % пацієнтів, тоді як з рівнем PCI 13 + балів – лише 7,14 % хворих (табл. 2.42).

Таблиця 2.42

**Характеристика хворих 3Б підгрупи в залежності від рівня перитонеального
ракового індексу (PCI)**

Індекс	Кількість хворих абс. (відн. %)
0 (Cyt +)	2 (7,14 %)
1 - 6	22 (78,57 %)
7 - 12	2 (7,14 %)
13 та більше	2 (7,14 %)
Всього	28 (100 %)

Хворі 3Б підгрупи поряд із імплантаційними метастазами не мали екстраперитонеальних метастазів, оскільки це протипоказ до проведення комбінованого лікування для таких хворих.

В ході хірургічного лікування хворих 3 групи у 39 (79,59 %) пацієнтів проведено тотальну гастректомію та у 8 (16,33 %) – дистальну субтотальну резекцію шлунка. У 2 (4,08 %) хворих з метакронними метастазами об'єм втручання не передбачав шлункового етапу. У 10 (20,41 %) пацієнтів 3 групи проведено комбінований об'єм хірургічного втручання з резекцією суміжних органів. Структуру резекцій суміжних органів при комбінованих операціях у хворих цієї групи наведено у табл. 2.43.

Таблиця 2.43

**Структура резекцій суміжних органів при комбінованих операціях у хворих
3 групи**

Резековані суміжні органи	Кількість хворих абс. (відн. %)
Брижа поперечно-ободової кишки	3 (30 %)
Поперечно-ободова кишка	2 (20 %)
Спленектомія	2 (20 %)
Дистальна геміанкreateктомія + спленектомія	2 (20 %)
Ліва частка печінки	1 (10 %)
Всього	10 (100 %)

Після проведених циторедуктивних хірургічних втручань у хворих 3Б підгрупи (гастректомії чи субтотальної резекції шлунка, регіонарної лімфодисекції та видалення перитонеальних імплантів), у абсолютної більшості хворих досягнуто повного характеру циторедукції (CC-0 характер циторедукції) – у 26 (92,86 %) пацієнтів. CC-1 циторедукцію констатовано у 1 (3,57 %) хворого, та CC-2 – у 1 (3,57 %).

У абсолютної більшості хворих 3 групи проведено D2 об'єм лімфодисекції (табл. 2.44).

Таблиця 2.44

Структура об'ємів лімфодисекції у хворих 3 групи

Характер лімфодисекції	Кількість хворих абс. (відн. %)
D1	3 (6,38 %)
D1+	12 (25,53 %)
D2	32 (68,09 %)
Всього	47 (100 %)

Процедуру бідирекційної HIPEC проводили за закритою методикою протягом 90 хв з середньою інтраабдомінальною температурою $43,6 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$ (від 38,2 до 45,05) з використанням інтраперитонеально цисплатину в дозі 75 мг/м^2 та мітоміцину в дозі $12,5 \text{ мг/м}^2$. Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеальної хіміотерапії дві третини дози хіміопрепаратів вводили в перфузуючий розчин безпосередньо перед перфузією черевної порожнини та одну третину – через 60 хв від початку перфузії. На початку процедури бідирекційної HIPEC внутрішньовенно болюсно вводили 5-фторурацил в дозі 400 мг/м^2 , попередньо протягом 2 годин до початку HIPEC внутрішньовенно крапельно вводили лейковорин 200 мг/м^2 .

Середня тривалість оперативного втручання (без врахування часу проведення HIPEC) склала $277,04 \pm 53,4$ хв (від 200 до 480 хв). Медіана показника тривалості хірургічного втручання склала 260 хв.

Абсолютну більшість випадків 3 групи складала хворі із дискогезивною карциномою – з наявністю персневидних клітин чи без (табл. 2.45).

Таблиця 2.45

Гістологічна структура РШ у хворих 3 групи

Гістологічний тип пухлини	Кількість хворих абс. (відн. %)
Низькодиференційована аденокарцинома (G3)	5 (10,2 %)
Дискогезивна карцинома	28 (57,14 %)
Персневидно-клітинна дискогезивна карцинома	13 (26,53 %)
Муцинозна аденокарцинома	3 (6,12 %)
Всього	49 (100 %)

У абсолютної більшості хворих 3 групи констатовано дифузний та змішаний тип пухлини за Лоурен - у 44 (89,8 %) та 4 (8,16 %) хворих, відповідно. Кишковий тип діагностовано лише в 1 (2,04 %) випадку.

У табл. 2.46 наведено структуру глибини інвазії первинної пухлини шлунка згідно критеріїв TNM 7 у хворих 3 групи.

Таблиця 2.46

Глибина інвазії РШ у хворих 3 групи

pT	Кількість хворих абс. (відн. %)
T4a	39 (83 %)
T4b	8 (17 %)
Всього	47 (100 %)

Структуру морфологічного статусу регіонарних лімфатичних вузлів після хірургічного лікування хворих 3 групи наведено у табл. 2.47.

Таблиця 2.47

Статус регіонарних лімфатичних вузлів у хворих 3 групи

pN	Кількість хворих абс. (відн. %)
pN0	12 (25,53 %)
pN1	7 (14,9 %)
pN2	13 (27,65 %)
pN3a	10 (21,28 %)
pN3b	5 (10,64 %)
Всього	47 (100 %)

Як видно з табл. 2.47 левову частку в 3 групі склали хворі з масивним регіонарним лімфогенним метастазуванням (pN2-pN3).

Середнє значення кількості видалених лімфатичних вузлів в тракті лімфодисекції у хворих 3 групи склало $27,75 \pm 12,48$ (табл. 2.48).

Таблиця 2.48

**Кількість видалених лімфатичних вузлів під час хірургічного лікування
хворих 3 групи**

Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
47	26	27,75	9 – 74	18	35	12,48

Таким чином, враховуючи характеристики глибини інвазії первинної пухлини, статусу регіонарних лімфатичних вузлів та результатів цитологічного дослідження змивів з очередини хворих 3 групи стадійовано згідно критеріїв TNM 7 (табл. 2.49, рис. 2.12).

Таблиця 2.49

Структура стадійності РШ у хворих 3 групи згідно з критеріями TNM 7

Стадія		Кількість хворих абс. (відн. %)
Підгрупа 3А	ІІВ	5 (10,2 %)
	ІІІА	5 (10,2 %)
	ІІІВ	4 (8,16 %)
	ІІІС	7 (14,29 %)
Підгрупа 3Б	ІV	28 (57,14 %)
Всього		49 (100 %)

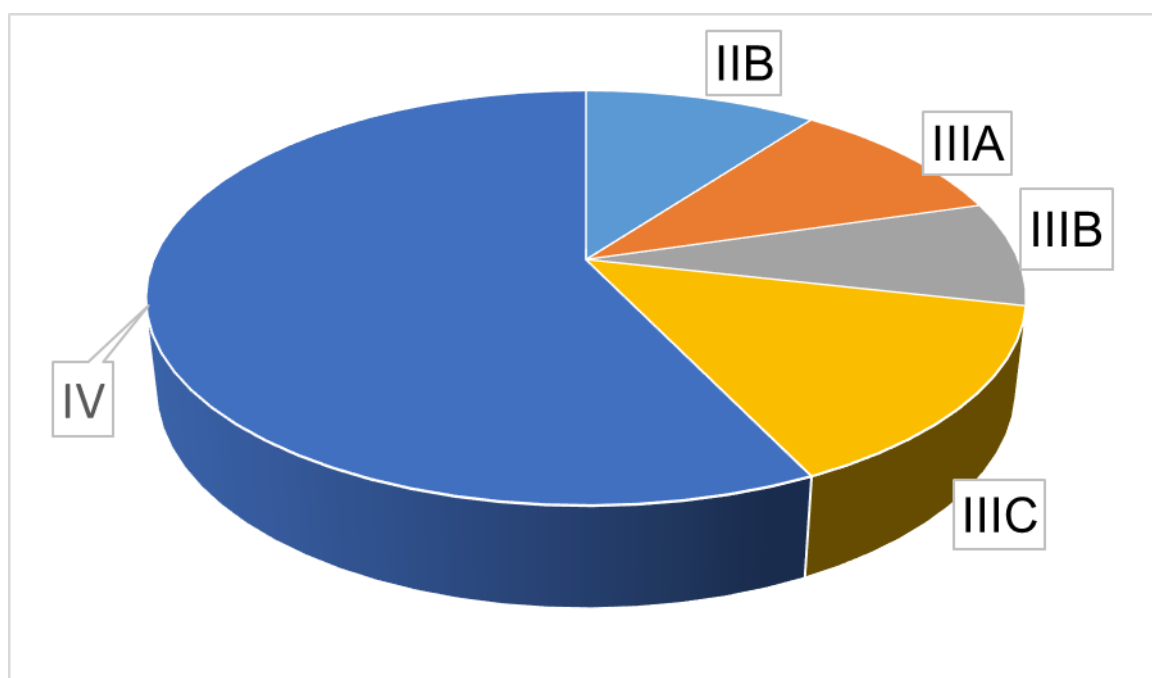


Рис. 2.12 Структура стадій РШ у хворих 3 групи (TNM 7)

Як видно з табл. 2.49 та рис. 2.12 більшість в 3А підгрупі складала хворі на місцево-поширений РШ (хворі з ІІІА – ІІІС стадіями РШ).

Системну ад'ювантну (починаючи з 2019 року також периопераційну) хіміотерапію отримали 31 (63,27 %) із 49 хворих 3 групи із середньою кількістю циклів $5,61 \pm 1,23$ (від 1 до 10 циклів). У табл. 2.50 наведені схеми системної ад'ювантної хіміотерапії, що проводилися хворим 3 групи, найчастіше застосовувалася схема XELOX в післяопераційному періоді – у 12 (38,71 %) хворих.

Таблиця 2.50

Схеми системної ад'ювантної хіміотерапії проведеної хворим 3 групи

Схема хіміотерапії	Кількість хворих абс. (відн. %)
FLOT (периопераційно)	11 (35,48 %)
XELOX	12 (38,71 %)
Tegafur	2 (6,45 %)
CF (CX)	4 (12,9 %)
FOLFIRI	1 (3,23 %)
CAF	1 (3,23 %)
Всього	31 (100 %)

Вищенаведені схеми хіміотерапії проводилися за загальноприйнятими методиками у стандартних дозуваннях (див. додатки).

Системну паліативну хіміотерапію отримали 5 (10,2 %) із 49 хворих 3 групи в зв'язку із прогресуванням РШ в період диспансеризації із середньою кількістю циклів $5,4 \pm 2,7$ (від 2 до 9 циклів). Таким хворим застосовувалися схеми Tegafur, Capecitabine, FOLFIRI, Docetaxel.

2.5. Методики біологічного методу визначення активності факторів пухлинного мікрооточення.

2.5.1. Методика отримання первинних пухлинних культур.

Забір пухлинного матеріалу проводили в операційній в стерильних умовах. Пухлинний зразок розміром 1 см^3 поміщали в стерильний пластиковий фелкон об'ємом 50 мл, в який попередньо наливали 20 мл стерильного поживного середовища RPMI-1640 ("Gibco") з 25 mM HEPES ("Sigma"), 2,0 г/л NaHCO_3 та 200 мкг/мл гентаміцину, та транспортували його в лабораторію для подальшої обробки.

Тканину переносили в чашку Петрі (d=9 см) наповнену 5-6 мл середовищем RPMI-1640. При потребі тканину очищали від жиру та ділянок некрозу. Після цього лезом скальпеля подрібнювали тканину на фрагменти розміром $1-2 \text{ мм}^2$.

Розчин в якому проводили подрібнювання змивали, а тканину двічі промивали по 5 мл фосфатно-солевим буфером (ФСБ-137 mM NaCl; 2,7 mM KCl; 4,3 mM Na_2HPO_4 ; 1,4 mM KH_2PO_4 , pH=7,3).

Подрібнену тканину переносили в стерильний скляний флакон з 20 мл 0,02% розчину колагенази (“Worthington”) у ФСБ для ферментативної дезагрегації тканини при постійному перемішуванні на магнітній мішалці у водяній бані при 37 °C протягом 20-30 хв.

Отриману суспензію клітин фільтрували через стерильний капроновий фільтр у фелкони на 15 мл, та центрифугували при 1500 об/хв протягом 3 хв. Надосадову рідину змивали у склянку з подрібненою тканиною і повторювали процес дезагрегації. Одержаний клітинний осад переносили в фелкон на 15 мл, що містив 5 мл середовища RPMI-1640 з 200 мкг/мл гентаміцину та 20% телячої ембріональної сироватки (ТЕС, «Gibco»).

Після цього клітини тричі промивали в ФСБ, центрифугуючи їх при 1500 об/хв по 3 хв та суспендували їх в поживному середовищі RPMI-1640 без сироватки. Кількість живих клітин підраховували в камері Горяєва в присутності 0,1% водного розчину трипанового синього, який забарвлював мертві клітини.

Для роботи використовували суспензії клітин, життєздатність яких перевищувала 80%. Одержану суспензію дезагрегованих відмитих клітин пухлинного матеріалу розводили поживним середовищем RPMI-1640 з 200 мкг/мл гентаміцину, але без сироватки (ТЕС) до концентрації 500 000 клітин/мл та переносили в культуральний посуд для подальшої інкубації їх в термостаті з 5% CO_2 при 37 °C на протязі 24 год.

Після добової інкубації клітин середовище, в якому вони росли, змивали у фелкон (на 15 мл) та центрифугували його при 3000 об/хв 10 хв для очистки від домішок. Отриману рідину розмивали по 1 мл в кріопробірки та зберігали при -80 °C для подальшого дослідження.

2.5.2. Методика отримання добової культури мезотелію.

Зішкріб епітеліального шару клітин з черевної порожнини під час операції з леза скальпеля з клітинами в 15 мл середовища RPMI-1640 з операційної поступали в лабораторію, де клітини тричі відмивали у фосфатно-сольовому

буфері (ФСБ) центрифугуванням. Осад клітин розводили в середовищі RPMI-1640 без сироватки в невеликій кількості та клітини рахували в камері Горяєва. Клітини висівали у чашки Петрі з поживним середовищем RPMI-1640 та інкубували при 37°C та 39°C у CO₂ інкубаторі з містом 5% CO₂. Після закінчення інкубації, середовища збирали та центрифугували для очищення розчину від клітинного дебрису. Зберігали супернатанте середовище при – 80°C.

2.5.3. Методика біологічного методу визначення активності чинника некрозу пухлин-α (ЧНП-α) за цитотоксичною дією на чутливу культуру трансформованих мишачих фібробластів L-929.

Визначення активності ЧНП-α проводилося біологічним методом з використанням чутливої до ЧНП-α моношарової культури клітин трансформованих мишачих фібробластів L-929, які культивувалися в середовищі RPMI-1640 («Gibco»), що містило 50 мкг/мл гентаміцину, 25 mM HEPES («Sigma») та 10% ТЕС (теляча ембріональна сироватка «Gibco») рН 7,2 при t 37 °C та 5% CO₂.

В дослід брали клітини лінії L-929 третього пасажу після розморожування. Трипсинізували їх в 0,25% розчині трипсину в фосфатно-сольовому розчині (ФСБ) рН 7,2, та відмивали в середовищі RPMI-1640, центрифугуючи при 1500 об/хв 3 хв.

До осаду клітин додавали свіже середовище RPMI-1640 та рахували кількість живих клітин в камері Горяєва в присутності 0,1% водного розчину трипанового синього.

Отриману суспензію клітин розводили до концентрації 300 000 клітин/мл та вносили в 96-лунковий планшет («Costar») по 100 мкл в одну лунку. Кількість клітин в лунці складала 30 000. Планшет ставили в CO₂-інкубатор при 37 °C з 5% CO₂ на 12-14 годин для адгезії клітин до пластику.

Далі змінювали середовище в лунках з клітинами на 150 мкл дослідного кондиціонованого середовища з актиноміцином Д 1 мкг/мл в 4 повторях, та інкубували клітини 24 години в CO₂-інкубаторі при 37 °C і 5% CO₂. В якості нульового контролю (K₀) брали тільки середовище RPMI-1640 (без сироватки) без

клітин L-929, а другого контролю (K_1) – клітини L-929 з поживним середовищем RPMI-1640 без сироватки (ТЕС).

За 4 години до закінчення інкубації в кожну лунку вносили по 15 мкл МТТ-барвника (5 мг/мл) [3-(4,5-dimethylthiazol-2yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay. Суть методу ґрунтується на здатності мітохондріальної дегідрогенази живих клітин розщеплювати кільця тетразолію жовтого МТТ-барвника та утворювати темносині кристали формазину, які є непроникні через мембрану і нагромаджуються в межах живих клітин. Через 4 години інкубації в CO_2 -інкубаторі з кожної лунки обережно відсмоктували середовище, додавали по 100 мкл диметилсульфоксиду (DMSO) для вивільнення та подальшого рочинення утворених кристалів. Розчин при цьому зафарбовується у синій колір. Кількість живих клітин є прямопропорційна до рівня утвореного формазинного продукту.

Вимірюючи поглинання світла при проходженні через розчин при 490 нм визначається рівень впливу досліджуваних зразків на життєздатність клітин-мішеней L-929. Для оцінки результатів вираховували мітотичний індекс (МІ):

$$MI = D/K \times 100\%, \text{ де}$$

Д – середнє значення екстинції досліджуваних зразків,

К – середнє значення екстинції контрольних зразків.

Для визначення концентрації ЧНП- α користувалися калібрувальною кривою, побудованою за результатами впливу різних концентрацій рекомбінантного ЧНП- α на клітини L-929 (рис. 2.13).

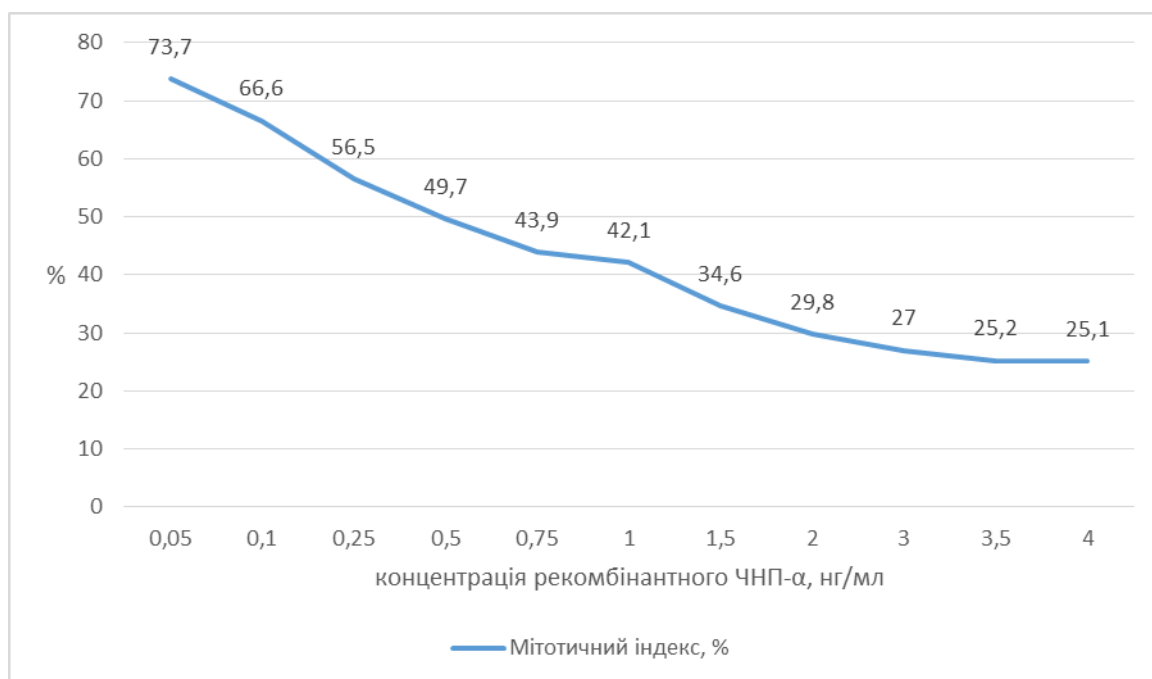


Рисунок 2.13. Калібрувальна крива залежності МІ L-929 від концентрації рекомбінантного ЧНП-α.

2.5.4. Методика біологічного методу визначення активності трансформуючого фактору росту-β (ТФР-β) за ріст-інгібуючою дією на клітинну культуру епітелію легень норки CCL-64.

Визначення активності ТФР-β проводили біологічним методом з використанням чутливої до ТФР-β культури CCL-64 (Mv1Lu; American Type Culture Collection, Rockville, Md.) епітелію легень норки (рис. 2.14). На цю культуру ТФР-β має ріст-інгібуючий вплив.

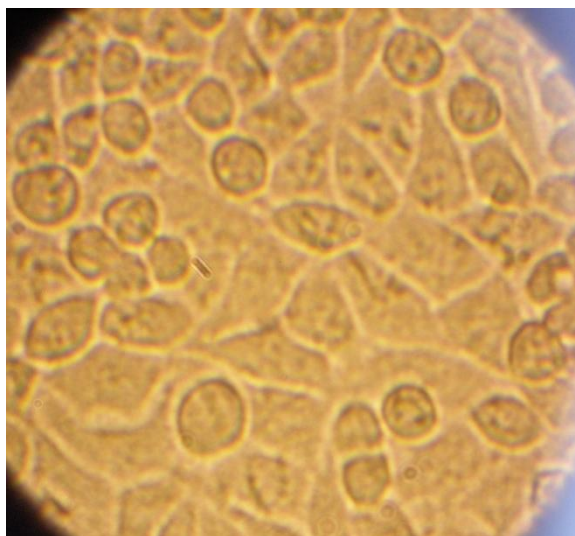


Рисунок 2.14. Клітини чутливої до ТФР-β культури CCL-64.

Моношарові клітини лінії CCL-64 інкубували в поживному середовищі DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium, "Sigma"), до складу якого входили 50 мкг/мл гентаміцин сульфату та 10% телячої ембріональної сироватки (ТЕС). Для експерименту брали клітини третього пасажу після їх розморожування, коли вони досягали субконфлюєнту. Після трипсинізації в 0,25% розчині трипсину в ФСБ (фізіологічно сольовому буфері, pH 7,2) клітини відмивали в середовищі RPMI-1640 (RPMI-1640-Medium, "Sigma") з 20% ТЕС центрифугуючи їх 3 хв при 1500 об/хв. Осад клітин ресуспендували в середовищі RPMI-1640 з 10% ТЕС і 50 мкг/мл гентаміцин сульфату, та рахували кількість живих клітин в камері Горяєва в присутності 0,1% водного розчину трипанового синього. Отриману суспензію клітин розводили до концентрації 300 000 клітин в 1 мл середовища і вносили в 96-лунковий планшет ("Costar") по 100 мкл в одну лунку. Кількість клітин в лунці складала 30 000. Планшет ставили в CO₂-інкубатор при 37 °C з 5% CO₂ на 15-14 годин для адгезії клітин до пластику.

Наступним етапом було внесення в лунки зразків, що тестувалися на ТФР-β та контрольних проб в об'ємі 150 мкл. Дослід ставився в чотирьох повторях. ТФР-β тест-зразки додавалися в лунки з клітинами CCL-64 після закислення їх 1 М HCl до pH 2,0, що дозволяло перевести трансформуючий фактор росту з латентної форми в активну. В кислому середовищі тест-зразки інкубували протягом години при 4 °C, після чого нейтралізували їх розчином 1,4 М NaOH в 0,7 М HEPES до 7,0.

Інкубація клітин-мішеней з дослідним матеріалом тривала 24 години в CO₂-інкубаторі при 37 °C з 5% CO₂.

За 4 години до закінчення інкубації в кожну лунку вносили по 15 мкл МТТ-барвника [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5 diphenyltetrazolium bromide] assay.

Через 4 години інкубації з кожної лунки обережно відбирали середовище, додавали по 100 мкл диметилсульфоксиду (DMSO). Розчиняли кристали, легко струшуючи планшет.

Вимірювали поглинання світла при проходженні через забарвлений розчин при 490 нм на приладі для вимірювання поглинання хвиль («Рідер»).

Вплив ТФР-β на синтез ДНК в клітинах-мішенях обраховували за допомогою індекса стимуляції (SI).

$$SI = D/N \times 100\%, \text{ де}$$

D – середнє значення екстинції досліджуваних зразків

N – середнє значення екстинції контрольних зразків

Для визначення концентрації ТФР-β в дослідних зразках використовували попередньо побудовану калібрувальну криву залежності між концентрацією рекомбінантного ТФР-β («Gibco») внесеного в супернатант клітин-мішеней і ступенем пригнічення в них синтезу ДНК (рис. 2.15).

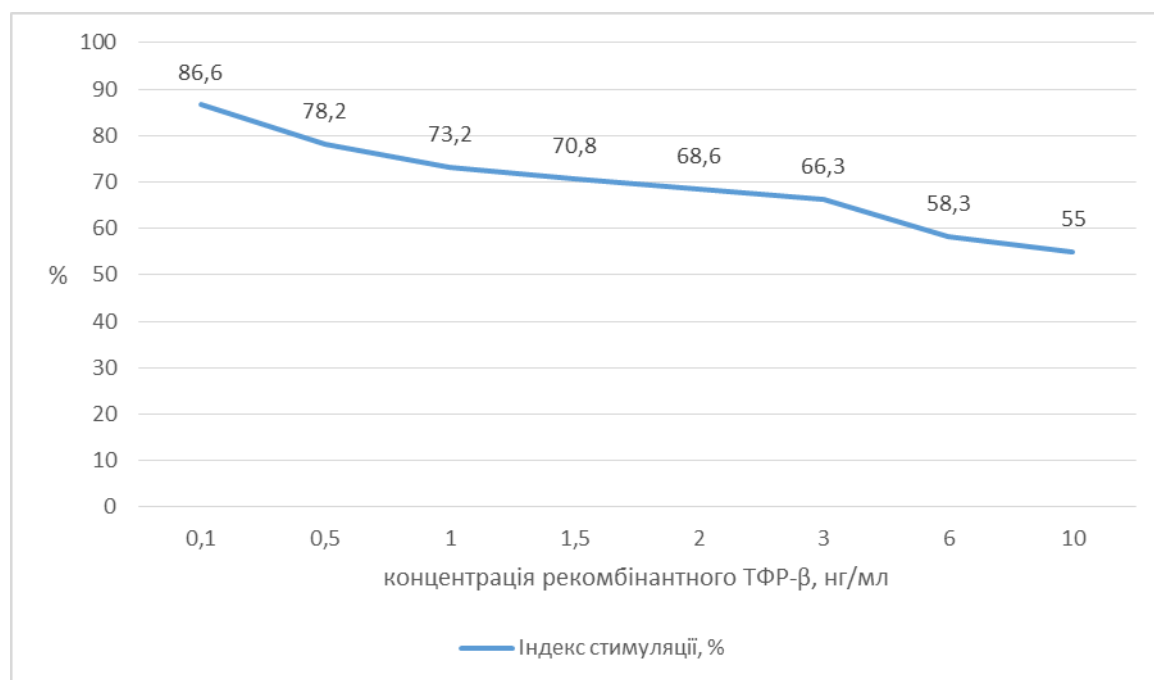


Рисунок 2.15. Калібрувальна крива залежності SI CCL-64 від концентрації рекомбінантного ТФР-β.

2.6. Методика імуногістохімічного дослідження експресії молекули адгезії Е-кадгерину в гістологічних препаратах карцином шлунка.

Зразки тканин депарафінізували ксилолом, регідратували для отримання антигену. Фосфатно-буферний розчин застосовували для промивання зрізів з подальшою обробкою 3% перекисом водню протягом 20 хвилин для пригнічення активності ендогенної пероксидази. Потім зразки попередньо інкубували з 10% козячою сироваткою при кімнатній температурі протягом 30 хвилин для запобігання неспецифічного фарбування. Зрізи інкубували з такими первинними антитілами: мишаче моноклональне антитіло проти Е-кадгерину людини (Clone HECD-1, MAD-000761Q – розведення 1:50) для зразків раку шлунка; 30 хвилин у зволоженому контейнері, промитому фосфатно-сольовим буфером, слайди тканин обробляли системою виявлення «UltraVision Quanto HRP» (Thermo Scientific) і фарбували 3,3-діамінобензидин тетрагідрохлоридом. Нарешті, зрізи контрфарбували гематоксиліном Майєра, зневоднювали та монтували. Первинне антитіло замінювали нормальною козячою сироваткою щоб отримати негативний контроль. Результати напівкількісного імуногістохімічного аналізу оцінювалися двома незалежними патологоанатомами, засліпленими щодо клінічної та біохімічної інформації пацієнтів. Пофарбовані зрізи зразків раку шлунка оцінювали за такою шкалою: дикий тип – зі збереженням мембранної або цитоплазматичної експресії Е-кадгерину та аберантний тип – з повною втратою або експресією Е-кадгерину <10% клітин.

2.7. Методика визначення вмісту розчинної фракції ICAM-1 (білка гену Intercellular Adhesion Molecule-1) в супернатантах мезотелію хворих на рак шлунка методом імуноферментного аналізу (ІФА).

Зразки супернатантів розводилися в співвідношенні 1:10 (10 μ L зразків + 90 μ L розчинника для зразків) та концентрація, зчитана зі стандартної кривої, множилася на коефіцієнт розведення. Двічі промивали смужки мікролунок промивним буфером. Стандартне розведення на мікролунковому планшеті здійснювали наступним чином: додавали 100 μ L розріджувача для зразків в двох примірниках до всіх стандартних лунок, залишаючи перші лунки порожніми.

Вносили 200 μL нерозведеного зразку в перші лунки та створювали стандартні розведення, переносячи 100 μL з лунки в лунку, відкидаючи 100 μL з останніх лунок. Готували та додавали 50 μL HRP-кон'югату (anti-human sICAM-1 моноклональне антитіло) до усіх лунок. Накривали мікролункові смуги та інкубували 1 годину при кімнатній температурі (18°C до 25°C). Спорожнювали і промивали смуги мікролунок 3 рази промивним буфером. Додавали 100 μL ТМВ розчину субстрату до всіх лунок. Інкубували мікролункові смуги протягом 10 хв при кімнатній температурі. Додавали 100 μL стоп розчину до усіх лунок. Спорожнювали мікролунки та у пристрої для зчитування вимірювали інтенсивність їх кольору при 450 нм.

2.8. Оцінка результатів лікування.

Безпосередні результати.

Безпосередні результати хірургічного та комбінованого методу лікування з використанням НІРЕС оцінювалися згідно наступних критеріїв:

- наявність ускладнень та летальності у післяопераційному періоді;
- токсичність згідно СТСАЕ;
- тривалість лімфореї в післяопераційному періоді;
- тривалість перебування хворих у стаціонарі (ліжко-день).

Безпосередні результати системної паліативної хіміотерапії оцінювалися згідно наступних критеріїв:

- токсичність згідно СТСАЕ ;
- реакція пухлини на лікування на підставі RECIST системи за такими показниками: прогресування, стабілізація, регресія.

Віддалені результати.

Оцінка відалених результатів лікування проводилась на основі визначення таких показників:

- 1-річна виживаність;
- рівень інтраперитонеальних рецидивів;
- медіана загальної виживаності (ЗВ);

- медіана безрецидивної виживаності (БРВ);
- медіана без інтраперитонеального рецидиву виживаності (БІПРВ);
- 5-річна виживаність;

Загальну тривалість життя вираховували як термін від моменту залучення хворого в дослідження до його смерті внаслідок прогресування захворювання, цензуруючи дані хворих, які не померли до останньої звірки чи померли внаслідок інших причин.

Термін до прогресування вираховували, як час від проведеного лікування хворого до прогресування захворювання, цензуруючи дані пацієнтів без ознак прогресування хвороби до часу останнього огляду.

2.9. Методи статистичного аналізу.

Статистична обробка первинних даних проводилась з використанням сертифікованих програм SPSS 22 та Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Таблиці частот та зв'язків аналізували за допомогою точного критерію Фішера та критерію χ^2 . Аналіз взаємозв'язку поміж цифровими параметрами проведено за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона. Для дослідження кумулятивної виживаності хворих використовували цензурований метод Каплана–Мейера. Визначення вірогідності у різниці рівнів виживаності в окремих групах хворих здійснено за допомогою логарифмічного рангового коефіцієнту. Для оцінки зв'язку різних характеристик груп хворих із тривалістю виживаності в рамках мультіваріаційного аналізу використовували пропорційну модель Кокса.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ І, II ТА III ФАЗ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ НА ОСНОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО РЕЦИДИВУВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНОГО ТА МІСЦЕВО-ПОШИРЕНОГО РАКУ ШЛУНКА ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ (1 ГРУПА ХВОРИХ)

3.1. Безпосередні результати лікування хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка.

Середній післяопераційний термін перебування у стаціонарі хворих 1 групи склав $13,76 \pm 3,5$ діб (від 7 до 38 діб) та залежав від наявності післяопераційних ускладнень.

Післяопераційні ускладнення (до 30 діб після хірургічного втручання) розвинулись у 49 (21,68 %) хворих після хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного РШ. В табл. 3.1 подано структуру післяопераційних ускладнень у хворих 1 групи згідно класифікації Clavien-Dindo (у 2 хворих розвинулось одночасно два ускладнення).

Таблиця 3.1

Структура післяопераційних ускладнень у хворих 1 групи згідно класифікації Clavien-Dindo

Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
ступінь I-II	
Лімфорея	26 (51 %)
Антибіотикоасоційований коліт	3 (5,8 %)
Анастомозит	4 (7,8 %)
Гострий післяопераційний панкреатит	3 (5,8 %)
Флеботромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	2 (3,9 %)

<i>Продовження таблиці 3.1</i>	
Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
ступінь III-IV	
Спайкова кишкова непрохідність	3 (5,8 %)
Піддіафрагмальний абсцес	2 (3,9 %)
Недостатність анастомозу	1 (2 %)
Недостатність швів кукси 12-палої кишки	1 (2 %)
Гострий післяопераційний панкреатит	1 (2 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу	1 (2 %)
ступінь V	
ТЕЛА	2 (3,9 %)
Недостатність швів кукси 12-палої кишки	1 (2 %)
Недостатність анастомозу	1 (2 %)
Всього	51 (100 %)

Як видно з табл. 3.1 основним хірургічним ускладненням в 1 групі хворих була лімforeя по абдомінальних дренажах в післяопераційному періоді. Середня тривалість наявності абдомінальних дренажів до їх евакуації склала $6,58 \pm 2,78$ діб (від 3 до 21 діб). Про тривалість дренування черевної порожнини в залежності від різних типів лімфодисекції йдеться в подальших розділах рукопису.

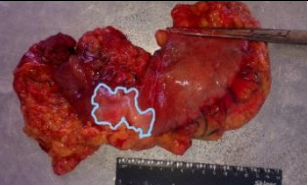
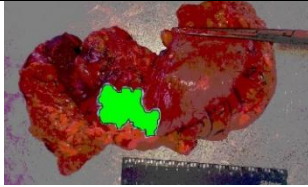
Післяопераційну летальність (ступінь ускладнень V згідно Clavien-Dindo) після хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного РШ склали 4 (1,77 %) хворих, що померли внаслідок тромбоемболії легеневої артерії (2 хворих), недостатності швів езофогоєюноанастомозу, та недостатності швів кукси 12-палої кишки.

3.1.1. Вивчення ефективності прецизійного способу обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, як потенційного фактора інтраперитонеальної ексфоціації.

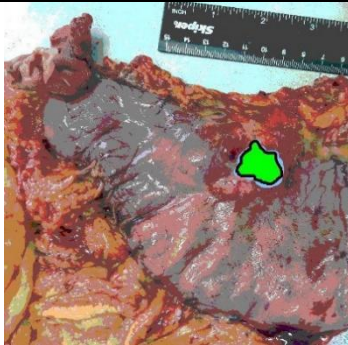
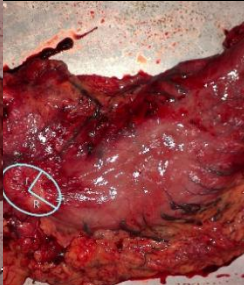
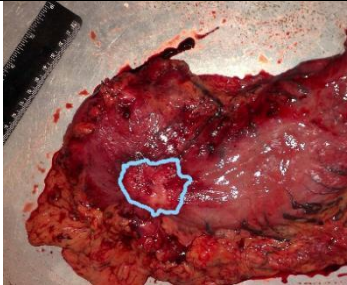
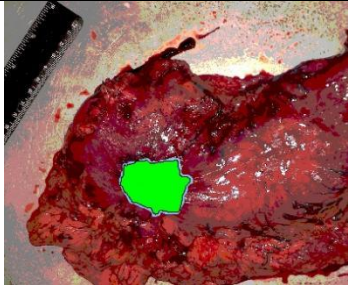
З метою прецизійного визначення площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка у 96 хворих 1 групи (67,6 % від загальної кількості «серозоінвазивних» випадків) проведено фотофіксацію видалених макропрепаратів шлунка з подальшою цифровою обробкою фотографій – контуруванням зони пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, та визначенням її площі за допомогою програмного забезпечення LpSquare (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

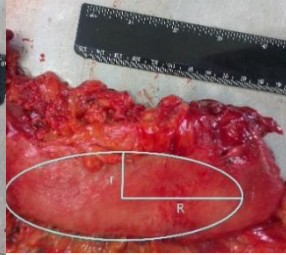
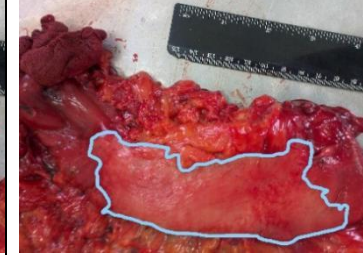
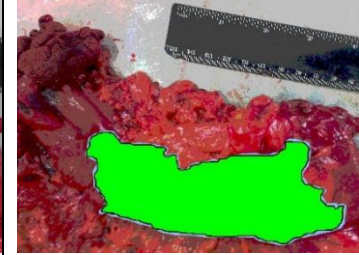
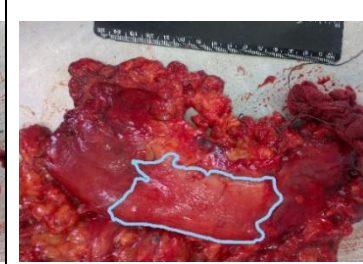
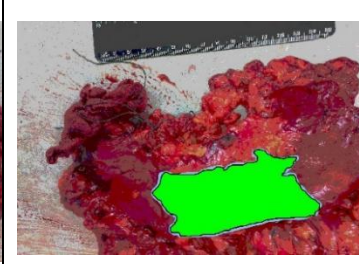
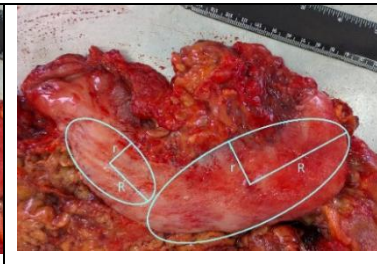
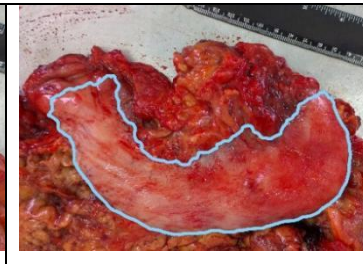
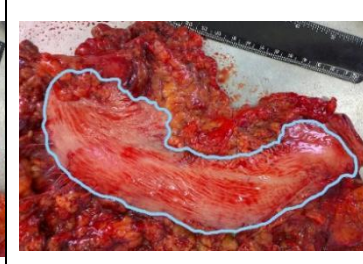
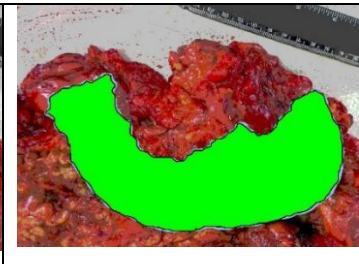
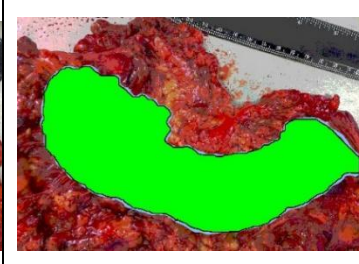
Прецизійний спосіб обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка за допомогою програмного забезпечення у хворих 1 групи

Хворий, локалізація пухлини в шлунку відповідно до JGCA	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (геометричний спосіб), см ²	Прецизійний контур площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (прецизійний спосіб), см ²
 Хворий К, локалізація “L”, передня стінка	 S = 9.05		 S = 10.12
 Хвора М, Локалізація “L”, передня та задня стінки	 S = 22.9		 S = 22.17

Продовження таблиці 3.2

Хворий, локалізація пухлини в шлунку відповідно до JGCA	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (геометричний спосіб), см ²	Прецизійний контур площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (прецизійний спосіб), см ²
  Хвора Г, локалізація “ML”, передня та задня стінки	  S = 93.24	  	  S = 105.45
 Хвора У, локалізація “М”, передня стінка	 S = 2.42	 	 S = 2.64
 Хворий Ч, локалізація “U”, задня стінка	 S = 12.37	 	 S = 13.12

Продовження таблиці 3.2

Хворий, локалізація пухлини в шлунку відповідно до JGCA	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (геометричний спосіб), см ²	Прецизійний контур площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка	Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка, (прецизійний спосіб), см ²
			
Хвора Д, локалізація “UML”, передня та задня стінки	 $S = 71,88$		 $S = 93.76$
 	 $S = 177.06$	 	  $S = 236.79$

Встановлено чіткий корелятивний зв'язок показників площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка при її обрахунку геометричним та прецизійним способами, при їх значущій різниці лише у випадках суб- та тотального ураження серозної оболонки (рис. 3.1).

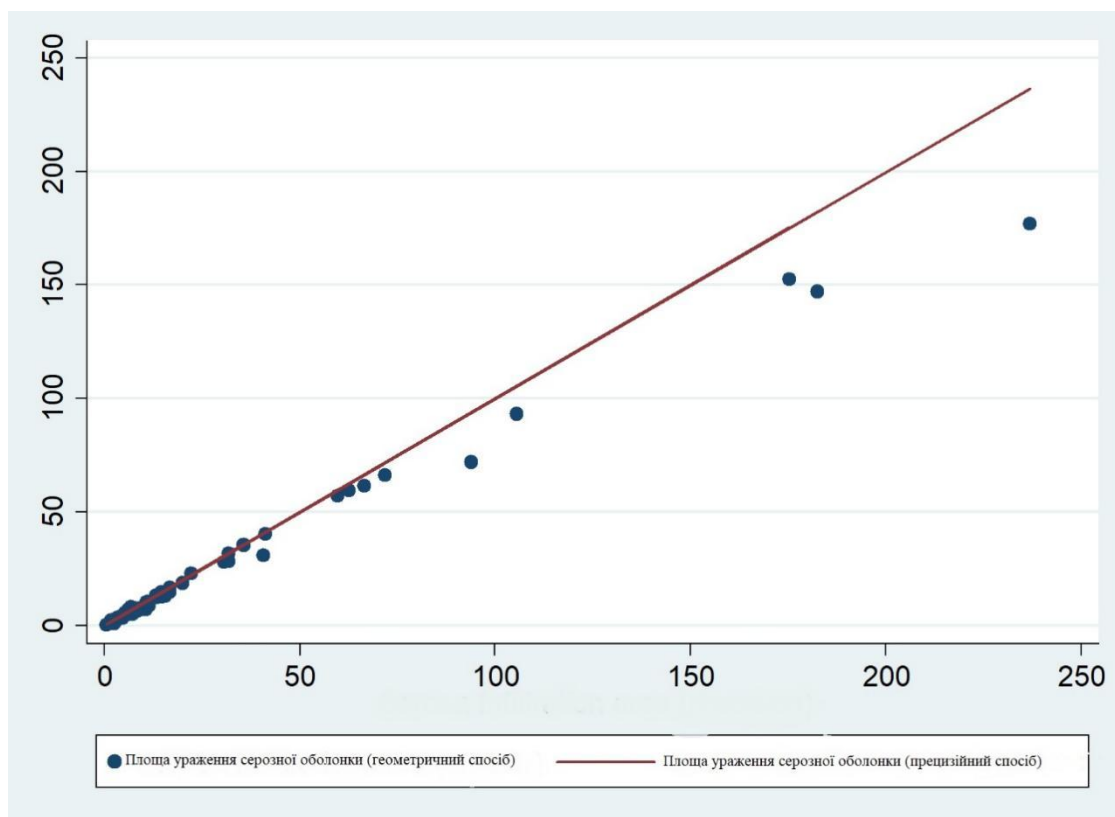


Рис. 3.1 Кореляція показників площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка визначеної геометричним та прецизійним способом у хворих 1 групи.

Проте, незважаючи на незначну різницю, визначено статистично вірогідну відмінність як середнього показника ($p=0,0042$) так і медіани ($p<0,0001$) площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка при її обрахунку геометричним та прецизійним способом (табл. 3.3). Така різниця обумовлена випадками з великою площею пухлинної інфільтрації серозної оболонки, де спостерігався суттєвий градієнт в обрахунку площ (рис. 3.1).

Таблиця 3.3

**Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка у хворих 1 групи,
см²**

Спосіб обрахунку	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартиль	Верхній квартиль	Стандартне квадратичне відхилення
Геометричний	6,25	18,36	0,2–177,06	2,64	13,87	33,43
Прецизійний	6,54	21,14	0,5–236,79	3,11	15	41,08

Таким чином, результати нашого дослідження засвідчують, що обрахунок площі пухлинного ураження серозної оболонки шлунка геометричним чи прецизійним способами є практично рівноцінними при розмірах пухлин, що обмежені однією анатомічною ділянкою (третиною) шлунка згідно JGCA (U, M чи L). Площі обраховані геометричним та прецизійним способами різняться при великих пухлинах, обмежених двома та особливо трьома (UML) анатомічними третинами шлунка. З клінічної точки зору, остання категорія хворих, не залежно від способу обрахунку площі пухлинного ураження серозної оболонки, потребує методів ад'ювантного впливу зважаючи на високий ризик ексfolіації злоякісних клітин під час I фази ІМК та розвитку інтраперитонеального рецидиву.

3.2. Віддалені результати лікування хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка.

Після проведеного лікування усі хворі 1 групи були під диспансерним спостереженням. Випадків вибувших із спостереження живих хворих не було. До цензурованих віднесено 4 (1,77 %) випадки післяопераційної 30-денної летальності та 22 (9,74 %) випадки смерті хворих в період спостереження (від 1,5 до 54 міс) внаслідок інтеркурентної патології. Зокрема, серед останніх зафіксовано: гостру серцеву недостатність у 7 (31,8 %) хворих, церебральний інсульт у 5 (22,7 %), спайкову кишкову непрохідність – 2 (9,1 %), ТЕЛА – 2 (9,1 %), тонкокишкову норицю – 2 (9,1 %), прогресування раку легень – 2 (9,1 %), позагоспітальну пневмонію – 1 (4,6 %) та мезентерійний тромбоз – у 1 (4,6 %).

За період спостереження 2013 – 2020 роки мінімальний термін спостереження за живими хворими 1 групи становив 27 міс, максимальний термін спостереження – 91 міс. Медіана терміну віддаленого спостереження за хворими 1 групи склала $60 \pm 2,08$ (95 % CI: 50-62) міс.

З метою вивчення віддалених результатів лікування організовано (виклики пацієнтів в телефонному режимі) та проведено в загальній кількості 931 диспансерний візит та обстеження у 226 хворих 1 групи. Середня кількість проведених візитів диспансерного спостереження у хворих 1 групи склала $4,12 \pm 2,61$ візити (від 0 до 12 візитів одного хворого).

За період спостереження прогресування пухлинного процесу після проведеного лікування зафіксовано у 89 (39,38 %) із 226 хворих 1 групи. Абсолютну більшість випадків прогресування раку шлунка склали хворі з ізольованим чи комбінованим з іншими метастазами інтраперитонеальним рецидивом – 45 (50,56 %) пацієнтів (рис. 3.2).

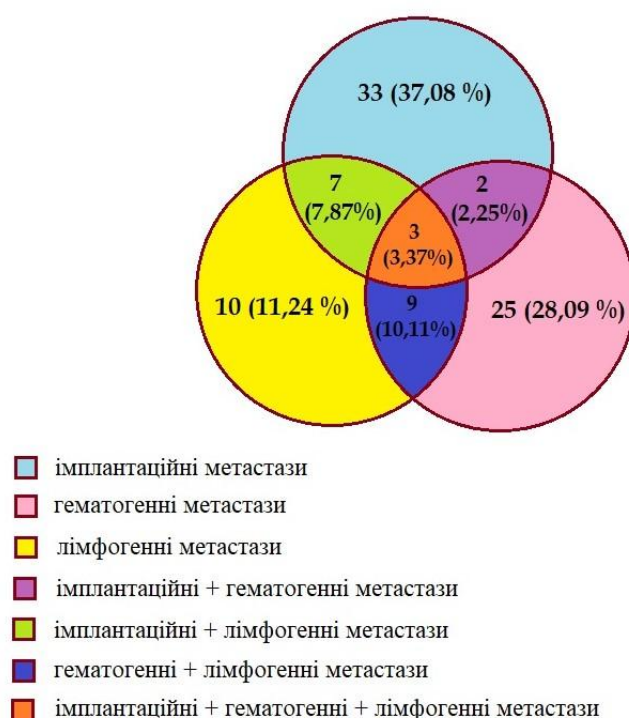


Рис. 3.2 Структура випадків прогресування РШ у 89 хворих 1 групи, кількість хворих абс. (відн. %)

Констатовано статистично вірогідну різницю в шляхах прогресування захворювання після радикального лікування різних типів РШ згідно класифікації Lauren ($\chi^2 = 16,66$; $p = 0,011$). Так, найчастішим шляхом прогресування дифузного та змішаного типу РШ був імплантаційний шлях – діагностовано у 39 (63,93 %) хворих, найчастішим шляхом прогресування кишкового типу РШ був гематогенний шлях – у 18 (64,29 %) хворих. В цей же час частота лімфогенного прогресування була практично однаковою при обох морфологічних типах РШ – у 21 (34,43 %) та у 8 (28,57 %) випадків, відповідно при дифузному + змішаному та кишковому типах РШ (табл. 3.4, рис. 3.3).

Таблиця 3.4

**Залежність шляхів прогресування від типу РШ відповідно до класифікації
Lauren у 89 хворих 1 групи**

Тип прогресування РШ, метастази	Тип РШ згідно класифікації Lauren, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	дифузний + змішаний тип	кишковий тип	
Імплантаційні	28 (45,9 %)	5 (17,86 %)	33 (37,08 %)
Гематогенні	10 (16,39 %)	15 (53,57 %)	25 (28,09 %)
Лімфогенні	6 (9,84 %)	4 (14,29 %)	10 (11,24 %)
Імплантаційні + гематогенні	2 (3,27 %)	0 (0 %)	2 (2,25 %)
Імплантаційні + лімфогенні	6 (9,84 %)	1 (3,57 %)	7 (7,86 %)
Гематогенні + лімфогенні	6 (9,84 %)	3 (10,71 %)	9 (10,11 %)
Імплантаційні + гематогенні + лімфогенні	3 (4,92 %)	0 (0 %)	3 (3,37 %)
Всього	61 (100 %)	28 (100 %)	89 (100 %)

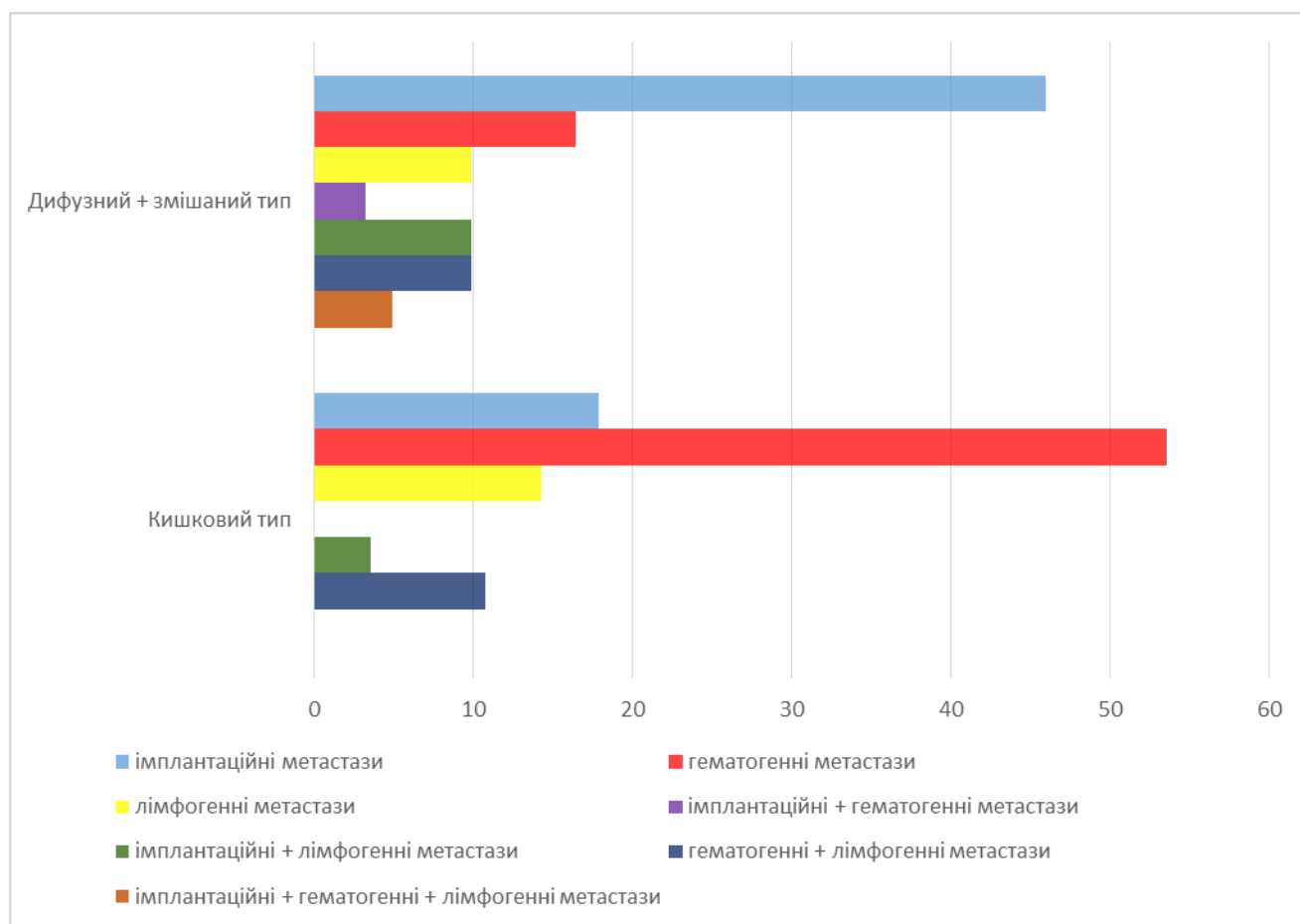


Рис. 3.3 Залежність шляхів прогресування захворювання після радикального лікування різних типів РШ згідно класифікації Lauren, %

За період спостереження у 45 (19,91 %) пацієнтів 1 групи діагностовано метакронні імплантаційні метастази, що склало 50,56 % серед 89 хворих з метакронним метастазуванням. Серед них, у 22 (48,89 %) хворих інтраперитонеальний рецидив діагностовано в спосіб спіральної комп'ютерної томографії, у 17 (37,78 %) за допомогою ультрасонографії та у 6 (13,33 %) – під час лапаротомії. Абсолютну більшість випадків інтраперитонеального прогресування (37 (82,2 %) хворих) зафіксовано в перші 18 міс після хірургічного лікування (рис. 3.4).

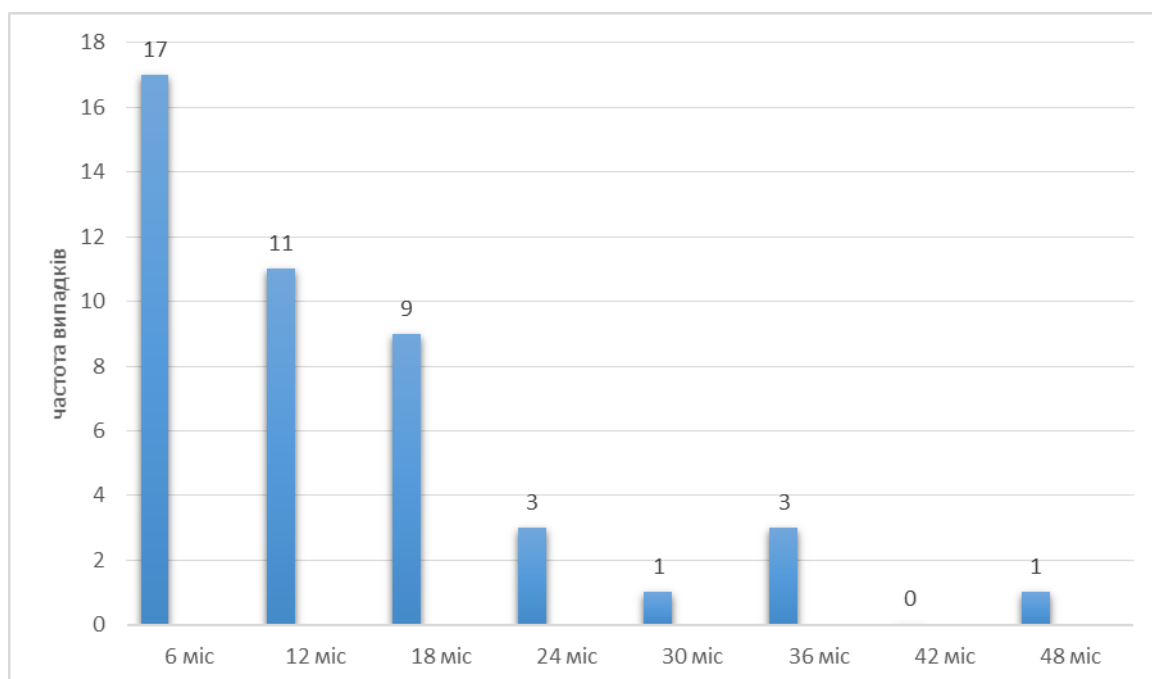


Рис. 3.4 Частота випадків інтраперитонеального рецидиву після хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного раку шлунка в залежності від хронології

Виявлено вірогідний вплив макроскопічної форми пухлини згідно класифікації Borrmann на медіану безрецидивної виживаності (БРВ), медіану загальної виживаності (ЗВ) та 5-річну виживаність (табл. 3.5, рис. 3.5, рис. 3.6). Хворі з раком шлунка IV типу за Borrmann характеризувалися вкрай несприятливим прогнозом, що потенційно обумовлено швидким ППР та буде детально проаналізовано в наступному підрозділі рукопису.

Таблиця 3.5

Виживаність хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми за Borrmann

Макроскопічна форма за Borrmann	Кількість хворих, n	Медіана БРВ, міс (95 % CI)	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
тип I	19	не досягнута	не досягнута	73,7
тип II	83	не досягнута	не досягнута	61,4
тип III	101	не досягнута	не досягнута	64,1
тип IV	23	9±1,72 (5-19)	13±1,73 (8-22)	5,7
<i>p</i>		<0,0001	<0,0001	<0,0001

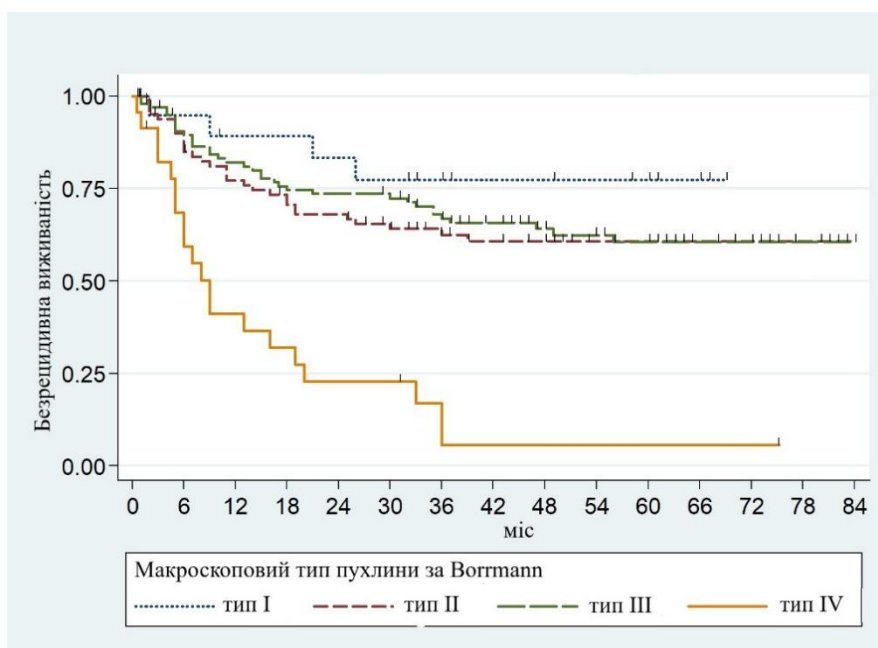


Рис. 3.5 Безрецидивна виживаність хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми пухлини згідно класифікації Borrmann

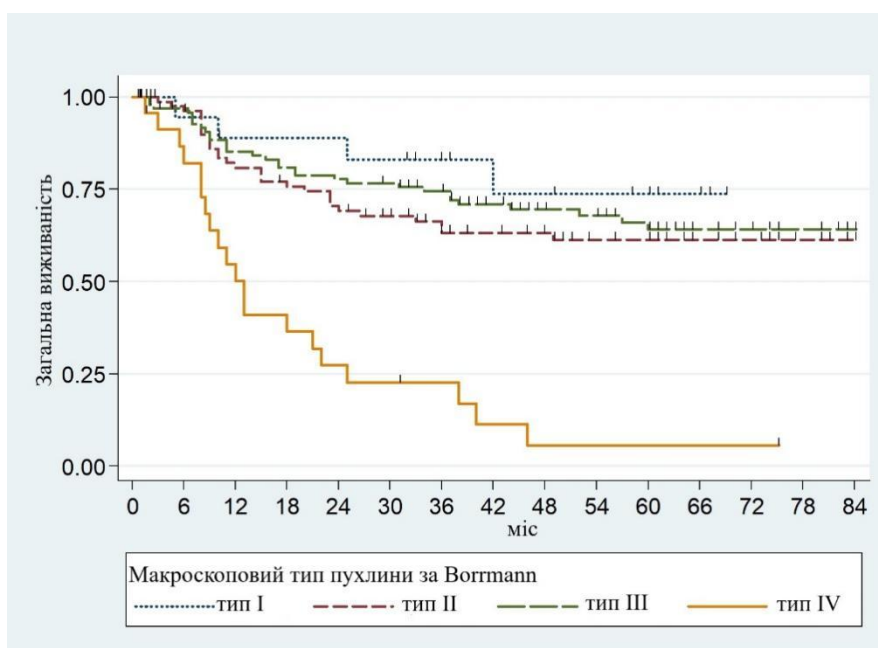


Рис. 3.6 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми пухлини згідно класифікації Borrmann

Факт інвазії серозної оболонки шлунка статистично вірогідно та значно погіршував прогноз хворих (табл. 3.6, рис. 3.7, рис. 3.8).

Таблиця 3.6

Вживаність хворих 1 групи в залежності від наявності інвазії серозної оболонки шлунка

Інвазія серозної оболонки шлунка	Кількість хворих, n	Медіана БРВ, міс (95 % CI)	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
відсутня	84	не досягнута	не досягнута	80,2
наявна	142	36±9,38 (14-47)	44±10,69 (25-)	45
<i>p</i>		<0,0001	<0,0001	<0,0001

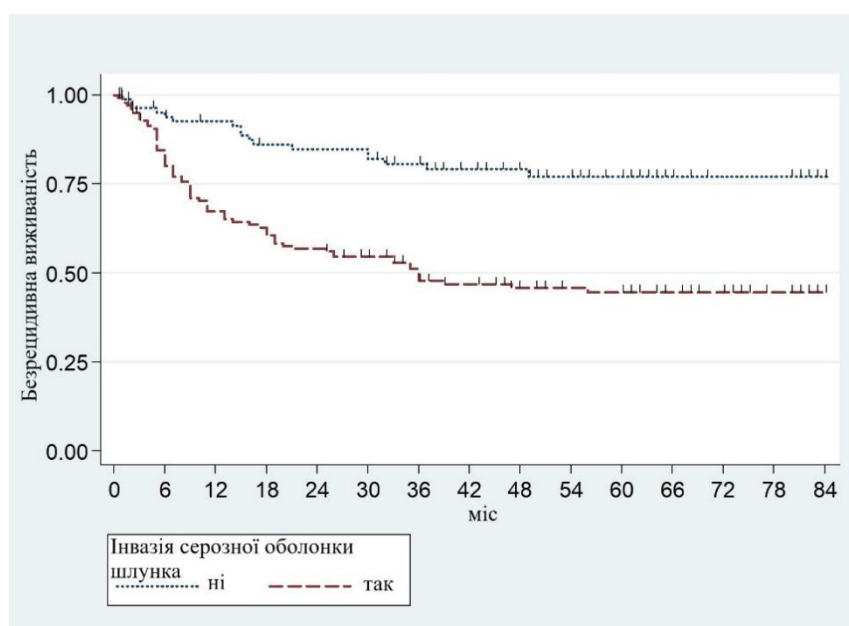


Рис. 3.7 Безрецидивна виживаність хворих 1 групи в залежності від наявності інвазії серозної оболонки

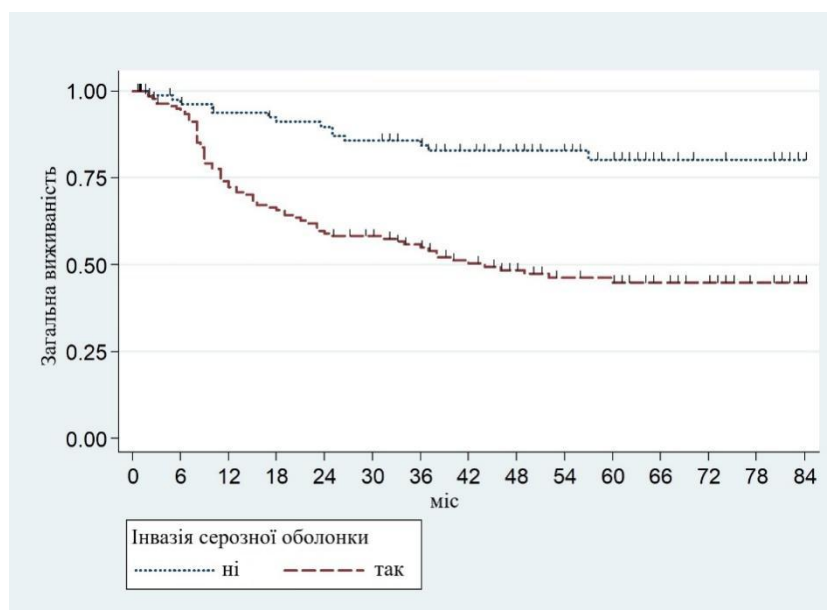


Рис. 3.8 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від наявності інвазії серозної оболонки

Площа пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка (визначена прецизійним способом у 96 хворих та геометричним способом – у решти 46) оберненопропорційно та статистично вірогідно впливала на виживаність хворих 1 групи. Такий вплив на виживаність хворих також потенційно пов'язаний із розвитком ІПР, та буде проаналізований в наступному підрозділі (табл. 3.7, рис. 3.9).

Таблиця 3.7

Вживаність хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка

Площа інвазії серозної оболонки шлунка	Кількість хворих, n	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
0	84	не досягнута	79,7
менше 5 см ²	69	не досягнута	57
5,1 - 10 см ²	27	60±18,31 (36-)	49,1
10,1 - 20 см ²	19	24±15,95 (11-31)	35,3
20,1 - 60 см ²	11	9±5,53 (3-11)	30
більше 60 см ²	16	11±2 (8-22)	0
<i>p</i>		<0,0001	<0,0001

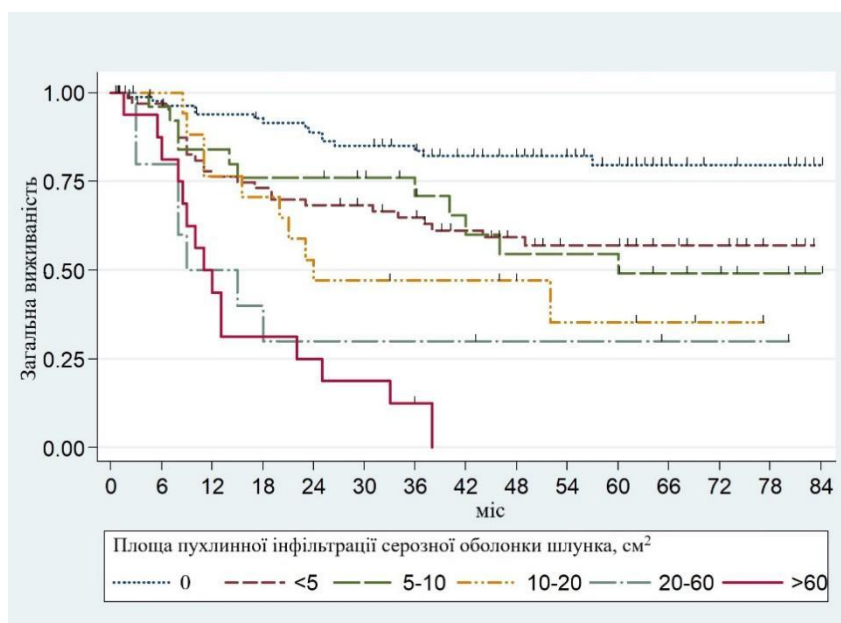


Рис. 3.9 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка

Гістологічна структура пухлини також вірогідно впливала на виживаність хворих 1 групи (табл. 3.8, рис. 3.10).

Таблиця 3.8

Виживаність хворих 1 групи в залежності від гістологічної структури пухлини

Гістологічна структура	Кількість хворих, n	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
G1	23	не досягнута	90,5
G2	56	не досягнута	62,8
G3	45	не досягнута	58,9
Дискогезивна карцинома	77	60±14,15 (19-72)	49,3
Дискогезивна персневидно-клітинна карцинома	22	57±4,45 (12-74)	40,8
<i>p</i>		0,006	0,018

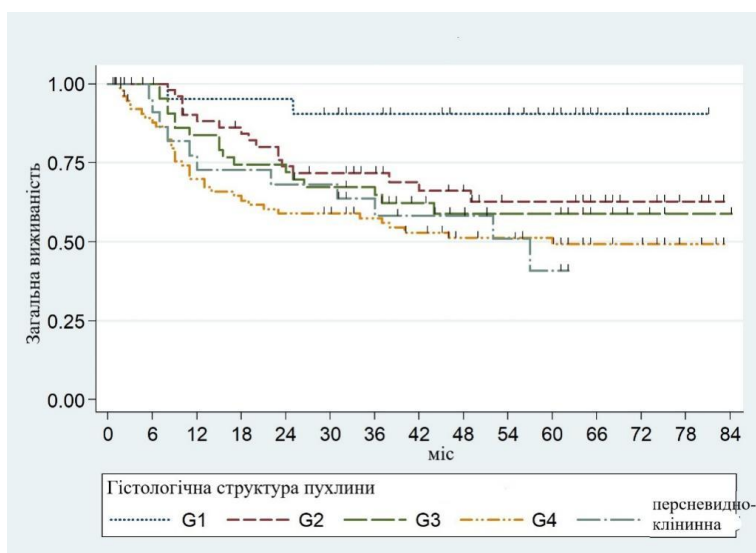


Рис. 3.10 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від гістологічної структури пухлини шлунка

Як видно з таблиці 3.8 найгіршим прогнозом характеризувалися хворі з персневидно-клітинною карциномою. Встановлено відсутність різниці виживаності хворих на персневидно-клітинну карциному та інших гістологічних варіантів до моменту інвазії серозної оболонки шлунка (pT1-pT3) – 2-річна загальна виживаність склала 88,9 % та 86,3 %, відповідно ($p=0,92$). Тоді як, у хворих із наявною інвазією серозної оболонки (pT4a-pT4b) прогноз хворих на персневидно-клітинну карциному різко погіршувався на фоні інших гістологічних типів – медіана ЗВ склала 12 міс та 49 міс, відповідно ($p=0,028$), що очевидно пов'язано із швидким ІПР (рис. 3.11).

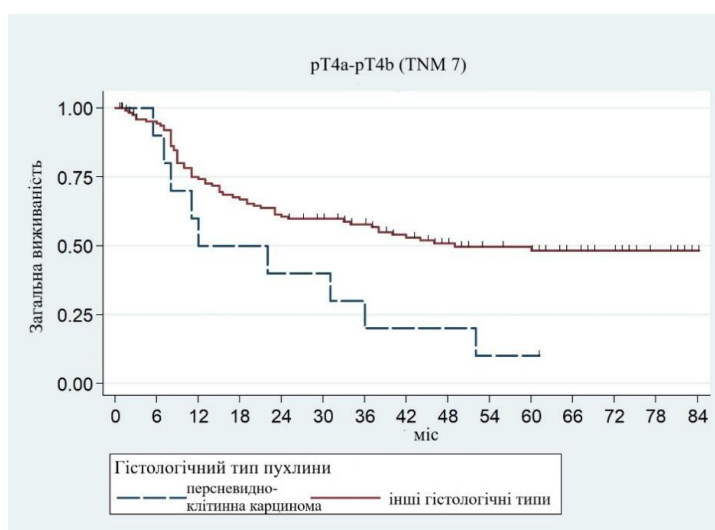


Рис. 3.11 Загальна виживаність хворих 1 групи з інвазією серозної оболонки в залежності від гістологічної структури пухлини шлунка

Встановлено також вірогідний вплив на виживаність хворих 1 групи гістологічної форми пухлини відповідно до класифікації Лоурен (табл. 3.9). Відносно сприятливим прогнозом характеризувалися хворі із кишковим типом, тоді як різке зниження виживаності відзначено у хворих із дифузним та змішаним типом (рис. 3.12). Такий вплив на виживаність хворих потенційно пов'язаний із високою тропністю дифузного та змішаного типів раку шлунка до ППР, та буде детально проаналізований в наступному підрозділі рукопису.

Таблиця 3.9

Вживаність хворих 1 групи в залежності від морфологічного типу пухлини згідно класифікації Лоурен

Морфологічний тип	Кількість хворих, n	Медіана БРВ, міс (95 % CI)	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
дифузний	112	48±18,19 (21-63)	60±21,69 (33-81)	49,3
кишковий	101	не досягнута	не досягнута	70,3
змішаний	10	18±12,3 (6-28)	23,5±18,9 (8-36)	25
<i>p</i>		0,0038	0,0037	0,0038

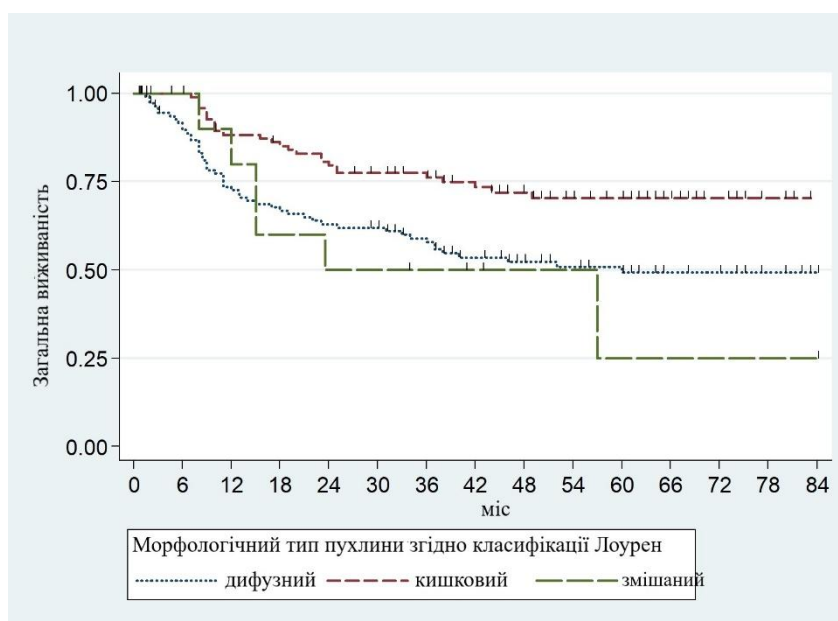


Рис. 3.12 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від морфологічного типу пухлини за Лоурен

Вірогідним впливом на виживаність хворих 1 групи характеризувалася стадія захворювання (табл. 3.10, рис. 3.13).

Таблиця 3.10

Виживаність хворих 1 групи в залежності від стадії раку шлунка

Стадія	Кількість хворих, n	Медіана ЗВ, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
0	2	не досягнута	100
IA	17	не досягнута	100
IB	31	не досягнута	95
IIA	22	не досягнута	81
IIB	42	не досягнута	70,7
IIIA	41	52±15,26 (26-72)	49
IIIB	38	23±9,93 (11-60)	30
IIIC	30	10±1,34 (8-17)	15,5
IV	3	-	0
<i>p</i>		<0,0001	<0,0001

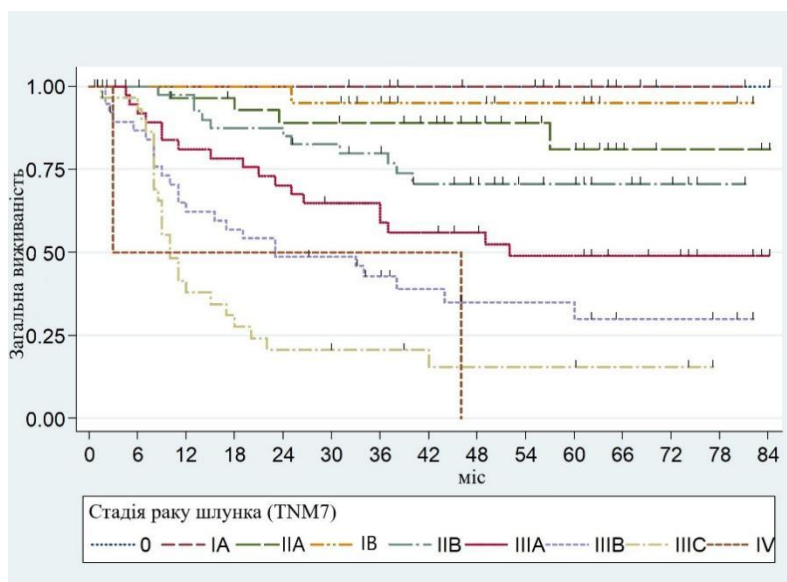


Рис. 3.13 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від стадії захворювання

Вірогідним впливом на виживаність хворих 1 групи характеризувався індекс метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів (табл. 3.11, рис. 3.14). Прогностична роль цього фактора для раку шлунка є відомою, проте предиктивна роль щодо впливу на ризик ППР буде проаналізована в наступному підрозділі рукопису.

Таблиця 3.11

Вживаність хворих 1 групи в залежності від рівня індексу метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів

Рівень індексу	Кількість хворих, n	Медіана 3В, міс (95 % CI)	5-річна виживаність, %
0	111	не досягнута	76,8
≤0,1	41	не досягнута	67,8
0,11-0,2	28	34±11,23 (15-52)	27,5
≥0,21	46	11±3,28 (9-22)	20,9
<i>p</i>		<0,0001	<0,0001

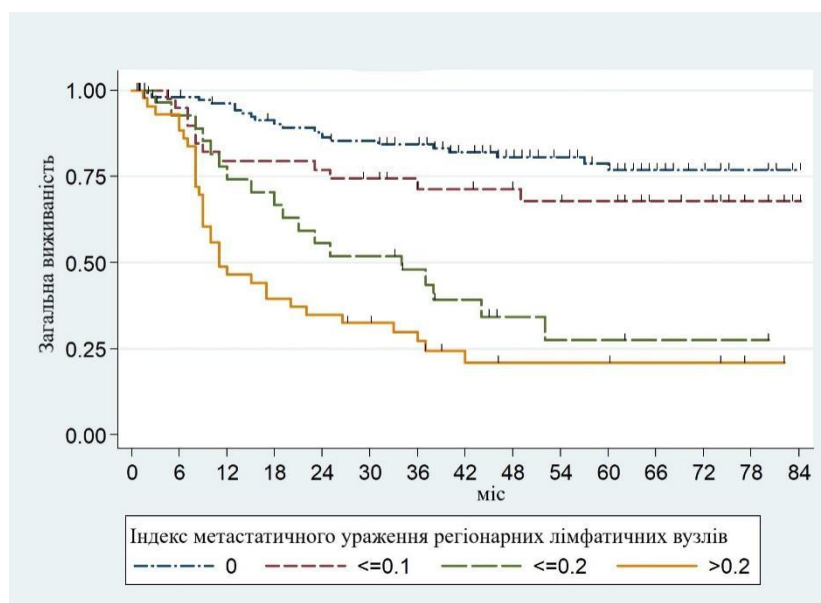


Рис. 3.14 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від рівня індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів

Оригінальним результатом даного дослідження став вірогідний вплив на виживаність після рецидиву захворювання типу прогресування раку шлунка. Так, хворі з інтраперитонеальним рецидивом в ізольованому вигляді чи в комбінації з іншими метастазами характеризувалися вірогідно гіршим прогнозом – медіана після прогресування склала $2,5 \pm 0,36$ міс (95 % CI: 2-4), порівняно із хворими з гематогенними чи лімфогенними метастазами – медіана $4 \pm 0,44$ міс (95 % CI: 4-5), $p=0,007$ (рис. 3.15).

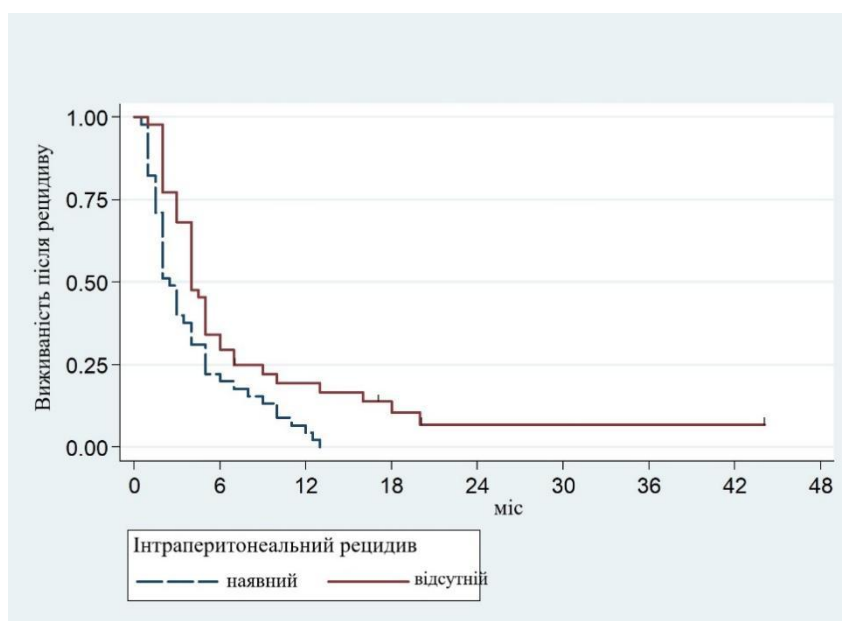


Рис. 3.15 Виживаність після рецидиву хворих 1 групи в залежності від факту наявності інтраперитонеального рецидиву

Проте, серед хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву не визначено вірогідної різниці виживаності залежно від морфологічного типу пухлини за Lauren (на відміну від загальної групи хворих). Так, медіана після діагностики ППР хворих з кишковим типом РШ склала $2 \pm 1,63$ міс (95 % CI: 1-3,2), порівняно із хворими з дифузним/змішаним типом РШ – медіана $2 \pm 0,36$ міс (95 % CI: 2-3,5), $p=0,91$ (рис. 3.16).

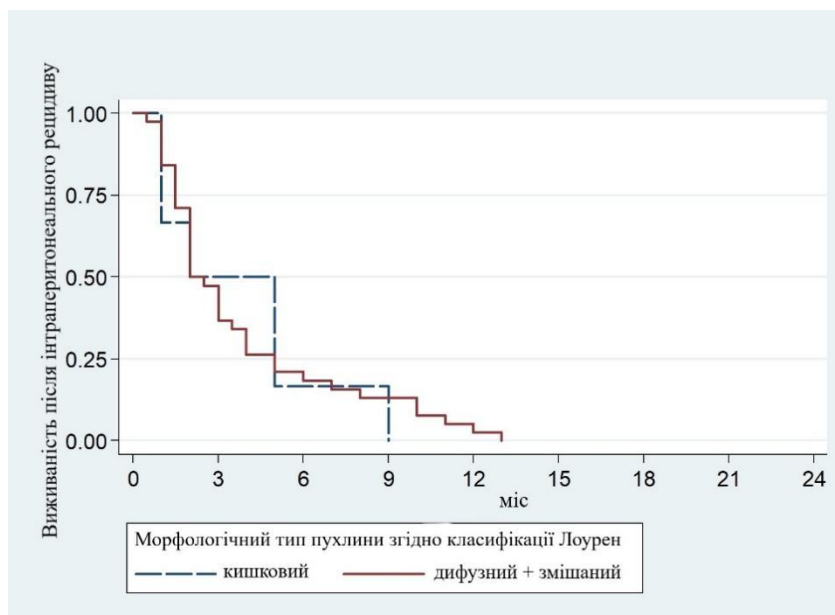


Рис. 3.16 Вживаність після діагностики інтраперитонеального рецидиву хворих 1 групи в залежності від морфологічного типу за Lauren

Отже, результати даного підрозділу дослідження свідчать, що імплантаційний шлях метастазування є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка після радикального хірургічного лікування – імплантаційні метакронні метастази діагностовано у 19,91 % хворих загальної групи, що складає 50,56 % серед всіх випадків рецидивування. Необхідно акцентувати увагу на високій динаміці реалізації процесів ІМК при раку шлунка – абсолютну більшість (82,2 %) випадків інтраперитонеальних рецидивів зафіксовано в перші 18 міс після хірургічного лікування.

Базовим основоположним чинником початку реалізації І фази ІМК (ексfolіації злoякісних клітин з поверхні пухлини в черевну порожнину) є наявність факту інвазії серозної оболонки. Результати нашого дослідження демонструють майже вдвічі менший рівень виживаності хворих після досягнення пухлиною рівня серозної оболонки шлунка, що потенційно асоційовано із початком імплементації механізмів ІМК. Проте, реалізація таких механізмів залежить також від ряду інших факторів, зокрема морфологічних. Так, в даному підрозділі продемонстровано статистично вірогідну різницю в шляхах прогресування раку шлунка різних типів за Lauren, з переважним метастазуванням імплантаційним шляхом дифузного типу та гематогенним

шляхом – кишкового типу. Детальний статистичний аналіз цих а також інших потенційних факторів інтраперитонеального рецидиву раку шлунка представлений у наступному підрозділі рукопису. Проте, вже тут продемонстровано вірогідний вплив на виживаність площі пухлинної інвазії серозної оболонки, дифузно-інфільтративного типу росту пухлини (IV типу за Borrmann), а також дикогезивного та персневидно-клітинного морфологічних варіантів раку шлунка, що є також потенційно асоційованим із швидкою реалізацією прогресування по шляху ІМК.

Підтвердженням принципової ролі в реалізації механізмів I фази ІМК інвазії серозної оболонки шлунка є деякі отримані нами оригінальні результати: виживаність хворих на персневидно-клітинний рак (що характеризується відомою високою схильністю до імплантаційного метастазування) без інвазії серозної оболонки була на рівні показників виживаності хворих з іншими морфологічними варіантами, тоді як при інвазії серозної оболонки шлунка виживаність хворих на персневидно-клітинний рак статистично вірогідно різко падала.

Вкрай актуальним залишається вивчення механізмів I фази ІМК не пов'язаних із ексфоціацією з поверхні первинної пухлини, зокрема з можливістю інтраперитонеальної дисемінації з лімфатичних колекторів. В даному підрозділі підтверджено прогностичну роль індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів, проте предиктивну роль цього фактора щодо впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву буде проаналізовано нижче.

Широко висвітленим в літературі фактом є найменший рівень виживаності у хворих на рак шлунка із синхронними імплантаційними метастазами порівняно із гематогенним та лімфогенним метастазуванням. Оригінальним результатом даного підрозділу став вірогідний вплив на прогноз способу прогресування раку шлунка: хворі з інтраперитонеальним рецидивом характеризувалися вірогідним зниженням медіани виживаності після прогресування, що очевидно пов'язано із агресивним перебігом захворювання на етапі IV фази ІМК.

3.3. Вивчення потенційних клінічних, пухлиноасоційованих, та пов'язаних з лікуванням факторів ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори I-III фаз ІМК).

З метою визначення достовірних предикторних факторів інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного раку шлунка в рамках монофакторного аналізу проведено вивчення виживаності без інтраперитонеального рецидиву (БІПРВ). Медіана БІПРВ не досягнута, 2-х річна БІПРВ склала 80,1 % (95 % CI: 73,9 – 85,0).

Серед демографічних показників статистично вірогідно на рівень БІПРВ впливала жіноча стать (на межі статистичної вірогідності, $p=0,047$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Демографічні фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БІПРВ, (%)	БІПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>
Стать					0,047
чоловіки	159	26	83,3 %	1	
жінки	67	19	72,9 %	1,85 (1,02-3,34)	
Вік					0,47
<60	80	15	82,4 %	1	
≥60	146	30	78,9 %	1,25 (0,67 – 2,33)	

Серед лабораторних показників жоден з факторів не продемонстрував статистично вірогідного впливу на БІПРВ (а відтак, на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву) в рамках монофакторного аналізу (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Потенційні лабораторні фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих (n=221)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=40)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	p
Загальний білок плазми крові (г/л)					0,072
≤75	116	26	78,1 %	1	
>75	105	14	86,4 %	0,56 (0,29 – 1,07)	
Фібриноген (г/л)					0,26
≤4	108	16	82,4 %	1	
>4	113	24	78,9 %	1,43 (0,76 – 2,69)	
Коагулограма					0,12
в межах норми	95	34	82,7 %	1	
гіпокоагуляція	118	6	70,1 %	1,32 (0,77 – 2,33)	
гіперкоагуляція	8	0	100 %	0,46 (0,23 – 1,01)	
Біохімічні показники плазми					0,32
в межах норми	202	35	83,2 %	1	
абнормальні	19	5	69,3 %	1.43 (0.65 – 4.22)	
Показники загального аналізу сечі					0,063
в межах норми	134	16	89,0 %	1	
абнормальні	87	24	71,4 %	2.55 (1.35 – 4.80)	

Серед пухлиноасоційованих факторів статистично вірогідним впливом на ризик інтраперитонеального рецидиву раку шлунка в рамках монофакторного аналізу характеризувалися наступні: локалізація пухлини в шлунку (JGCA), макроскопічна форма пухлини за Vortmann, глибина інвазії пухлини (pT), інвазія

серозної оболонки шлунка як самостійний фактор, інвазія обидвох стінок шлунка, площа пухлинної інвазії серозної оболонки, а також пухлинна перигастральна інфільтрація сальників але тільки у хворих із дифузним та змішаним типом раку шлунка за Лоурен (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Пухлиноасоційовані фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	p
Перебіг раку шлунка					0,55
неускладнений	121	22	81,2 %	1	
ускладнений	105	23	78,9 %	1.19 (0.66 – 2.14)	
Локалізація пухлини (JGCA)					<0,0001
U	10	3	59,3 %	0,86 (0,53 – 1,1)	
M	30	5	88,9 %	0,61 (0,38 – 0,78)	
L	126	16	88,6 %	0,65 (0,42 – 0,89)	
UM	10	4	47,6 %	1	
ML	33	9	68,7 %	0,73 (0,5 – 0,96)	
UML	8	8	12,5 %	1,54 (1,1 – 1,81)	
LD	4	0	100 %	0,58 (0,32 – 0,91)	
мультицентричний	5	0	100 %	0,51 (0,31 – 0,86)	
Макроскопічна форма за Borrmann					<0,0001
тип I	19	1	94,1 %	1	
тип II	83	12	84,3 %	2.96 (0.38 – 22.7)	
тип III	101	15	85,7 %	2.95 (0.39 – 22.3)	
тип IV	23	17	28,8 %	25.4 (3.4 – 191.6)	

Продовження таблиці 3.14

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	p
Інвазія пухлиною серозної оболонки шлунка					<0,0001
ні	84	4	95,8 %	1	
так	142	41	70,8 %	7.31 (2.61 – 20.4)	
Інвазія пухлиною серозної оболонки стінок шлунка					<0,0001
передньої	65	10	86,4 %	1	
задньої	27	6	75,8 %	1.6 (0.59 – 4.47)	
обидвох	50	25	47,8 %	4.7 (2.2 – 9.75)	
Категорія «pT» (TNM7)					<0,0001
pTis	2	0	100 %		
pT1	18	0	100 %	1	
pT2	41	3	94,3 %	1,1 (0,32 – 4,6)	
pT3	23	1	94,4 %	1,2 (0,38 – 4,2)	
pT4a	121	31	75,4 %	8,2 (5,4 – 38,9)	
pT4b	21	10	33,5 %	18,2 (4,2 – 65,2)	
Площа інвазії пухлиною серозної оболонки шлунка					<0,00001
0 см ²	84	4	95,8 %	1	
менше 2 см ²	41	6	84,5 %	3.11 (0,8 – 26,4)	
2,1-5 см ²	28	4	82,8 %	3.64 (0,74 – 27,6)	
більше 5 см ²	73	31	58,2 %	12.2 (2,8 – 48,7)	

<i>Продовження таблиці 3.14</i>					
Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	<i>p</i>
Перигастральна пухлинна інфільтрація сальників					<0,0001
відсутня	156	21	87,0 %	1	
наявна	70	24	64,7 %	3.2 (1.79 – 5.80)	
Перигастральна пухлинна інфільтрація сальників (дифузний та змішаний тип за Лоурен)					<0,0001
відсутня	74	15	82,1 %	1	
наявна	48	23	50,5 %	5,6 (1,22 – 8,3)	
Перигастральна пухлинна інфільтрація сальників (кишковий тип за Лоурен)					0,84
відсутня	79	5	92,5 %	1	
наявна	22	1	95,2 %	0.80 (0.09 – 6.85)	

Як видно з таблиці 3.14, в рамках монофакторного аналізу IV тип за Borrmann продемонстрував сильний (HR 25,4) вірогідний вплив на рівень БПРВ (рис. 3.17). IV тип за Borrmann продемонстрував найвищий рівень (73,91%) інтраперитонеальних рецидивів на фоні інших макроскопічних форм (рис. 3.18).

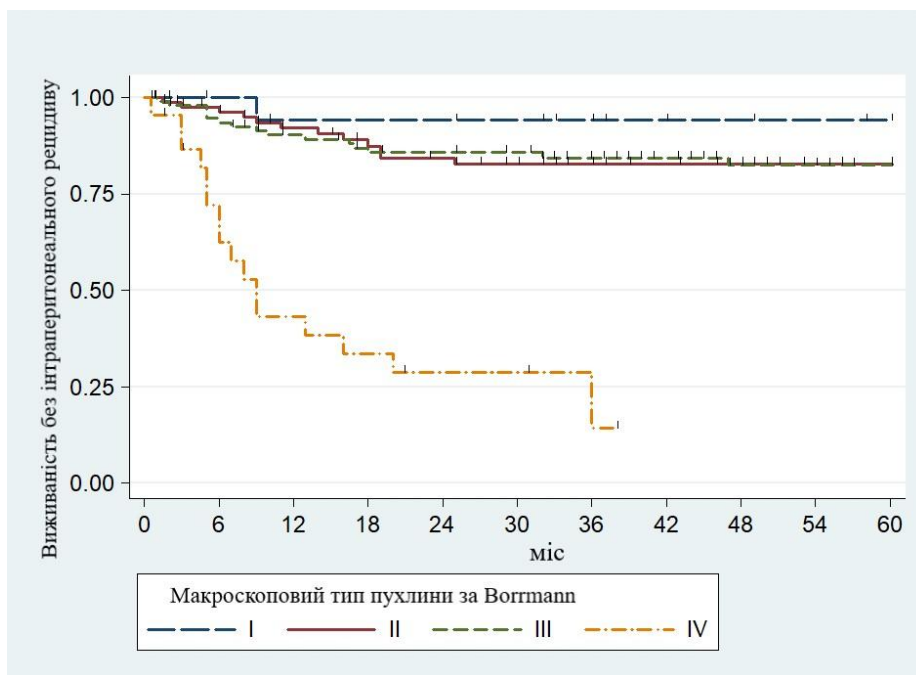


Рис. 3.17 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми згідно класифікації Borrmann

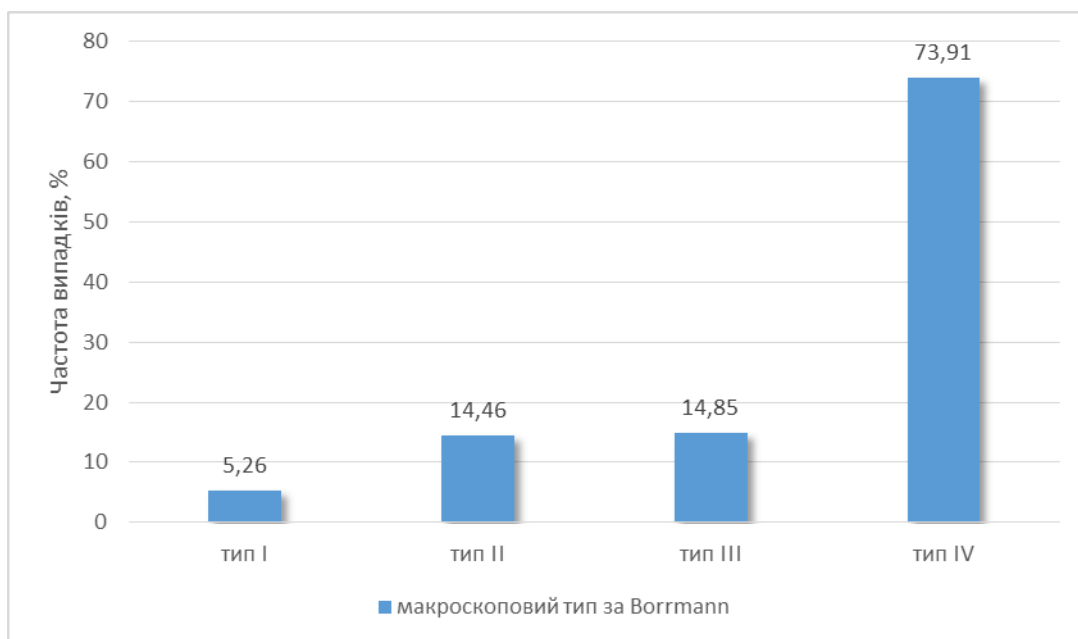


Рис. 3.18 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від макроскопічної форми згідно класифікації Borrmann

Локалізація первинної пухлини в шлунку вірогідно корелювала із метакронним імплантаційним метастазуванням: при ураженні трьох (UML) анатомічних ділянок шлунка (випадки з пухлинами субтотальних розмірів) 100% пацієнтів мали ІПР. Випадки із залученням верхньої третини шлунка (U) теж

характеризувалися високим потенційним ризиком рецидиву в порожнині очеревини, що є предметом подальшого розгляду в рамках мультифакторного аналізу.

Відомим вірогідним предиктором ІПР є інвазія серозної оболонки шлунка, результати нашого дослідження підтверджують цю тезу (HR 7,31) (рис. 3.19, рис. 3.20). При чому ураження серозної оболонки передньої стінки шлунка не супроводжувалось збільшенням ризику ІПР порівняно із ураженням задньої стінки, тоді як інвазія обох стінок шлунка асоціювалась із вірогідним збільшенням ризику метакронного карциноматозу (рис. 3.21), очевидно за рахунок збільшення площі інвазії серозної оболонки.

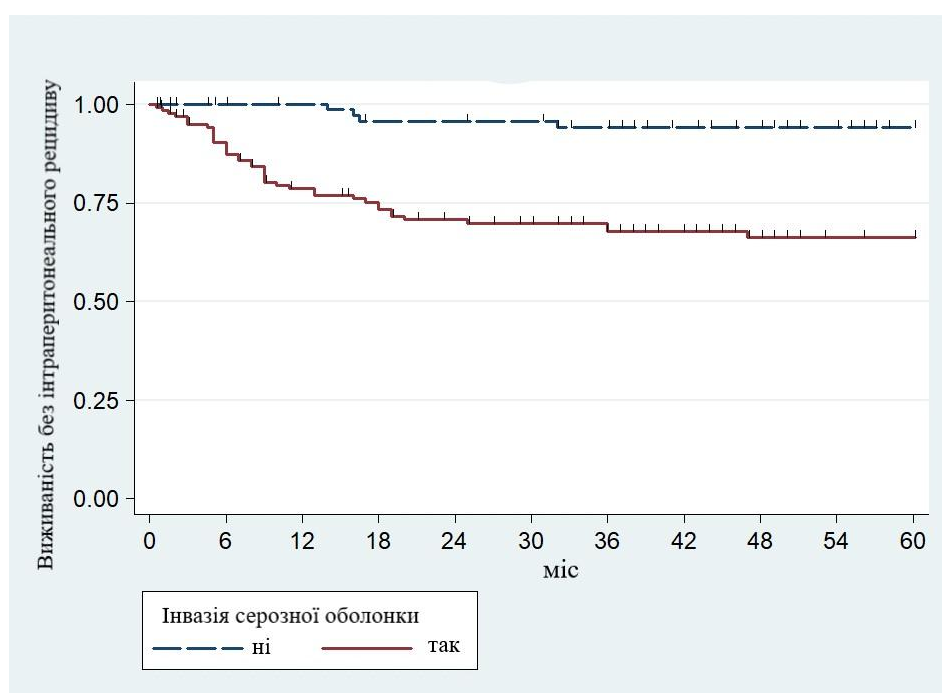


Рис. 3.19 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від наявності інвазії серозної оболонки шлунка

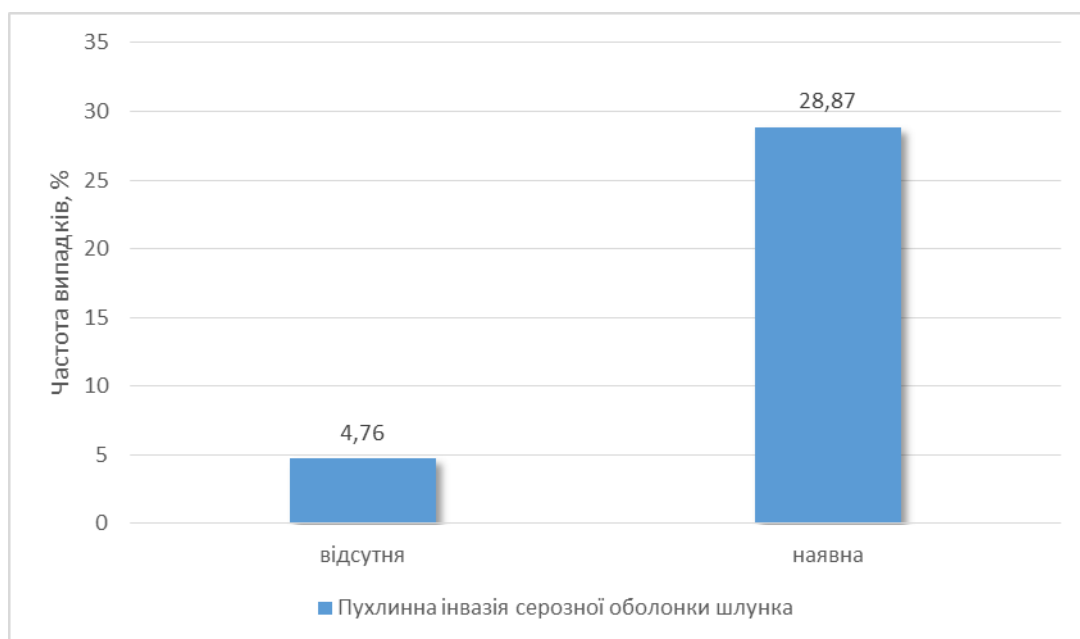


Рис. 3.20 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від наявності інвазії серозної оболонки шлунка

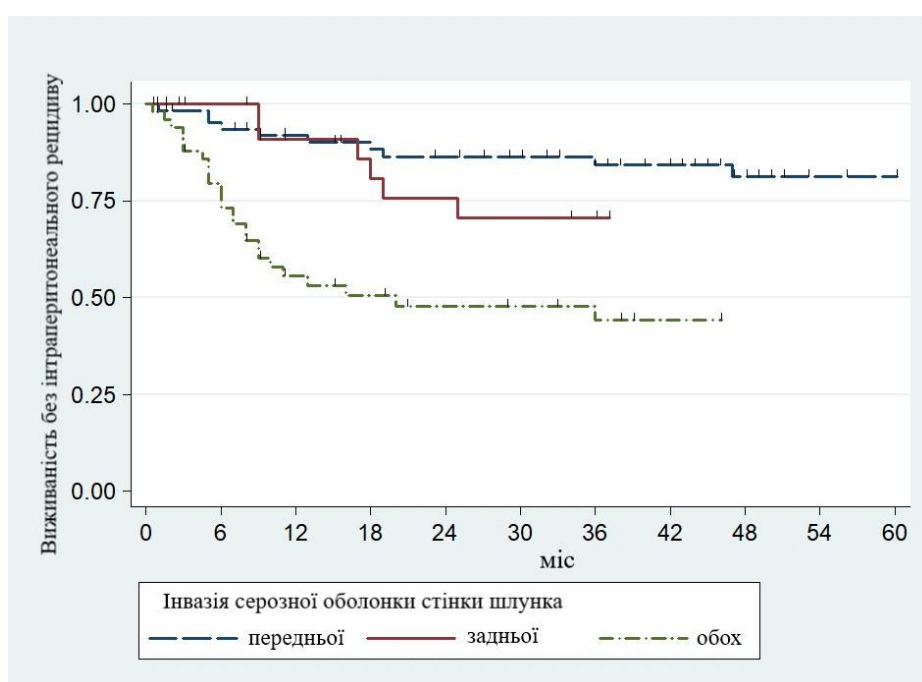


Рис. 3.21 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від пухлинного ураження стінок шлунка

Глибина пухлинної інвазії стінки шлунка («pT») є відомим предикторним фактором ІПР. Так, при інвазії пухлиною серозної оболонки (pT4a) зафіксовано вірогідне зниження 2-х річної БПРВ до 75,4 %, та при інвазії в суміжні органи (pT4b) – різке зниження до 33,5 % (рис. 3.22, рис. 3.23).

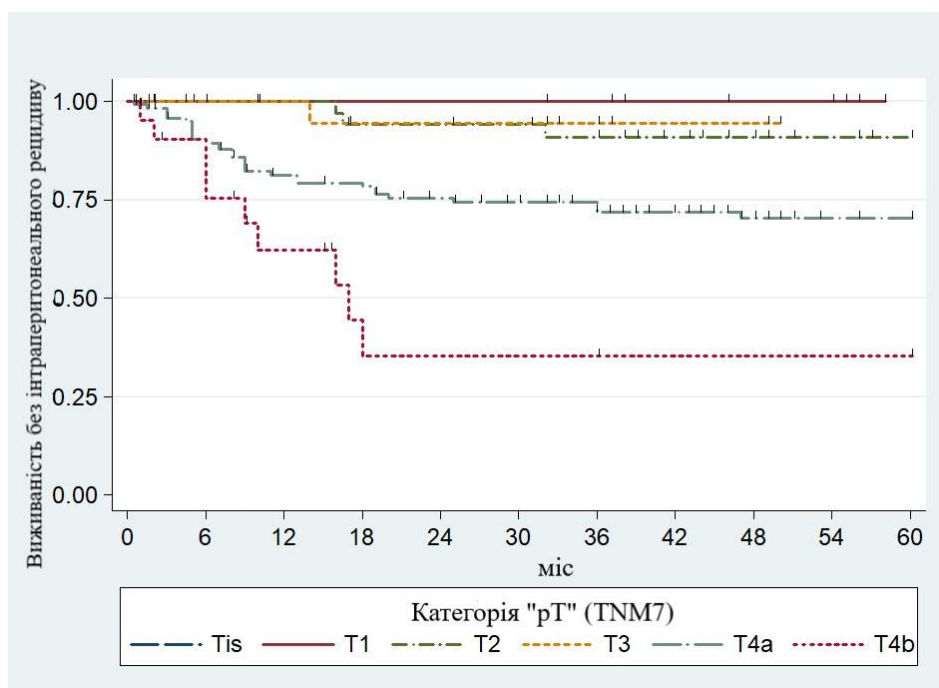


Рис. 3.22 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від глибини пухлинної інвазії стінки шлунка

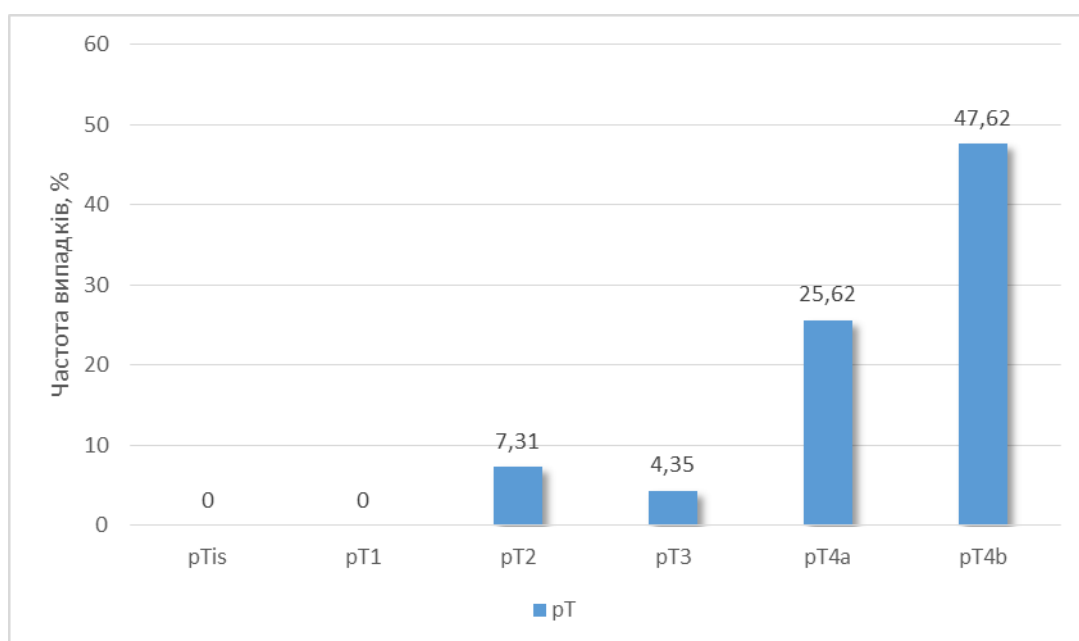


Рис. 3.23 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від глибини пухлинної інвазії стінки шлунка

Площа пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка прямо корелює із ризиком ІПР. Так, при площі інвазії до 5 см² 2-х річна БПРВ знижується вірогідно, проте незначно – до 82,8 %. Та при зростанні площі пухлинної

інфільтрації серозної оболонки більше 5 см² 2-х річна БПРВ різко знижується до 58,2 % (рис. 3.24).

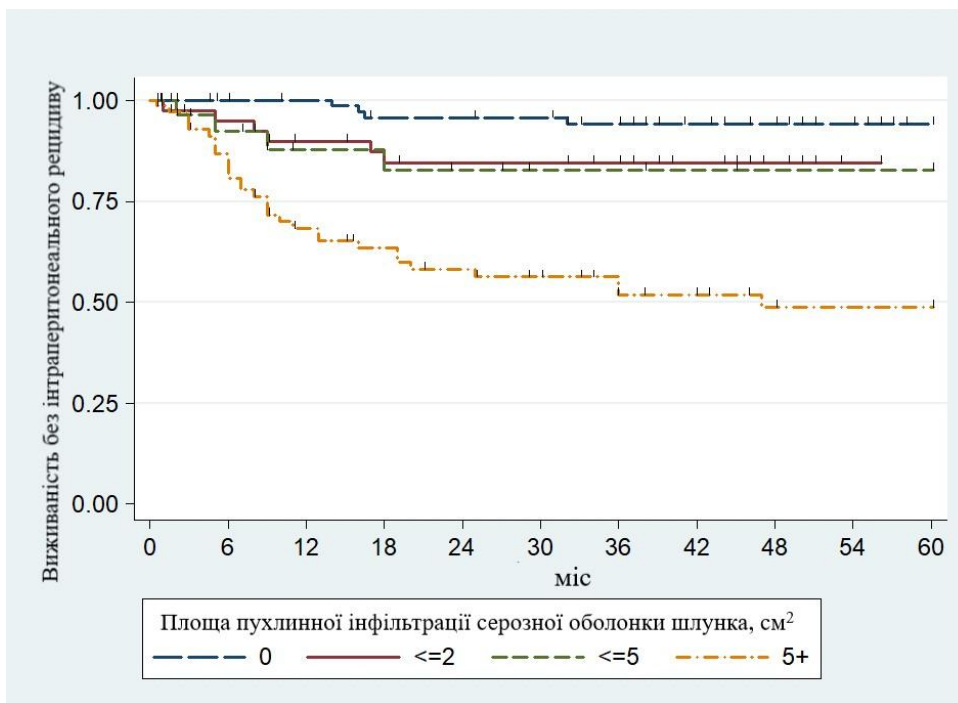


Рис. 3.24 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної облонки шлунка

Встановлено статистично вірогідний вплив пухлинної перигастральної інфільтрації великого та/чи малого сальників на ризик розвитку ІПР (табл. 3.14). Проте, такий вірогідний сильний вплив (HR 5.6) підтверджено лише для випадків дифузного та змішаного типу раку шлунка (рис. 3.25), тоді як для випадків кишкового типу раку шлунка за Лоурен – не підтверджено (рис. 3.26).

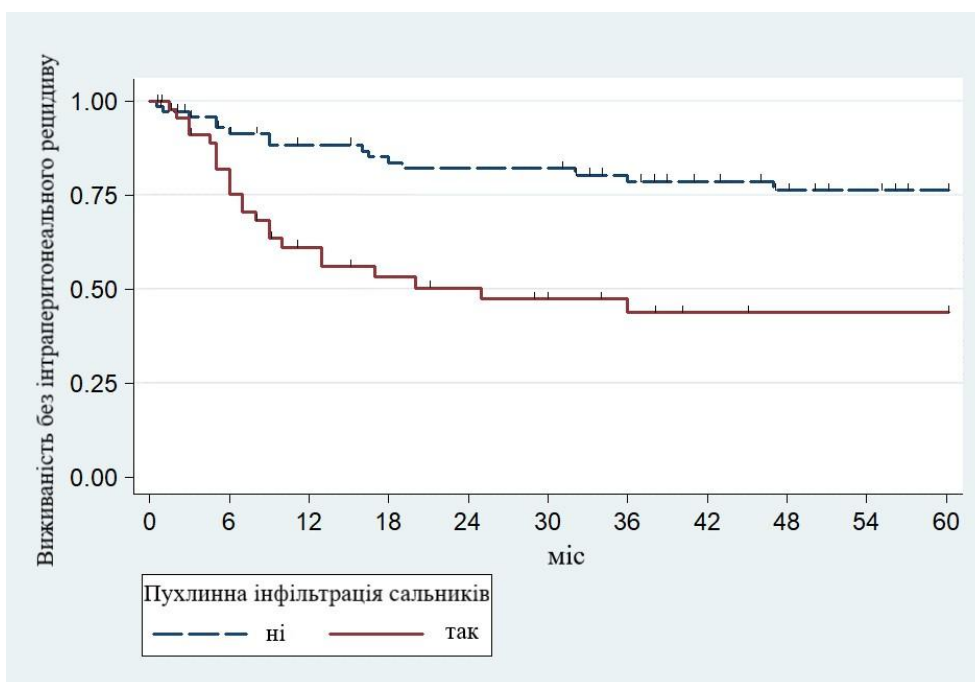


Рис. 3.25 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від перигастральної пухлинної інфільтрації сальників (дифузний та змішаний тип за Лоурен)

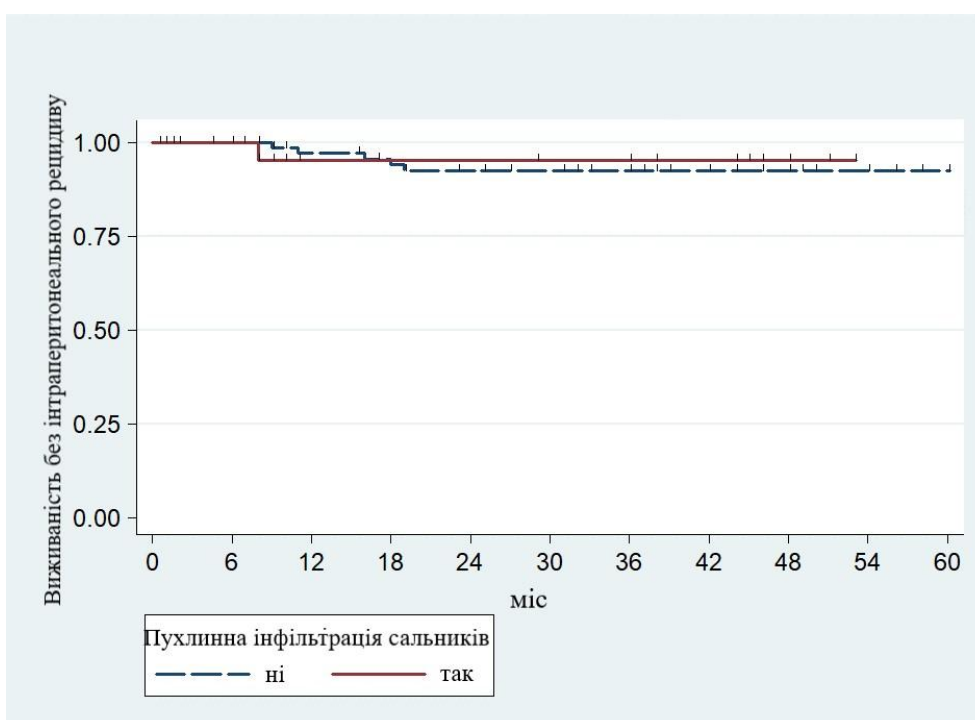


Рис. 3.26 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від перигастральної пухлинної інфільтрації сальників (кишковий тип за Лоурен)

При детальному вивченні в рамках монофакторного аналізу впливу площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка на ризик ППР зафіксовано вірогідний вплив при стратифікації площі інвазії більше 5 см² (рис. 3.27, табл. 3.14). Так, 2-х річна БПРВ знижується до 62,6 % при площі інвазії більше 10 см², та до 18,8 % при площі більше 60 см². Такий статистично вірогідний вплив площі пухлинної інвазії підтверджено лише для дифузного та змішаного типу раку шлунка за Лоурен, та не підтверджено для кишкового типу (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Площа пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка як фактор
інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи**

Фактори	Кількість хворих	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>
Площа інвазії пухлиною серозної оболонки шлунка					<0,0001
до 5 см ²	65	11	81,0 %	1	
5,1 - 10 см ²	28	7	84,4 %	1.47 (0,74 – 3,28)	
10,1 - 20 см ²	19	7	62,6 %	2.40 (0,32 – 4,95)	
20,1 – 60 см ²	11	3	59,7 %	2.45 (0,66 – 4,05)	
більше 60 см ²	16	13	18,8 %	8.54 (5,12 – 26,7)	
Площа інвазії пухлиною серозної оболонки шлунка (дифузний та змішаний тип за Лоурен)					<0,0001
до 5 см ²	38	8	76,7 %	1	
5,1 - 10 см ²	18	7	75,0 %	1.99 (0,82 – 3,34)	
10,1 - 20 см ²	10	5	50,0 %	3.01 (1,22 – 6,2)	
20,1 – 60 см ²	8	3	48,6 %	2.63 (0,72 – 3,95)	
більше 60 см ²	15	13	13,3 %	7.74 (4,12 – 25,8)	

Продовження таблиці 3.15

Фактори	Кількість хворих	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95 % CI)	p
Площа інвазії пухлиною серозної оболонки шлунка (кишковий тип за Лоурен)					0,65
до 5 см ²	27	3	87,1 %	1	
5,1 - 10 см ²	9	0	100 %	0,82 (0,34 – 2,26)	
10,1 - 20 см ²	3	2	74,1 %	1,62 (0,83 – 2,84)	
20,1 – 60 см ²	3	0	100 %	0,78 (0,28 – 3,1)	
більше 60 см ²	1	0	100 %		

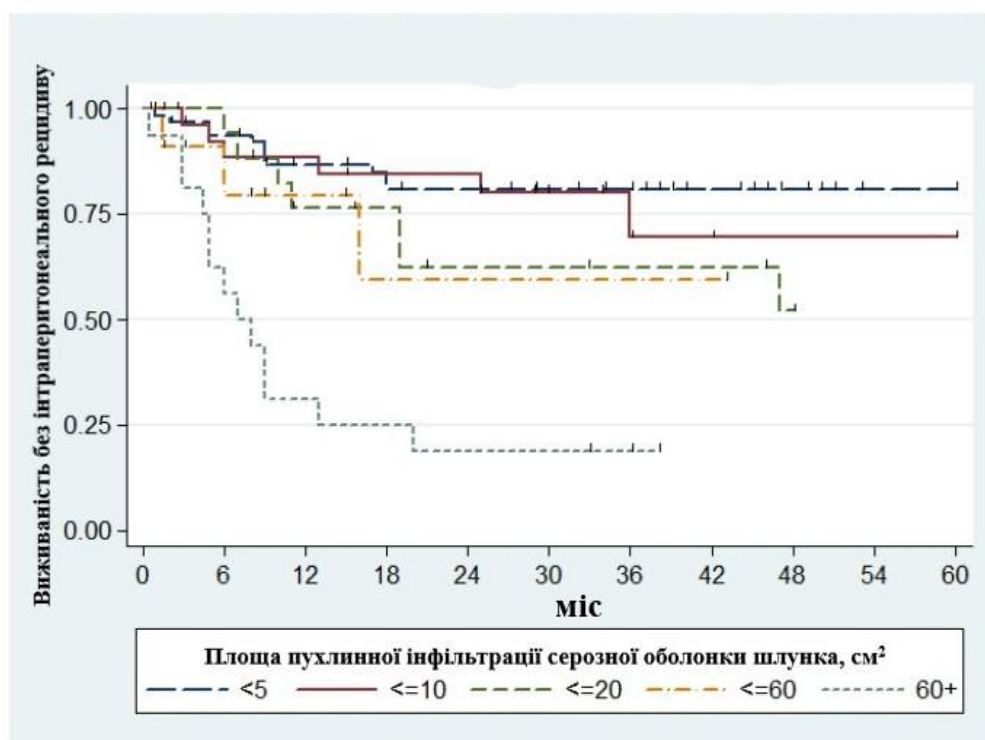


Рис. 3.27 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної облонки шлунка

На рисунках 3.28 та 3.29 відображено залежність ризику інтраперитонеального рецидиву від площі інфільтрації пухлиною серозної

оболонки шлунка у хворих з дифузним та змішаним типом раку шлунка за Лоурен.

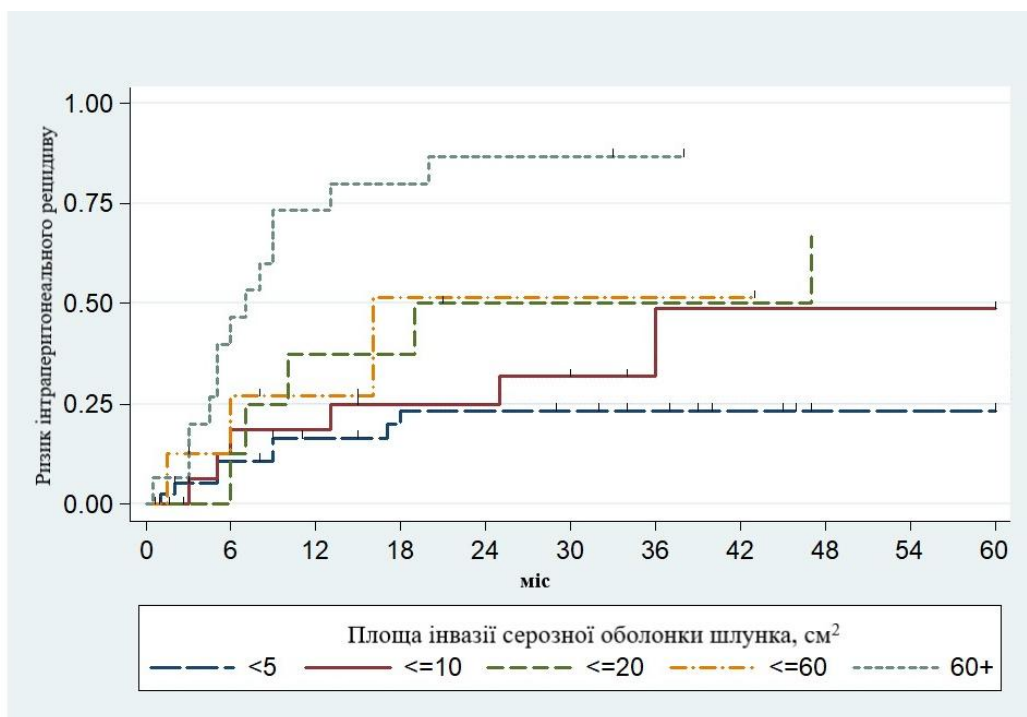


Рис. 3.28 Залежність ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної облонки шлунка (дифузний та змішаний тип за Лоурен)

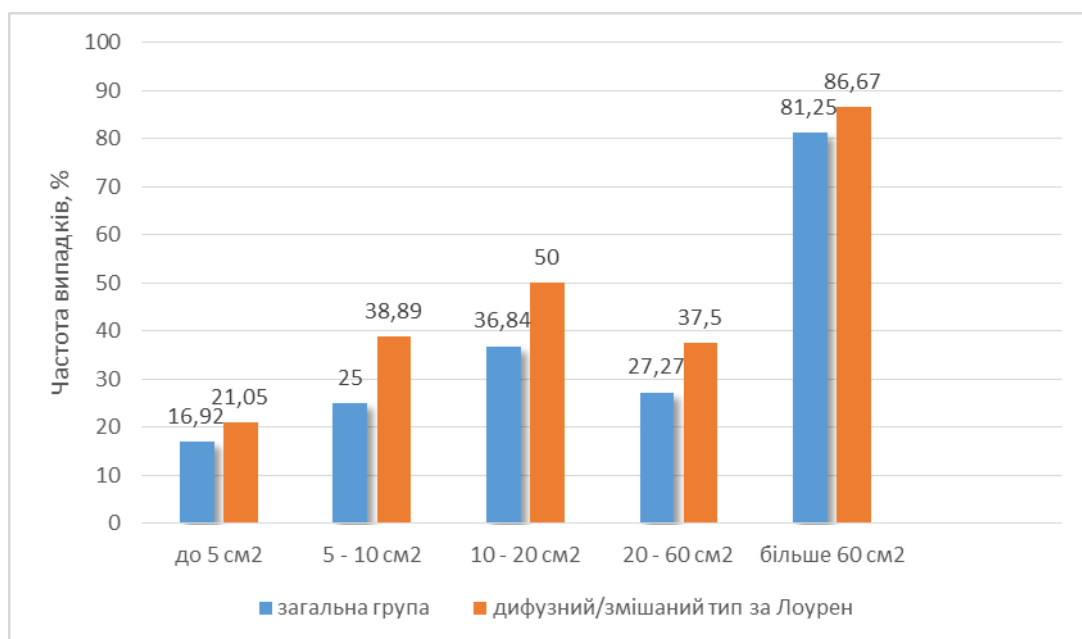


Рис. 3.29 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від площі пухлинної інвазії серозної облонки шлунка

Серед морфологічних факторів статистично вірогідним впливом на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву раку шлунка в рамках монофакторного аналізу характеризувалися наступні: гістологічна форма, гістологічний тип за Лоурен, цитологічне дослідження змивів з очередини, а також макроскопічна форма росту пухлини при дискогезивній карциномі (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Морфологічні фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	<i>p</i>
Гістологічний тип згідно класифікації Лоурен					<0,0001
дифузний / змішаний тип	122	38	69,9 %	1	
кишковий тип	101	6	92,9 %	0.16 (0.07 – 0.38)	
Гістологічна структура					0,003
G1	23	0	100 %	1	
G2	56	7	85,3 %	1,2 (0,5 – 2,9)	
G3	45	6	87,1 %	1,1 (0,39 – 3,2)	
Дискогезивна карцинома	77	23	69,7 %	7,2 (4,4 – 28,9)	
Дискогезивна персневидно-клітинна карцинома	22	9	67,2 %	78,1 (3,8 – 31,2)	
муциозна аденокарцинома	2	0	100 %		
інші	1	0	100 %		

Продовження таблиці 3.16					
Фактори	Кількість хворих	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95% CI)	p
Дискогезивна карцинома					0,002
II тип за Borrmann	18	3	81,1 %	1	
IV тип за Borrmann	16	11	36,3 %	6.0 (1.6 – 21.7)	
Цитологічне дослідження змивів з очеревини					
тільки мезотелій	105	18	82,8 %	1	<0,0001
велика кількість лімфоцитів	55	8	86,0 %	0.81 (0.35 – 1.86)	
клітини карциноми	3	2	50,0 %	9.04 (2.09 – 39.1)	

Як видно з табл. 3.16, високою тропністю до ІПР характеризується дифузний та змішаний тип раку шлунка за Лоурен, при якому 2-х річна БПРВ склала 69,9 % на фоні 92,9 % кишкового типу (рис. 3.30, рис. 3.31).

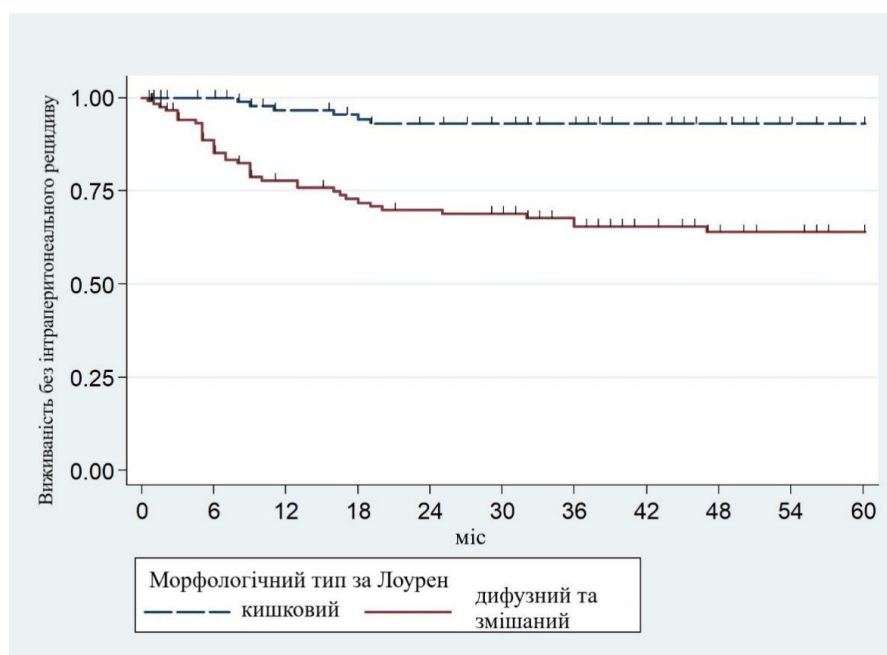


Рис. 3.30 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від морфологічного типу пухлини за Лоурен

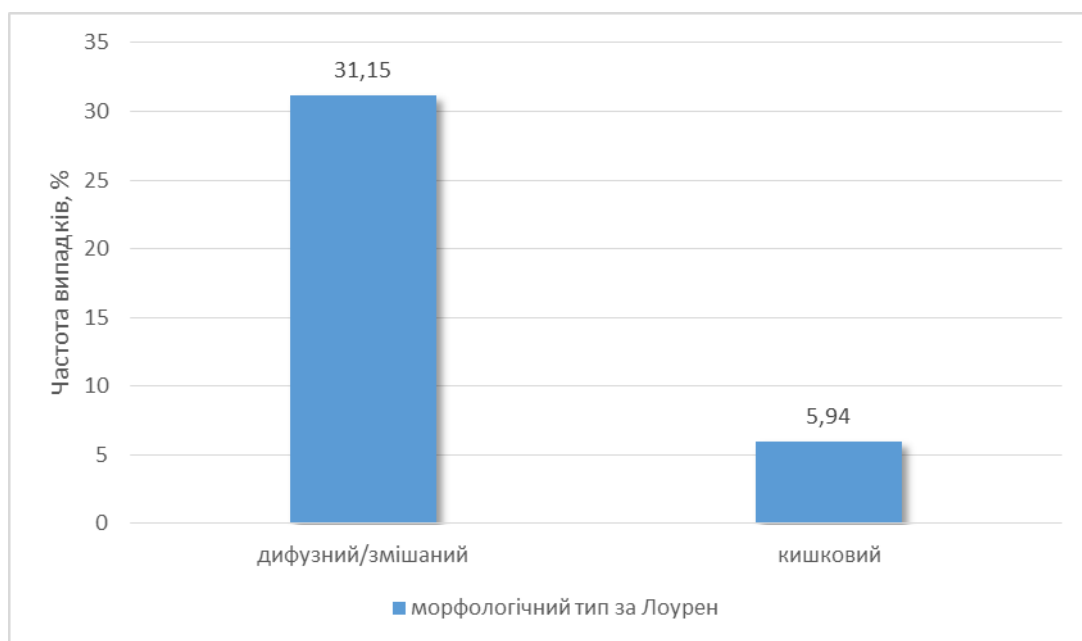


Рис. 3.31 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від морфологічного типу пухлини за Лоурен

Гістологічна структура пухлини та ступінь її диференціації теж вірогідно асоціювалася із ризиком ІПР (рис. 3.32). Так, різке зниження БІПРВ спостерігалось при дискогезивній (в старій класифікації - G4) та дискогезивній персневидно-клітинній карциномі до 69,7 % та 67,2 %, відповідно (рис. 3.33).

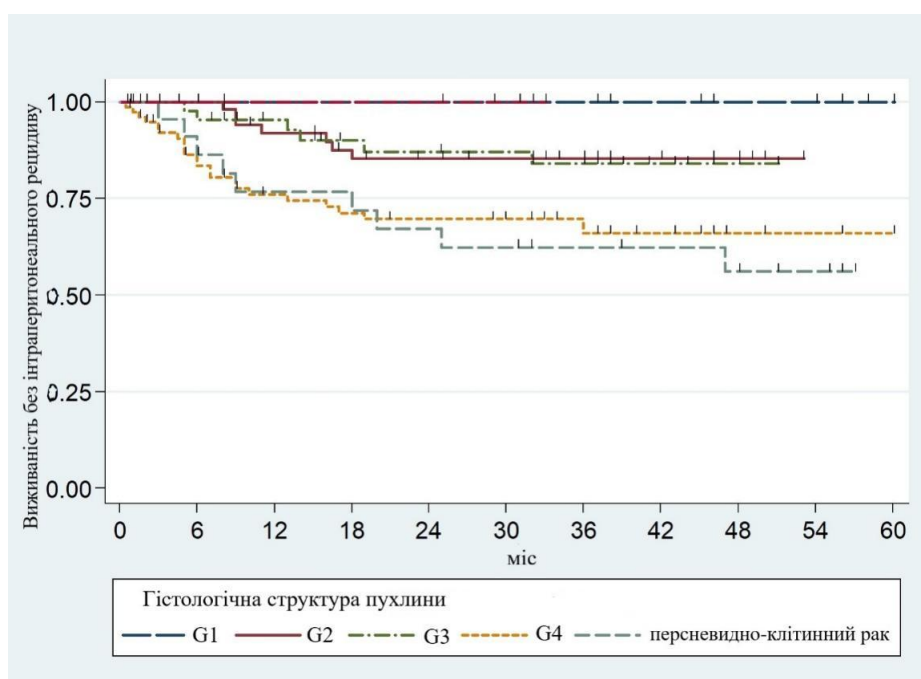


Рис. 3.33 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від гістологічної структури пухлини

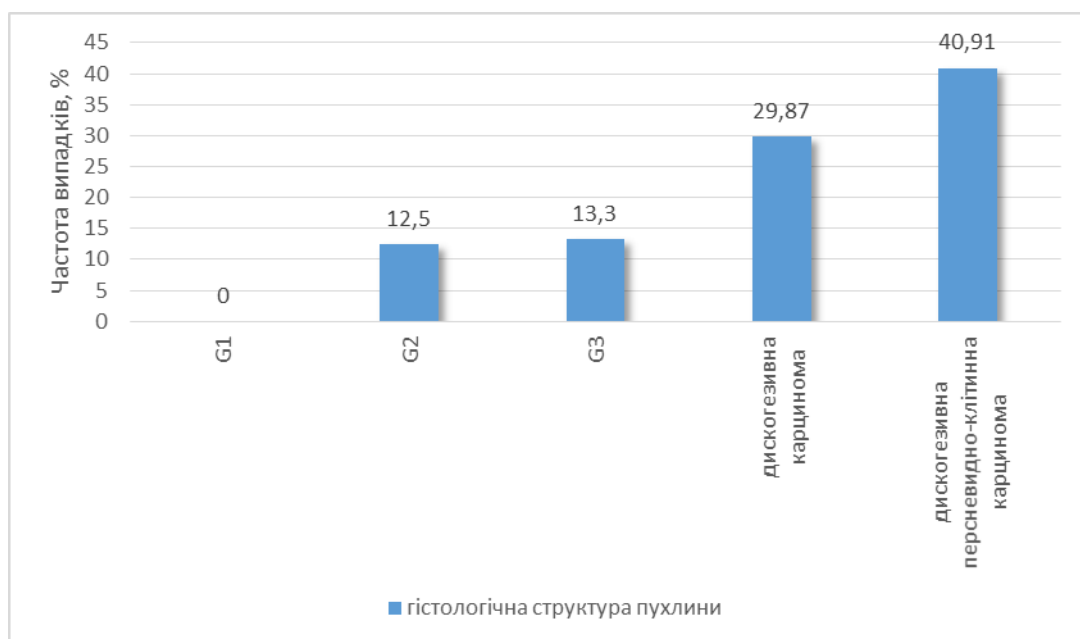


Рис. 3.32 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від гістологічної структури пухлини

Оригінальним результатом даного дослідження стала вірогідна значна різниця БПРВ у хворих на дискогезивну карциному шлунка з екзофітним типом росту (II тип за Borrmann) та ендофітним типом росту (IV тип за Borrmann) (рис. 3.34).

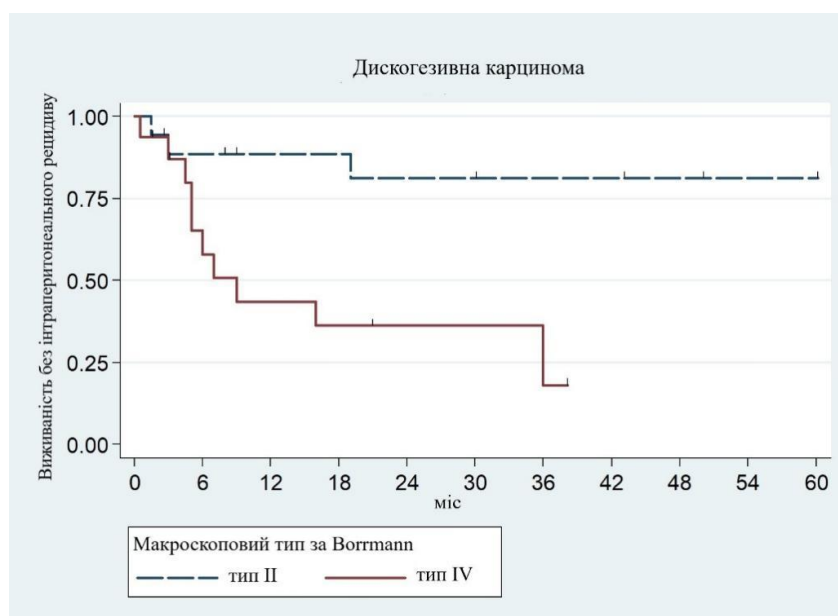


Рис. 3.34 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи з дискогезивною карциномою в залежності від макроскопічної форми росту за Borrmann

Відомим раніше фактором ІПР раку шлунка, підтвердженим також даним аналізом, є позитивні цитологічні результати змивів з очеревини, без жодного впливу на результати лімфоцитозу в перитонеальних змивах (рис. 3.35).

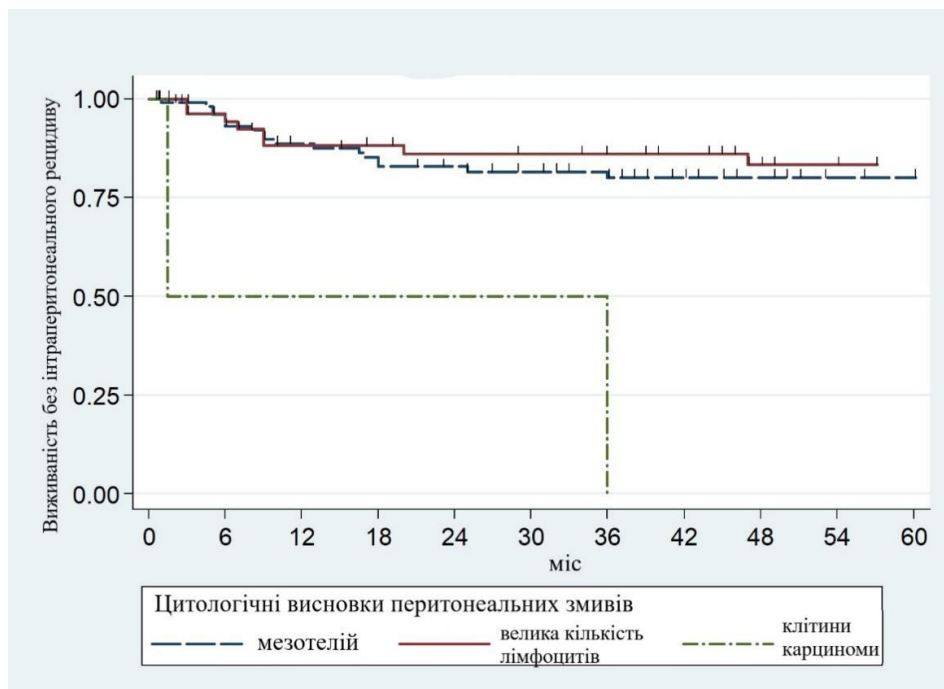


Рис. 3.35 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від результатів цитологічного дослідження змивів з очеревини

Цікавим фактом потенційного впливу на ризик ІПР факторів лімфогенного метастазування стала фіксація метакронного карциноматозу у 4,76 % хворих без інвазії серозної оболонки шлунка. Серед хворих з pN0 та відсутністю інвазії серозної оболонки шлунка метакронні імплантаційні метастази зафіксовано у 4,5 % , тоді як у хворих з pN+ – у 10 % ($p=0,4$). Отже, фактори лімфогенного метастазування можуть відігравати роль на початкових етапах ІМК та будуть детально досліджені в наступних розділах дослідження.

Серед факторів асоційованих із регіонарним лімфогенним поширенням статистично вірогідним впливом на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву раку шлунка в рамках монофакторного аналізу характеризувалися: наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (потенційно вплив асоційований із вищими стадіями захворювання), ураження перивазального колектора лімфатичних вузлів, ураження метастазами 4-х та більше регіонарних

лімфатичних вузлів, а також індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

Фактори інтраперитонеального рецидиву асоційовані із регіонарними лімфогенними метастазами у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95 % CI)	p
Статус регіонарних лімфатичних вузлів					0,0042
pN0	111	15	87,2 %	1	
pN+	115	30	73,1 %	2.40 (1.29 – 4.48)	
Статус pN+					0,0071
мтс тільки в перигастральних лімфовузлах	93	21	87,2 %	1	
мтс також в перивазальних лімфовузлах	22	9	73,1 %	2.01 (0.92 – 4.41)	
Кількість уражених регіонарних лімфовузлів					<0,0001
0	111	15	87,2 %	1	
1 - 3	64	11	84,5 %	1,2 (0.65-2,68)	
4+	51	19	56,8 %	5.1 (3.57-9.4)	
Індекс ураження регіонарних лімфовузлів					<0,0001
0	111	15	87,2 %	1	
≤0,1	41	6	86,8 %	1.15 (0.32-3.4)	
0,11-0,2	28	4	87,0 %	1.22 (0.41-4.1)	
≥0,21	46	20	50,5 %	5.22 (3.88-9.24)	

Як видно з табл. 3.17 при ураженні метастазами регіонарних лімфатичних вузлів БПРВ вірогідно знижувалася (рис. 3.36). При ураженні перивазального (заочеревинного) колектора лімфатичних вузлів (II етап регіонарного

лімфогенного метастазування – групи №7-12) рівень БПРВ вірогідно зменшувався порівняно із випадками ураження лише перигастрального колектора (І етап регіонарного лімфогенного ураження – групи №1-6) (рис. 3.37).

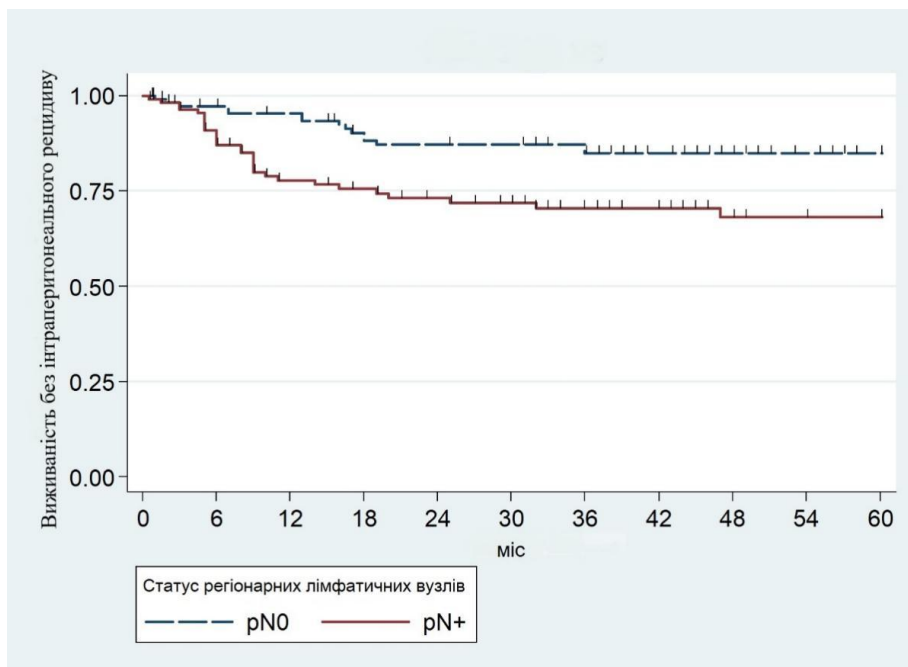


Рис. 3.36 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від ураження регіонарних лімфатичних вузлів метастазами

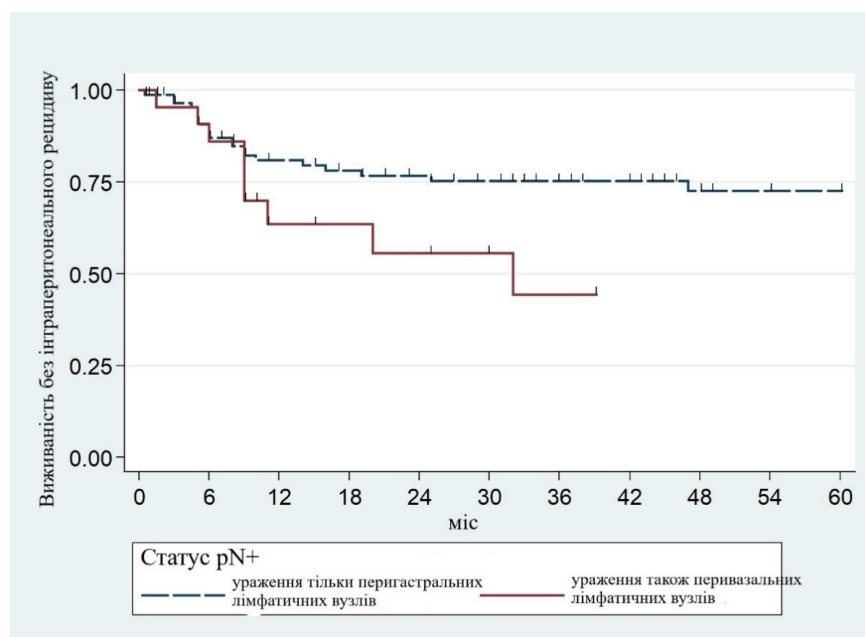


Рис. 3.37 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від ураження метастазами перивазального колектора лімфатичних вузлів

При ураженні метастатичним процесом від 1 до 3 регіонарних лімфатичних вузлів ризик ППР не перевищував такого у хворих без регіонарних лімфогенних метастазів. Проте, при ураженні 4-х та більше регіонарних лімфатичних вузлів ризик ППР стрімко підвищувався (рис. 3.38). Встановлено різке збільшення ризику ППР при рівні індексу метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів (відношення уражених до загальної кількості видалених лімфовузлів) більше 0,2. Тоді як ризик ППР при рівнях індексу $<0,1$ та $<0,2$ не перевищував рівня ризику хворих без ураження регіонарних лімфовузлів (рис. 3.39, рис. 3.40).

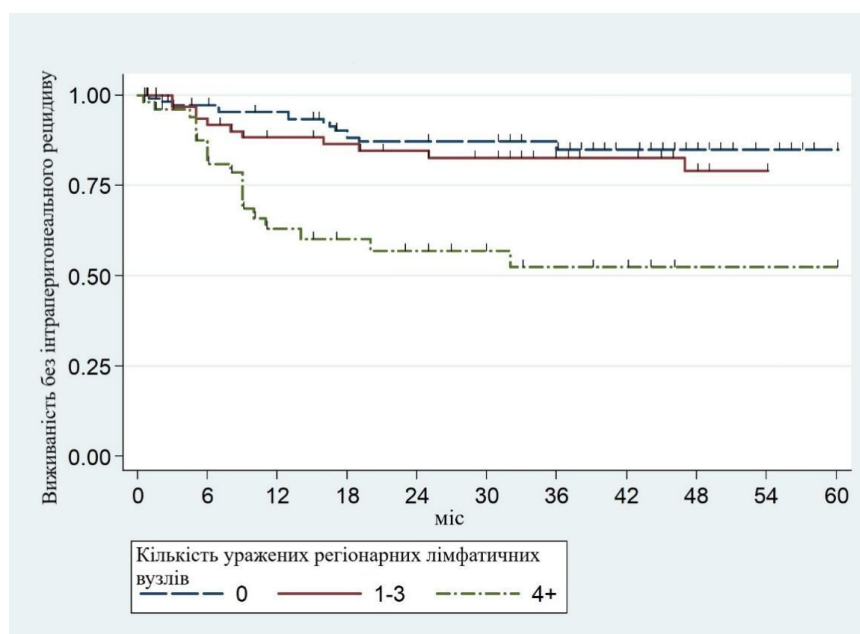


Рис. 3.38 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від кількості уражених регіонарних лімфатичних вузлів

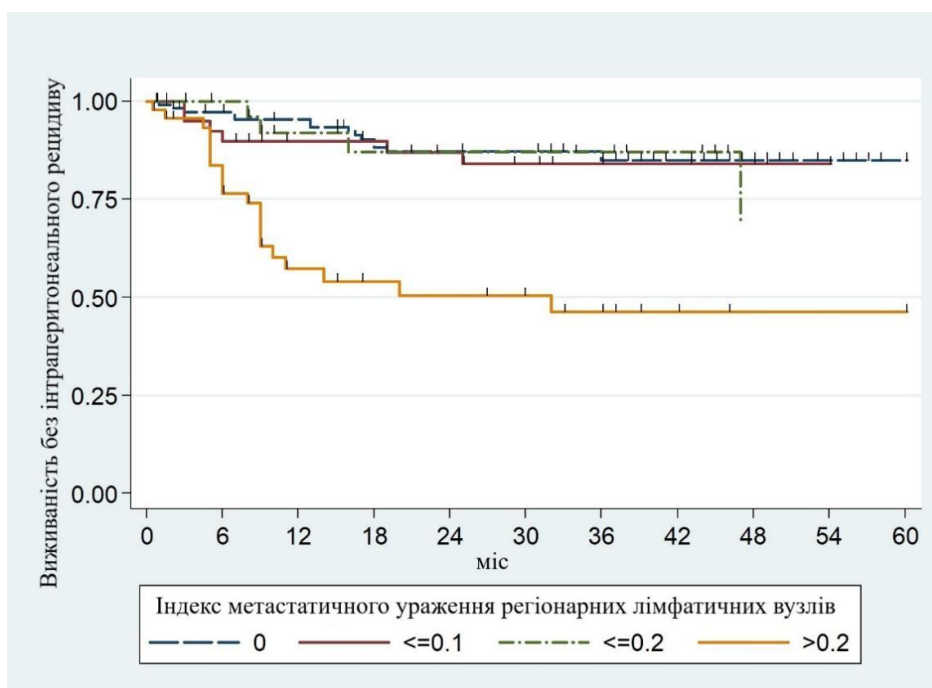


Рис. 3.39 Вивіканість без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від індексу уражених регіонарних лімфатичних вузлів

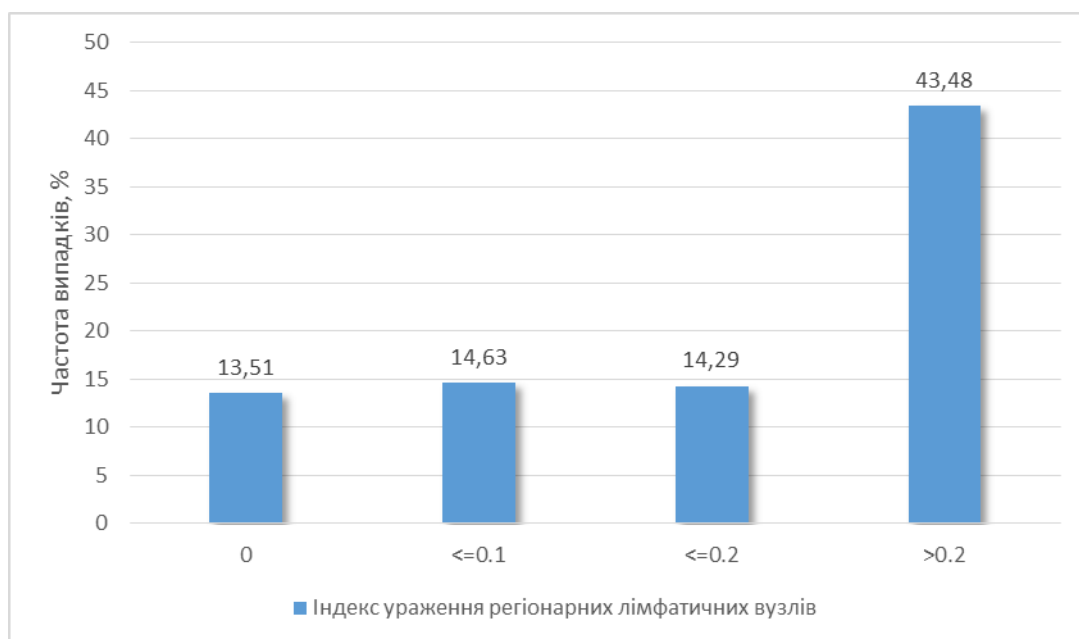


Рис. 3.40 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від індексу уражених регіонарних лімфатичних вузлів

Серед груп регіонарних лімфатичних вузлів статистично вірогідним впливом на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву раку шлунка в рамках монофакторного аналізу характеризувалося метастатичне ураження груп

№1, 3, 6 та 7 (табл. 3.18). Метастатичне ураження різних груп регіонарних лімфатичних вузлів залежить від локалізації та розміру первинної пухлини, тому вимагає подальшого вивчення в рамках гомогенних груп хворих.

Таблиця 3.18

**Метастатичне ураження груп регіонарних лімфатичних вузлів (JGCA)
як фактор інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи**

Група регіонарних лімфатичних вузлів (JGCA)	БІПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>
Група №1	3.15 (1.32 – 7.55)	0,0062
Група №2	1.42 (0.42 – 4.80)	0,56
Група №3	2.90 (1.61 – 5.22)	0,0002
Група №4sa	1,1 (0,39 – 2,52)	0,75
Група №4sb	1.81 (1.35 – 5.86)	0,057
Група №4d	1.73 (0.85 – 3.52)	0,12
Група №5	1.87 (1.20 – 5.82)	0,061
Група №6	2.37 (1.27 – 4.42)	0,0049
Група №7	3.00 (1.59 – 5.68)	0,0004
Група №8a	2.78 (0.78 – 9.76)	0,15
Група №9	1.54 (0.35 – 6.68)	0,56
Група №10	-	0,16
Група №11p	1.90 (0.43 – 8.39)	0,38
Група №11d	-	0,28
Група №12a	-	0,6

Таким чином, ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів вірогідно підвищує ризик ПР в рамках монофакторного аналізу. Проте, більший об'єм метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів корелює із вищими стадіями захворювання, та потенційно асоційований із більшою площею ураження серозної оболонки. Відтак, вивчення лімфогенних факторів

інтраперитонеального рецидиву вимагає підтвердження в рамках гомогенної (щодо площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка) групи хворих.

З метою вивчення впливу індексу метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів на ризик ІПР в рамках гомогенної групи хворих щодо площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка сформовано групу із 123 пацієнтів із площею інвазії серозної оболонки від 0,1 см² до 60 см² (в групу не включено пацієнтів із субтотальним ураженням серозної оболонки (>60 см²), де вкрай високий ризик ІПР пов'язаний із масивним ураженням серозної оболонки; а також не включено хворих без інвазії серозної оболонки) (табл. 3.19). В рамках сформованої гомогенної групи хворих повторно проведено монофакторний аналіз впливу індексу ураження регіонарних лімфовузлів на виживаність без інтраперитонеального рецидиву.

Таблиця 3.19

Розподіл 123 хворих 1 групи з площею пухлинної інвазії серозної оболонки 0,1-60 см² в залежності від індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів

Площа пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка	Індекс метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів				Всього
	0	<=0,1	<=0,2	>0,2	
до 5 см ²	27 (40,91%)	14 (21,21%)	12 (18,18%)	13 (19,7%)	66 (100%)
5,1 - 10 см ²	11 (40,74%)	7 (25,93%)	2 (7,41%)	7 (25,93%)	27 (100%)
10,1 - 20 см ²	5 (26,32%)	6 (31,58%)	3 (15,79%)	5 (26,32%)	19 (100%)
20,1 – 60 см ²	0 (0%)	3 (27,27%)	3 (27,27%)	5 (45,45%)	11 (100%)
Всього	43 (34,96%)	30 (24,39%)	20 (16,26%)	30 (24,39%)	123 (100%)

В рамках монофакторного аналізу підтверджено вірогідний вплив індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів шлунка на ризик ІПР в чотирьох ($p=0,046$, HR 2.39, 95 % CI 1.01-5.7) (рис. 3.41) та двох підгрупах ($p=0,006$, HR 2,95, 95 % CI 1.36-6.36) (рис. 3.42) хворих.

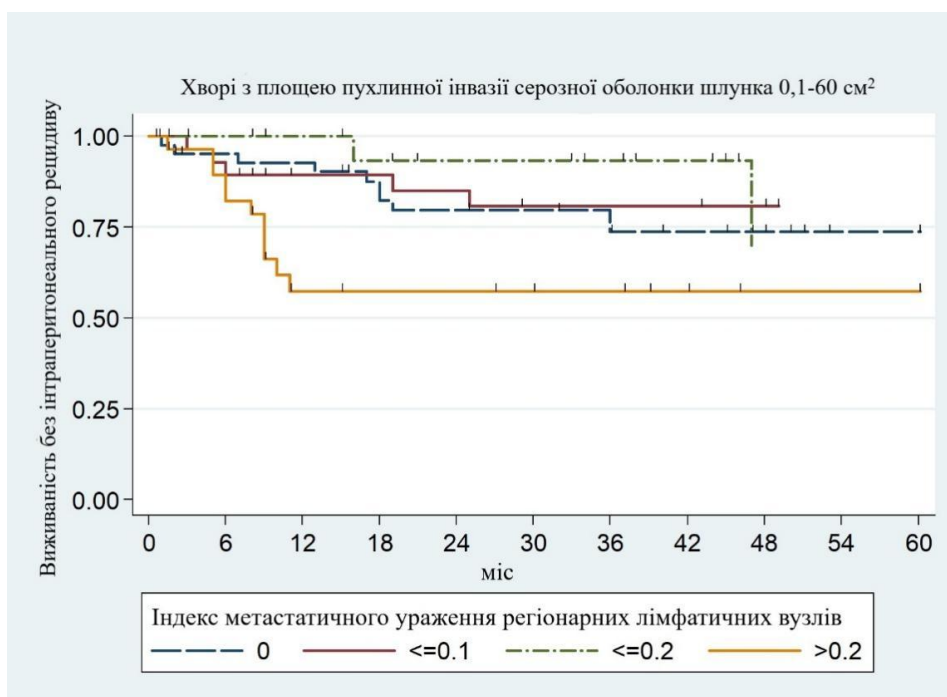


Рис. 3.41 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи (з площею пухлинної інвазії серозної оболонки 0,1-60 см²) в залежності від індексу уражених регіонарних лімфатичних вузлів

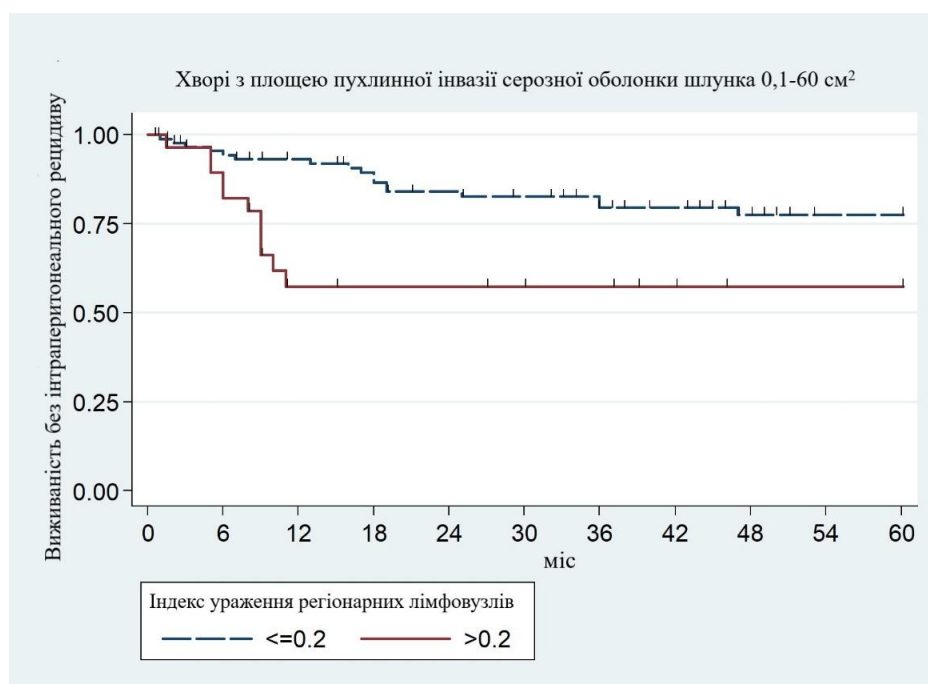


Рис. 3.42 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи (з площею пухлинної інвазії серозної оболонки 0,1-60 см²) в залежності від індексу уражених регіонарних лімфатичних вузлів

Метастатичне ураження груп регіонарних лімфатичних вузлів №1, 3, 6, 7 не підтвердило свого вірогідного впливу на ризик ІПР при проведенні монофакторного аналізу в рамках гомогенної щодо площі пухлинної інвазії серозної оболонки групи хворих.

Серед терапевтично асоційованих факторів статистично вірогідним впливом на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву раку шлунка в рамках монофакторного аналізу характеризувалися тривалість операції та трансфузії плазми свіжозамороженої (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

**Терапевтично асоційовані фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих
1 групи**

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БІПРВ, (%)	БІПРВ (HR: 95 % CI)	p
Тривалість операції					0,019
менше = 225 хв	118	17	85,2 %	1	
більше 225 хв	108	28	74,2 %	2.0 (1.11 – 3.71)	
Інтраопераційна крововтрата					0,076
менше = 120 мл	120	19	85,0 %	1	
більше 120 мл	106	26	74,5 %	1.69 (0.94 – 3.06)	
Гемотрансфузії					0,13
ні	194	36	82,1 %	1	
так	32	9	68,2 %	1.80 (0.87 – 3.75)	
Трансфузії плазми свіжозамороженої					0,011
ні	162	25	85,5 %	1	
так	64	20	67,0 %	1.80 (0.87 – 3.75)	

Продовження таблиці 3.20

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом (n=45)	2-х річна БПРВ, (%)	БПРВ (HR: 95 % CI)	p
Характер лімфодисекції					0,31
D0	46	6	85,5 %	1	
D1	65	17	71,5 %	2.2 (0.87 – 5.64)	
D1+	54	11	83,5 %	1.60 (0.59 – 4.34)	
D2	61	11	81,9 %	1.36 (0.50 – 3.68)	
Виражена після-операційна лімфорея					0,44
так	26	3	86,2 %	1	
ні	200	42	78,8%	1.46 (0.62 – 3.78)	
Системна ад'ювантна хіміотерапія					0,28
так	18	7	54%	1	
ні	208	38	79,4%	1.67 (0.88 – 5.37)	

Як видно з табл. 3.20 статистично вірогідного впливу на ризик розвитку ІПР не продемонстрували: рівень інтраопераційної крововтрати, наявність факту гемотрансфузії в післяопераційному періоді, характер лімфодисекції (даний фактор буде детально вивчений нижче), проведення системної ад'ювантної хіміотерапії. Наявність в післяопераційному періоді вираженої тривалої (більше 7 діб) лімфореї, як потенційного фактора інтраперитонеальної дисемінації в ході посиленої лімфореї, також не впливала вірогідно на ризик ІПР (p=0,44).

Більша тривалість хірургічного втручання, а також трансфузії плазми свіжозамороженої в післяопераційному періоді продемонстрували вірогідний вплив на ризик ІПР в рамках монофакторного аналізу. Проте, дані предиктивні

фактори є потенційно асоційованими із більш розповсюдженими стадіями раку шлунка, відтак вимагають підтвердження в рамках мультифакторного аналізу.

3.3.1. Мультифакторний аналіз потенційних предикторів та прогностична номограма ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори I-III фаз ІМК).

З метою створення моделі предиктивної номограми ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування проведено мультифакторний аналіз факторів інтраперитонеального рецидиву, що продемонстрували статистичну вірогідність в монофакторному аналізі (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

Мультифакторний аналіз факторів інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Монофакторний аналіз БІПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>	Мультифакторний аналіз БІПРВ (HR)	<i>p</i>
Стать		0,047		0,28
чоловіки	1			
жінки	1,85 (1,02 – 3,34)		1,47	
Локалізація пухлини «U» (JGCA)		<0,0001		<0,001
ні	1			
так	5,76 (3,1 – 10,8)		3,98	
Макроскопічна форма за Borrmann		<0,0001		0,82
тип I, II, III	1			
тип IV	9,20 (5,0 – 17,0)		1,12	

Продовження таблиці 3.21

Фактори	Монофакторний аналіз БІПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>	Мультифакторний аналіз БІПРВ (HR)	<i>p</i>
Гістологічна форма		<0,0001		0,99
інші	1			
дискогезивна, персневидно-клітинна карцинома	3,60 (1,89 – 6,86)		0,99	
Перигастральна інфільтрація сальників		<0,0001		0,59
відсутня	1			
наявна	3,2 (1,79 – 5,80)		1,22	
Тривалість операції		0,019		0,46
менше = 225 хв	1			
більше 225 хв	2,0 (1,11 – 3,71)		1,34	
Трансфузії плазми свіжозамороженої		0,011		0,52
ні	1			
так	1,80 (0,87 – 3,75)		1,25	
Гістологічний тип за Лоурен		<0,0001		<0,001
кишковий тип	1			
дифузний/ змішаний тип	6,20 (2,6 – 14,7)		5,3	

Продовження таблиці 3.21				
Фактори	Монофакторний аналіз БІПРВ (HR: 95 % CI)	<i>p</i>	Мультифакторний аналіз БІПРВ (HR)	<i>p</i>
Інвазія серозної оболонки шлунка		<0,0001		<0,001
відсутня	1			
≤5 см ²	3,30 (1,0 – 10,5)		4,25	
>5 см ²	12,18 (4,3 – 34,5)		9,36	
Індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів		<0,0001		0,015
≤0,2	1			
>0,2	4,90 (2,7 – 8,9)		2,23	

Відповідно до впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву проведено рангування балами категорій хворих з різним рівнем інтраперитонеального рецидиву (табл. 3.22, рис. 3.43) а також рангування факторів інтраперитонеального рецидиву, що підтвердили статистичну вірогідність в рамках мультифакторного аналізу (табл. 3.23).

Таблиця 3.22

Рангування хворих 1 групи відповідно до рівнів інтраперитонеального рецидиву

Кількість балів	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом, n	Кількість хворих в даній підгрупі, n	Рівень інтраперитонеаль- ного рецидиву
0	1	48	2,1 %
1	3	55	5,4 %
2	6	54	11,1 %

Продовження таблиці 3.22			
Кількість балів	Кількість хворих з інтраперитонеальним рецидивом, n	Кількість хворих в даній підгрупі, n	Рівень інтраперитонеального рецидиву
3	16	40	40 %
4	13	23	56,5 %
5	6	6	100 %
Всього	45	226	

Таблиця 3.23

Рангування статистично вірогідних факторів інтраперитонеального рецидиву

Фактори	Мультифакторний аналіз БПРВ (HR)	<i>p</i>	Бали
Локалізація пухлини «U» (JGCA)		<0,001	
ні			0
так	3,98		1
Гістологічний тип за Лоурен		<0,001	
кишковий тип			0
дифузний/ змішаний тип	5,3		1
Інвазія серозної оболонки шлунка		<0,001	
відсутня			0
≤5 см ²	4,25		1
>5 см ²	9,36		2
Індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів		0,015	
≤0,2			0
>0,2	2,23		1

На основі вищеописаного рангування створено номограму оцінки ризику інтраперитонеального рецидиву у хворих на рак шлунка після радикального

хірургічного лікування (рис. 3.43, 3.44), а також сформовано прогностичні групи хворих на рак шлунка стосовно ризику інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування (рис. 3.45, табл. 3.24).

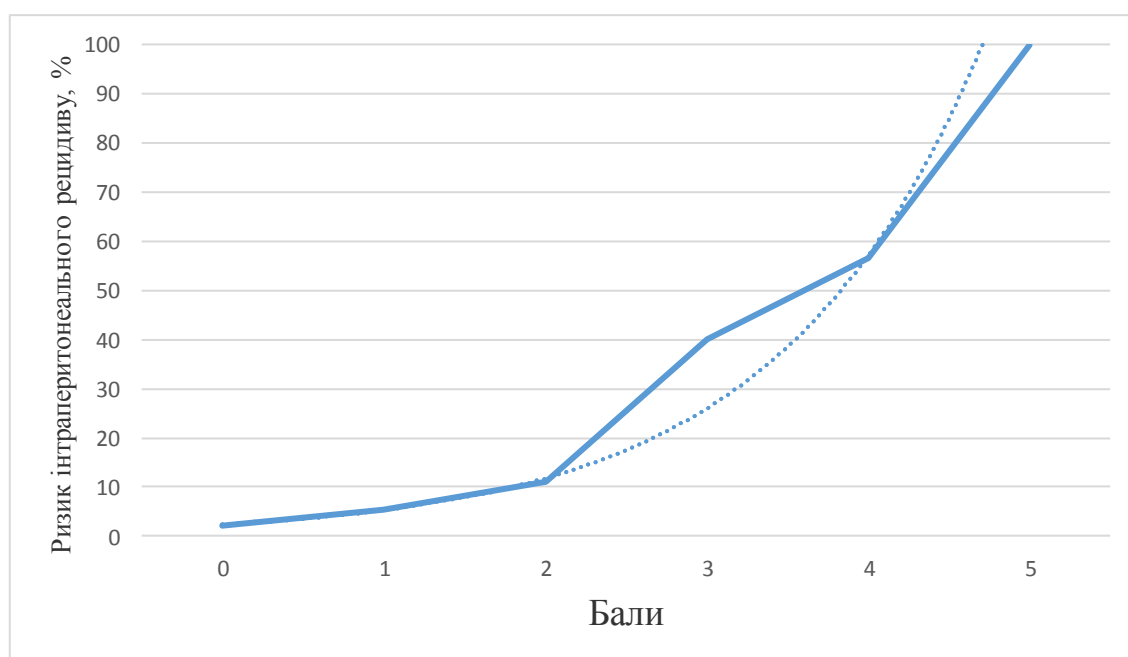


Рис. 3.43 Номограма функції залежності ризику інтраперитонеального рецидиву від вірогідних факторів мультиваріаційного аналізу (та експоненційна лінія тренду)

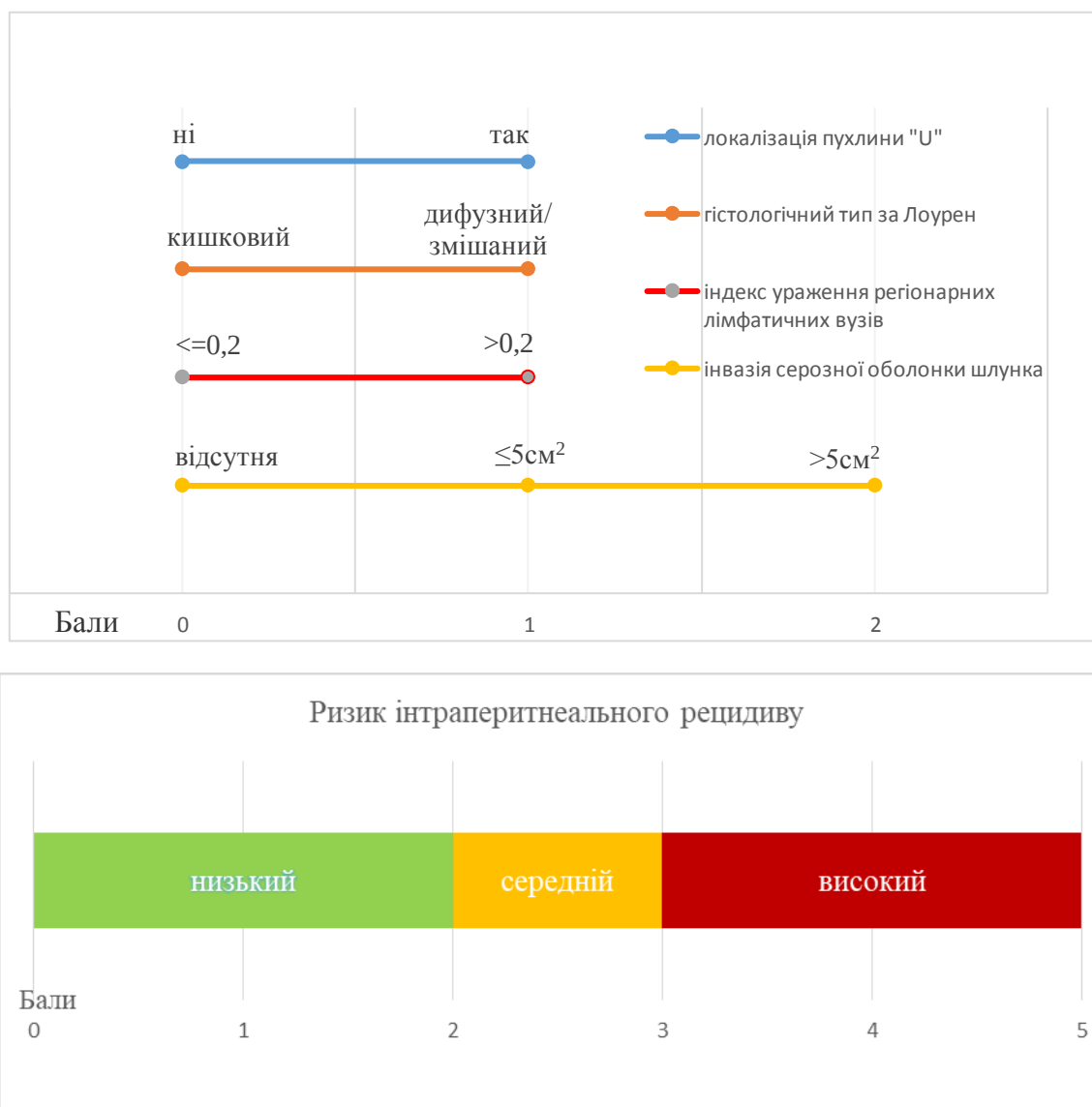


Рис. 3.44 Алгоритм обрахунку балів ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунку

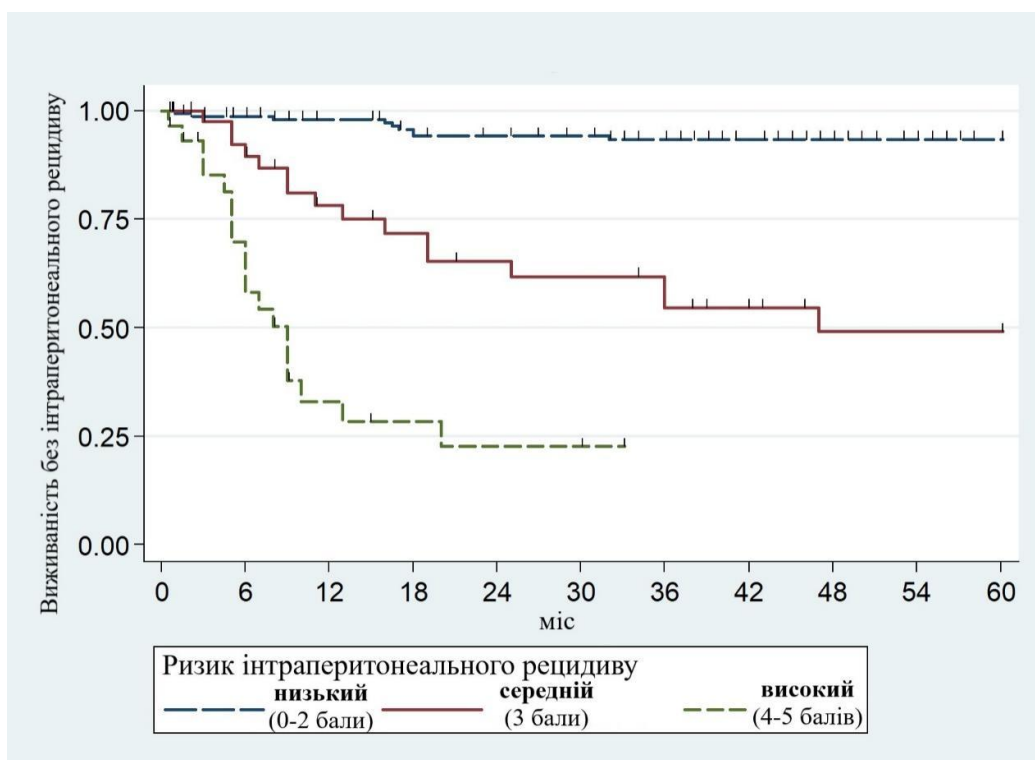


Рис. 3.45 Прогностичні групи хворих на рак шлунка стосовно ризику інтраперитонеального рецидиву

Таблиця 3.24

Прогностичні групи хворих на рак шлунка стосовно ризику інтраперитонеального рецидиву

Прогностична група	БПРВ (HR: 95 % CI)	Кількість хворих, n	Кількість хворих з інтрапери- тонеальним рецидивом, n	2-х річна БПРВ, (%)	Медіана БПРВ, міс
Низький ризик інтраперитонеального рецидиву (0-2 бали)	1	157	10	93,5 %	не досягнута
Середній ризик інтраперитонеального рецидиву (3 бали)	8,31 (3,8 – 18,4)	40	16	64,2 %	47
Високий ризик інтраперитонеального рецидиву (4-5 балів)	25,4 (11,5 – 55,9)	29	19	22,7 %	9
Всього		226	45		

Отже, підсумовуючи результати вищенаведеного підрозділу є всі підстави стверджувати, що механізми ініціації початкових фаз ІМК прямо корелюють із пухлиноасоційованими факторами. Жоден із демографічних, лабораторних чи терапевтично-асоційованих потенційних факторів інтраперитонеального рецидиву не підтвердив своєї статистичної вірогідності в рамках мультифакторного аналізу.

В нашому дослідженні очікувано підтверджено вірогідний вплив на ризик інтраперитонеального рецидиву глибини інвазії первинної пухлини в стінці шлунка із різким його збільшенням при досягненні рівня серозної оболонки (pT4a) та подальшим збільшенням при вrostанні в суміжні структури (pT4b). Сам факт наявності інвазії серозної оболонки визначає можливість десквамації злоякісних клітин у вільну черевну порожнину, тобто ініціацію I фази ІМК, що закономірно підтвердив свою предиктивну щодо інтраперитонеального рецидиву роль у даному дослідженні. Так, рівень інтраперитонеального рецидиву при наявності інвазії серозної оболонки склав 28,87 % на фоні лише 4,76 % при відсутності такої інвазії, з відповідним впливом на рівень 2-х річної БПРВ – 70,8 % проти 95,8 %. Природньо, що зі збільшенням площі інвазії серозної оболонки шанси імплементації I фази ІМК зростають. Так, нами зафіксовано вірогідне прогресивне падіння рівня 2-х річної БПРВ до 84,4 % при площі інвазії понад 5 см², до 62,6 % при площі більше 10 см², та до 18,8 % - при площі понад 60 см². Однак, таку тенденцію статистично вірогідно підтверджено лише для групи хворих з дифузним та змішаним типами раку шлунка за Лоурен, у хворих з кишковим типом ризик інтраперитонеального рецидиву вірогідно не залежав від площі пухлинної інвазії серозної оболонки. Також нами не підтверджено збільшення ризику інтраперитонеального рецидиву при інфільтрації серозної оболонки передньої стінки шлунка порівняно із хворими з інфільтрацією задньої стінки, у яких десквамація вільних ракових клітин відбувається в замкнутий простір сальникової сумки ізольований від вільної черевної порожнини. Відтак потенціал до десквамації та подальшої адгезії (I-II фази ІМК) залежить не стільки від механістичних факторів дисемінації (глибина інвазії та її площа), а очевидно в першу чергу – від біології пухлини. Цю тезу підтверджують наші результати

щодо перигастральної пухлинної інфільтрації сальників: цей фактор продемонстрував свою предиктивну роль щодо метакронних імплантаційних метастазів тільки за умови дифузного чи змішаного типу раку шлунка за Лоурен.

Отже, в дослідженні підтверджено морфологічні варіанти раку шлунка з біологічним потенціалом до десквамації у вільну черевну порожнину, за умови досягнення рівня серозної оболонки, життєздатних агресивних клітин з потенціалом адгезії до поверхні віддалених сайтів очеревини на подальших етапах ІМК. Серед них дифузний та змішаний тип за Лоурен характеризувався ризиком інтраперитонеального рецидиву на рівні 31,15 %, тоді як кишковий тип – лише 5,94 % хворих. У хворих з дискогезивною карциномою метакронні імплантаційні метастази зафіксовано у 29,87 % випадків, з персневидно-клітинною – у 40,91 %, на фоні 12,5 % хворих з помірнодиференційованою аденокарциномою, 13,3 % з низькодиференційованою та 0 % хворих з високкодиференційованою аденокарциномою. Цікавим оригінальним результатом даного дослідження стала фіксація невеликої кількості дискогезивних карцином, що маніфестують у вигляді екзофітної «блюдцеподібної» (тип Vortmann II) макроскопічної форми росту та статистично вірогідно не демонструють впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву на відміну від дифузної форми. Це може бути пов'язано із різними молекулярними профілями в рамках однієї гістологічної форми. Питання молекулярного профілювання вищезгаданих морфологічних варіантів раку шлунка, а також деякі аспекти пухлинного мікрооточення розглянуті у наступних розділах рукопису. Тут варто лише зазначити, що абсолютна більшість схильних до імплантаційного рецидивування морфологічних варіантів (дискогезивна та персневидно-клітинна карцинома) маніфестують у вигляді дифузно-інфільтративного раку (тип Vortmann IV), що в монофакторному аналізі продемонстрував сильний (HR 25,4) вплив на ризик інтраперитонеального рецидиву.

Цікавим питанням фундаментальної онкології залишається обґрунтування механізмів імплантаційного метастазування у випадках відсутності інвазії серозної оболонки. У нашому дослідженні зафіксовано 4,76% хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву без факту наявності інфільтрації серозної

оболонки шлунка на момент радикальної операції. Можливими варіантами такого обґрунтування можуть бути: транслокація злоякісних клітин через незмінену серозну оболонку, а також лімфогенний фактор. Дійсно, наявність фактору «pN+» у даному дослідженні вірогідно підвищувала ризик метакронного імплантаційного метастазування. При зростанні кількості уражених регіонарних лімфовузлів до рівня ≥ 4 ризик інтраперитонеального рецидиву різко зростає, тоді як хворі з ураженням 1-3 лімфатичних вузлів мали ризик інтраперитонеального рецидиву на рівні хворих з pN0. Така закономірність може помилково трактуватися в якості незалежного предиктивного фактора, адже пухлини з активним лімфогенним метастазуванням характеризуються вищою стадією та більшою площею ураження серозної оболонки. Однак, в рамках гомогенних щодо площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки групах хворих, лімфогенний фактор зберіг свою статистичну значимість. Отже, даний принциповий науковий результат підтверджує можливість участі лімфогенного фактору в рамках реалізації механізмів I фази ІМК. Варіантами реалізації лімфогенного механізму може бути як десквамація в зоні перинодальної пухлинної інвазії, так і дисемінація внаслідок хірургічної травми в ході проведення розширених об'ємів лімфодисекції. Хоча пролонгована лімфорея в післяопераційному періоді не продемонструвала в нашому дослідженні вірогідного впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву. Відтак питання потенційного впливу різних об'ємів лімфодисекції на ризик імплантаційного метастазування детально вивчене у наступному підрозділі рукопису.

Окрім того, окремим варіантом реалізації механізмів початкових етапів ІМК може бути безпосередня пряма транслокація вільних інтраперитонеальних клітин в глибокі субмезотеліальні шари через стомати в моношарі мезотелію. В даному випадку реалізація III фази ІМК відбувається поза межами механізму інтегрин-залежної субмезотеліальної транслокації ракових клітин. А глибина їх локалізації в субмезотеліальних лімфатичних колекторах може бути обмежуючим фактором ефективності застосовуваної інтраперитонеальної хіміотерапії, а також обґрунтуванням для використання бідирекційної (інтраперитонеальної +

внутрішньовенної) хіміотерапії, про що йтиметься в подальших розділах рукопису.

Отже, на основі результатів мультифакторного аналізу нами виділено 4 незалежних предиктивних фактори інтраперитонеального рецидиву раку шлунка: інвазія серозної оболонки, морфологічний тип за Лоурен, індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів та локалізація пухлини у верхній третині шлунка, що в сукупності характеризують загальну картину клініко-морфологічних механізмів ініціації початкових етапів ІМК раку шлунка. Механізм впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву четвертого з перерахованих факторів залишається сьогодні до кінця нез'ясованим. Потенційним обґрунтуванням може слугувати різний молекулярний профіль пухлин в різних анатомічних третинах шлунка.

На основі визначених незалежних вірогідних факторів сформульовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, що має чітке практичне спрямування та важливе клінічне значення в якості інструменту для сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу.

3.4. Вивчення впливу характеру лімфодисекції на ризик інтраперитонеальної ексфоліації та як наслідок інтраперитонеального рецидиву у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор І фази ІМК).

Враховуючи потенційний вплив на механізми ІМК на етапах його І фази, окремо вивчено в якості потенційного предиктора інтраперитонеального рецидиву об'єм лімфодисекції в часі хірургічного лікування раку шлунка.

Середня кількість видалених лімфатичних вузлів під час лімфодисекції у хворих 1 групи склала $22,94 \pm 11,46$ (від 4 до 67) лімфатичних вузлів, медіана – 22 лімфатичних вузла.

Середня кількість видалених лімфовузлів статистично не відрізнялася в різні часові періоди проведення дослідження ($\chi^2 = 4,24$; $p = 0,24$) (табл. 3.25, рис. 3.46).

Таблиця 3.25

Середня кількість видалених регіонарних лімфатичних вузлів у хворих 1 групи в різні хронологічні періоди

Хронологія	Кількість видалених лімфовузлів
кінець 2013 - 2014	$21,12 \pm 10,9$ (від 4 до 49) медіана - 20
2015	$24,83 \pm 12,74$ (від 6 до 51) медіана – 23,5
2016	$24,76 \pm 12,29$ (від 4 до 67) медіана - 22
2017 – початок 2018	$21,81 \pm 9,89$ (від 4 до 54) медіана - 21

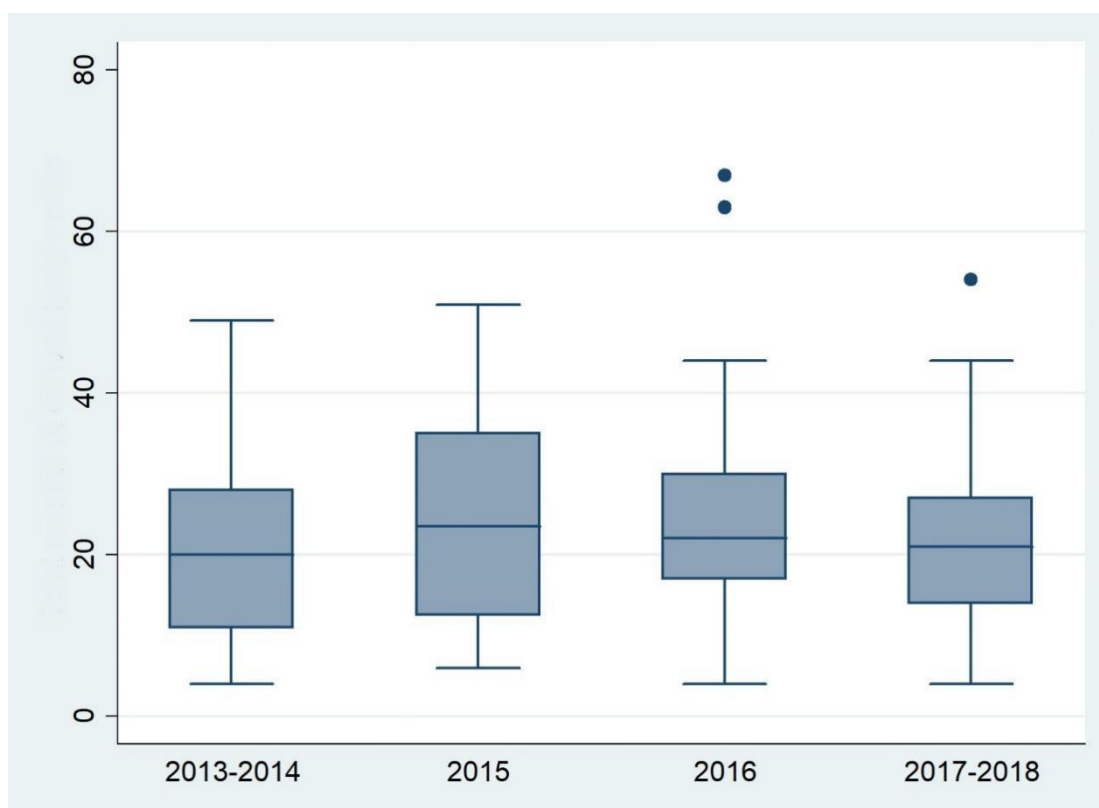


Рис. 3.46 Хронологія середньої кількості видалених лімфатичних вузлів

Середні кількості видалених лімфатичних вузлів по групах згідно класифікації JGCA наведено у табл. 3.26.

Таблиця 3.26

**Середня кількість видалених регіонарних лімфатичних вузлів у групах
згідно JGCA у хворих 1 групи**

Групи лімфатичних вузлів	Кількість видалених лімфатичних вузлів
Група №1	1,58 ± 1,34 (від 0 до 10)
Група №2	2,43 ± 1,65 (від 0 до 7)
Група №3	3,69 ± 2,64 (від 1 до 21)
Група №4sa	1,35 ± 1,6 (від 0 до 8)
Група №4sb	2,34 ± 2,04 (від 0 до 14)
Група №4d	3,26 ± 2,5 (від 0 до 21)
Група №5	0,93 ± 0,63 (від 0 до 4)
Група №6	3,36 ± 1,83 (від 0 до 10)
Група №7	3,13 ± 2,39 (від 0 до 11)
Група №8a	1,01 ± 1,2 (від 0 до 7)
Група №9	0,96 ± 1,23 (від 0 до 6)
Група №10	0,1 ± 0,54 (від 0 до 4)
Група №11p	0,62 ± 0,98 (від 0 до 5)
Група №11d	0,57 ± 0,92 (від 0 до 4)
Група №12a	0,48 ± 0,81 (від 0 до 4)

Як видно з табл. 3.26 лімфодисекція проведена в ході хірургічного лікування хворих 1 групи була повною у всіх групах лімфовузлів згідно JGCA, з кількістю видалених лімфатичних вузлів адекватною до об'єму проведеної лімфодисекції.

Середня кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів у хворих 1 групи склала $2,65 \pm 4,47$ (від 0 до 26) лімфатичних вузли.

Розподіл 115 (50,88 %) хворих 1 групи з лімфогенними метастазами (pN+) згідно індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів подано у табл. 3.27.

Таблиця 3.27

Індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів у 115 хворих 1 групи

Індекс	Кількість хворих абс. (відн. %)
менше 0,1	41 (35,65 %)
0,11 – 0,2	28 (24,35 %)
0,21 та більше	46 (40 %)
Всього	115 (100 %)

Середнє значення індексу ураження лімфатичних вузлів склало $0,12 \pm 0,18$ (від 0 до 1).

Метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів статистично вірогідно та прямопропорційно залежало від глибини інвазії первинної пухлини в стінці шлунка ($\chi^2 = 45,35$; $p = 0,000$) (табл. 3.28).

Таблиця 3.28

Залежність ризику ураження регіонарних лімфатичних вузлів від глибини інвазії пухлини в шлунку у 226 хворих 1 групи

pT (TNM 7)	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	pN0	pN+	
pTis	2 (100 %)	0 (0 %)	2 (100 %)
pT1	17 (94,44 %)	1 (5,56 %)	18 (100 %)
pT2	30 (73,17 %)	11 (26,83 %)	41 (100 %)
pT3	14 (60,87 %)	9 (39,13 %)	23 (100 %)
pT4a	41 (33,88 %)	80 (66,12 %)	121 (100 %)
pT4b	7 (33,33 %)	14 (66,67 %)	21 (100 %)
Всього	111 (49,12 %)	115 (50,88 %)	226 (100 %)

Не виявлено вірогідної залежності ($\chi^2=1,095$; $p=0,89$) ураження перигастральних регіонарних ЛВ (I етап регіонарного лімфогенного ураження – групи №1-6) та перивазальних ЛВ (II етап регіонарного лімфогенного ураження – групи №7-12) від глибини інвазії первинної пухлини в стінці шлунка (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

**Залежність ризику ураження перигастральних та перивазальних
регіонарних лімфатичних вузлів від глибини інвазії пухлини в шлунку у 226
хворих 1 групи**

pT (TNM 7)	Статус pN+, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	метастази тільки у перигастральних ЛВ	метастази також у перивазальних ЛВ	
pT1	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)
pT2	8 (72,73 %)	3 (27,27 %)	11 (100 %)
pT3	7 (77,78 %)	2 (22,22 %)	9 (100 %)
pT4a	66 (82,5 %)	14 (17,5 %)	80 (100 %)
pT4b	11 (78,57 %)	3 (21,43 %)	14 (100 %)
Всього	93 (80,87 %)	22 (19,13 %)	115 (100 %)

Як видно з табл. 3.29 при збільшенні глибини інвазії первинної пухлини частота ураження перивазальних лімфатичних вузлів не збільшувалася.

Частота метастатичного ураження регіонарних ЛВ не відрізнялась у пацієнтів з різними морфологічними типами РШ згідно класифікації Lauren ($\chi^2 = 2,382$; $p = 0,304$) (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

**Залежність ризику ураження регіонарних лімфатичних вузлів від типу РШ
відповідно до класифікації Lauren у хворих 1 групи**

Тип РШ згідно з Lauren	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	pN0	pN+	
Дифузний тип	50 (44,64 %)	62 (55,36 %)	112 (100 %)
Кишковий тип	55 (54,46 %)	46 (45,54 %)	101 (100 %)
Змішаний тип	4 (40 %)	6 (60 %)	10 (100 %)
Всього	109 (48,88 %)	114 (51,12 %)	223 (100 %)

Не знайдено статистично вірогідного ($\chi^2 = 7,77$; $p = 0,1$) зв'язку ураження регіонарних ЛВ та гістологічної структури РШ, хоча при

низькодиференційованих та дискогезивних карциномах ураження регіонарних ЛВ спостерігалось дещо частіше (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

**Залежність ризику ураження регіонарних лімфатичних вузлів від
гістологічної структури РШ у хворих 1 групи**

Гістологічний варіант	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	pN0	pN+	
Аденокарцинома G1	17 (73,91 %)	6 (26,09 %)	23 (100 %)
Аденокарцинома G2	28 (50 %)	28 (50 %)	56 (100 %)
Аденокарцинома G3	19 (42,22 %)	26 (57,78 %)	45 (100 %)
Дискогезивна карцинома	34 (44,16 %)	43 (55,84 %)	77 (100 %)
Дискогезивна персневидно-клітинна карцинома	12 (54,55 %)	10 (45,45 %)	22 (100 %)
Всього	110 (49,33 %)	113 (50,67 %)	223 (100 %)

Відзначено вірогідну кореляцію ураження регіонарних ЛВ з макроскопічною формою РШ згідно класифікації Borrmann ($\chi^2=9,17$; $p=0,027$) з найменшим рівнем ураження ЛВ при РШ екзофітного типу (Borrmann I), та найчастішим ураженням ЛВ – при блюдцеподібному та дифузно-інфільтративному типах (Borrmann II та IV) (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

**Залежність ризику ураження регіонарних лімфатичних вузлів від
макроскопічної форми РШ за Borrmann у хворих 1 групи**

Макроскопічна форма росту	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)		Всього
	pN0	pN+	
Borrmann I	12 (63,16 %)	7 (36,84 %)	19 (100 %)
Borrmann II	33 (39,76 %)	50 (60,24 %)	83 (100 %)
Borrmann III	58 (57,43 %)	43 (42,578 %)	101 (100 %)
Borrmann IV	8 (34,78 %)	15 (65,22 %)	23 (100 %)
Всього	111 (49,12 %)	115 (50,88 %)	226 (100 %)

Метастатичне ураження окремих груп ЛВ згідно з JGCA залежало від локалізації в шлунку первинної пухлини (табл. 3.33-3.36, рис. 3.47-3.50).

Таблиця 3.33

Метастатичне ураження груп лімфатичних вузлів (згідно з JGCA) при локалізації первинної пухлини в нижній третині шлунка (L) у 126 хворих 1 групи

Групи ЛВ	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)			Всього
	pN+	pN0	ЛВ не видалено	
Група №1	1 (0,79 %) (1 %)*	99 (78,57 %)	26 (20,63 %)	126 (100 %)
Група №3	25 (19,84 %)	101 (80,16 %)	0 (0 %)	126 (100 %)
Група №4sb	10 (7,94 %)	116 (92,06 %)	0 (0 %)	126 (100 %)
Група №4d	22 (17,46 %)	104 (82,54 %)	0 (0 %)	126 (100 %)
Група №5	11 (8,73 %) (8,94 %)*	112 (88,89 %)	3 (2,38 %)	126 (100 %)
Група №6	30 (23,81 %) (24,59 %)*	92 (73,02 %)	4 (3,17 %)	126 (100 %)
Група №7	15 (11,9 %) (15,96 %)*	79 (62,7 %)	32 (25,4 %)	126 (100 %)
Група №8a	3 (2,38 %) (5,77 %)*	49 (38,89 %)	74 (58,73 %)	126 (100 %)
Група №9	1 (0,79 %) (1,89 %)*	52 (41,27 %)	73 (57,94 %)	126 (100 %)
Група №11p	2 (1,59 %) (5 %)*	38 (30,16 %)	86 (68,25 %)	126 (100 %)
Група №12a	1 (0,79 %) (3,33 %)*	29 (23,02 %)	96 (76,19 %)	126 (100 %)

* відсоток ураження групи лімфатичних вузлів в перерахунку на кількість хворих з проведеною лімфодисекцією цієї групи

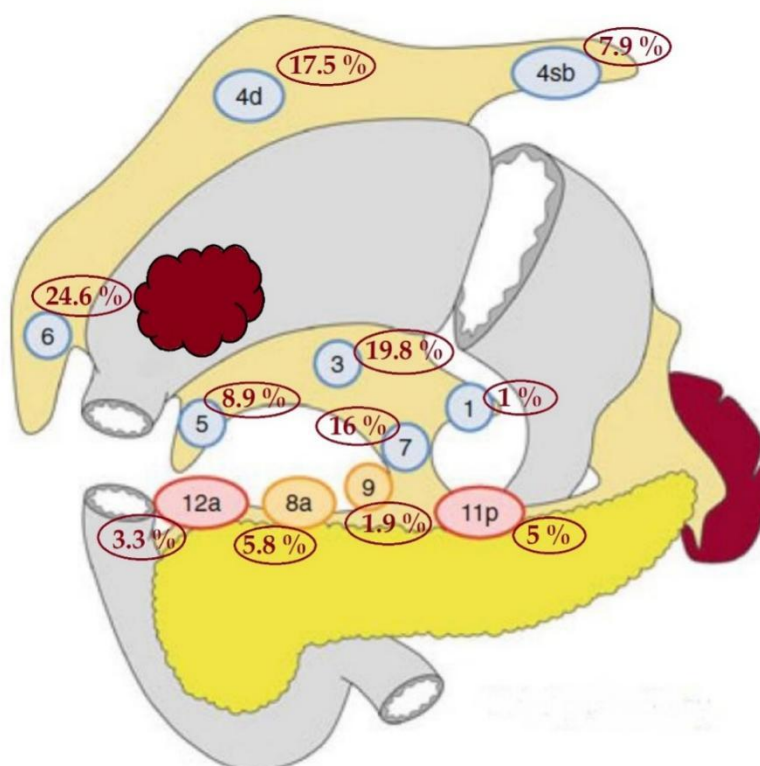


Рис. 3.47 Рівень метастатичного ураження груп лімфатичних вузлів (JGCA) при локалізації первинної пухлини в нижній третині шлунка (L) у хворих 1 групи

Таблиця 3.34

Метастатичне ураження груп лімфатичних вузлів (згідно з JGCA) при локалізації пухлини в нижній з поширенням на середню третини шлунка (ML) у 33 хворих 1 групи

Групи ЛВ	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)			Всього
	pN+	pN0	ЛВ не видалено	
Група №1	5 (15,15 %) (18,52 %)*	22 (66,67 %)	6 (18,18 %)	33 (100 %)
Група №2	1 (5,56 %)	17 (94,44 %)	0 (0 %)	18 (100 %)
Група №3	14 (42,42 %)	19 (57,58 %)	0 (0 %)	33 (100 %)
Група №4sa	0 (0 %)	18 (100 %)	0 (0 %)	18 (100 %)
Група №4sb	4 (12,12 %)	29 (87,88 %)	0 (0 %)	33 (100 %)
Група №4d	13 (39,39 %)	20 (60,61 %)	0 (0 %)	33 (100 %)
Група №5	6 (18,18 %)	27 (81,82 %)	0 (0 %)	33 (100 %)
Група №6	9 (27,27 %) (29,03 %)*	22 (66,67 %)	2 (6,06 %)	33 (100 %)

Продовження таблиці 3.34				
Групи ЛВ	pN+	pN0	ЛВ не видалено	Всього
Група №7	13 (39,39 %) (44,83 %)*	16 (48,48 %)	4 (12,12 %)	33 (100 %)
Група №8a	5 (15,15 %) (26,32 %)*	14 (42,42 %)	14 (42,42 %)	33 (100 %)
Група №9	5 (15,15 %) (26,32 %)*	14 (42,42 %)	14 (42,42 %)	33 (100 %)
Група №10	0 (0 %)	1 (5,56 %)	17 (94,44 %)	18 (100 %)
Група №11p	3 (9,09 %) (18,75 %)*	13 (39,39 %)	17 (51,52 %)	33 (100 %)
Група №11d	1 (5,56 %) (16,67 %)*	5 (27,78 %)	12 (66,67 %)	18 (100 %)
Група №12a	0 (0 %)	16 (48,48 %)	17 (51,52 %)	33 (100 %)

* відсоток ураження групи лімфатичних вузлів в перерахунку на кількість хворих з проведеною лімфодисекцією цієї групи

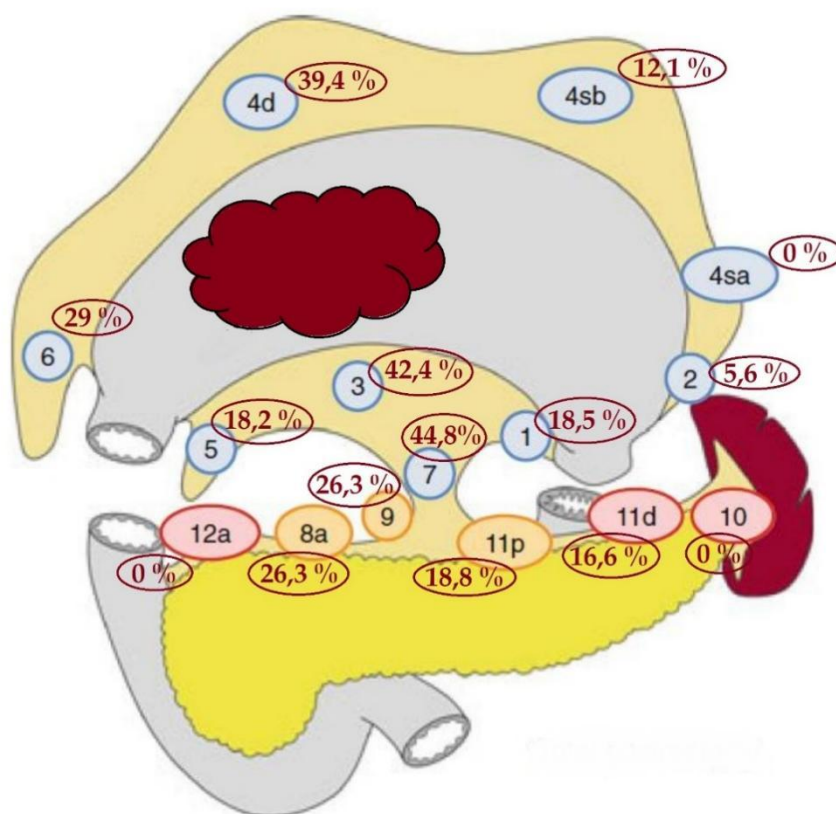


Рис. 3.48 Рівень метастатичного ураження груп лімфатичних вузлів (JGCA) при локалізації первинної пухлини в нижній з поширенням на середню третину шлунка (ML) у хворих 1 групи

Таблиця 3.35

Метастатичне ураження груп лімфатичних вузлів (згідно з JGCA) при локалізації первинної пухлини в середній третині шлунка (М) у 30 хворих 1 групи

Групи ЛВ	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)			Всього
	pN+	pN0	ЛВ не видалено	
Група №1	1 (3,33 %) (3,45 %)*	28 (93,33 %)	1 (3,33 %)	30(100 %)
Група №2	1 (3,33 %) (3,45 %)*	28 (93,33 %)	1 (3,33 %)	30 (100 %)
Група №3	8 (26,67 %)	22 (73,33 %)	0 (0 %)	30 (100 %)
Група №4sa	0 (0 %)	28 (93,33 %)	2 (6,67 %)	30 (100 %)
Група №4sb	3 (10 %)	27 (90 %)	0 (0 %)	30 (100 %)
Група №4d	1 (3,33 %)	29 (96,67 %)	0 (0 %)	30 (100 %)
Група №5	0 (0 %)	30 (100 %)	0 (0 %)	30 (100 %)
Група №6	0 (0 %)	29 (96,67 %)	1 (3,33 %)	30 (100 %)
Група №7	3 (10 %) (10,71 %)*	25 (83,33 %)	2 (6,67 %)	30 (100 %)
Група №8a	1 (3,33 %) (5 %)*	19 (63,34 %)	10 (33,33 %)	30 (100 %)
Група №9	1 (3,33 %) (4,35 %)*	22 (73,34 %)	7 (23,33 %)	30 (100 %)
Група №10	0 (0 %)	0 (0 %)	30 (100 %)	30 (100 %)
Група №11p	1 (3,33 %) (5 %)*	19 (63,34 %)	10 (33,33 %)	30 (100 %)
Група №11d	0 (0 %)	14 (46,67 %)	16 (53,33 %)	30 (100 %)
Група №12a	0 (0 %)	15 (50 %)	15 (50 %)	30 (100 %)

* відсоток ураження групи лімфатичних вузлів в перерахунку на кількість хворих з проведеною лімфодисекцією цієї групи

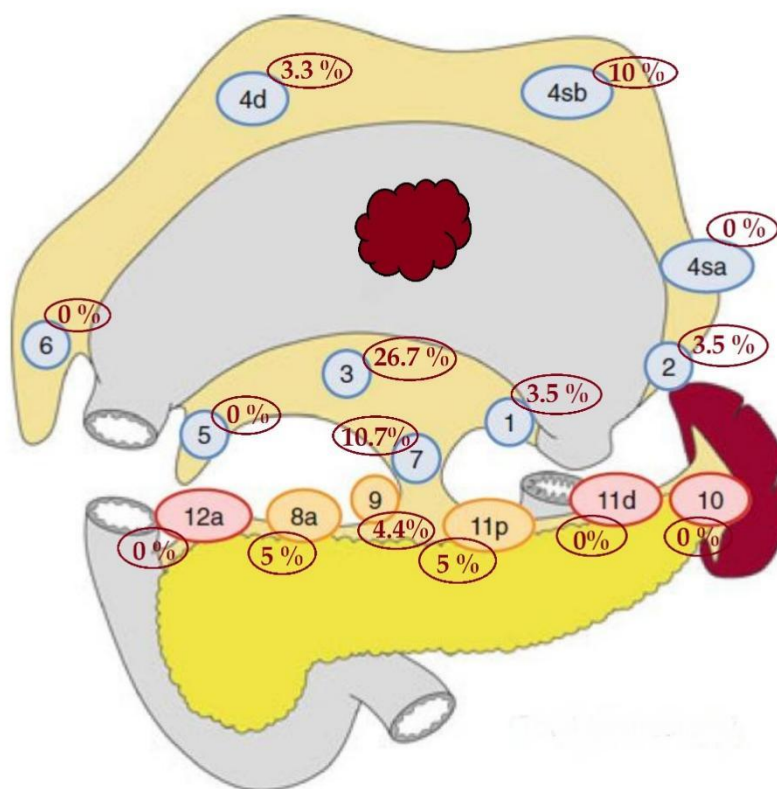


Рис. 3.49 Рівень метастатичного ураження груп лімфатичних вузлів (JGCA) при локалізації первинної пухлини в середній третині шлунка (М) у хворих 1 групи

Таблиця 3.36

Метастатичне ураження груп лімфатичних вузлів (згідно з JGCA) при локалізації пухлини у верхній та верхній з поширенням на середню третину шлунка (U + UM) у 20 хворих 1 групи

Групи ЛВ	Статус pN, кількість хворих абс. (відн. %)			Всього
	pN+	pN0	ЛВ не видалено	
Група №1	3 (15 %)	17 (85 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №2	3 (15 %)	17 (85 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №3	7 (35 %)	13 (65 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №4sa	2 (10 %)	18 (90 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №4sb	5 (25 %)	15 (75 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №4d	3 (15 %)	17 (85 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №5	0 (0 %)	20 (100 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
Група №6	3 (15 %)	17 (85 %)	0 (0 %)	20 (100 %)

Продовження таблиці 3.36				
Групи ЛВ	pN+	pN0	ЛВ не видалено	Всього
Група №7	8 (40 %) (42,11 %)*	11 (55 %)	1 (5 %)	20 (100 %)
Група №8a	0 (0 %)	8 (40 %)	12 (60 %)	20 (100 %)
Група №9	2 (10 %) (22,22 %)*	7 (35 %)	11 (55 %)	20 (100 %)
Група №10	1 (5 %)	0 (0 %)	19 (95 %)	20 (100 %)
Група №11p	0 (0 %)	8 (40 %)	12 (60 %)	20 (100 %)
Група №11d	2 (10 %) (28,57 %)*	5 (25 %)	13 (65 %)	20 (100 %)
Група №12a	0 (0 %)	8 (40 %)	12 (60 %)	20 (100 %)

* відсоток ураження групи лімфатичних вузлів в перерахунку на кількість хворих з проведеною лімфодисекцією цієї групи

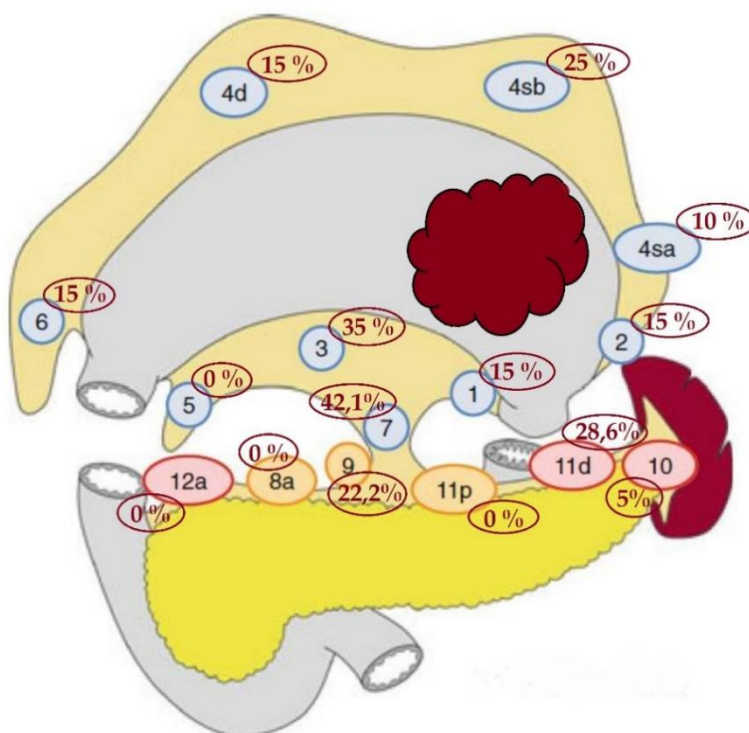


Рис. 3.50 Рівень метастатичного ураження груп лімфатичних вузлів (JGCA) при локалізації первинної пухлини в верхній та верхній з поширенням на середню третину шлунка (U + UM) у хворих 1 групи

Констатовано статистично вірогідну різницю ($\chi^2=110,75$; $p=0,0001$) у кількості видалених ЛВ при проведенні лімфодисекцій різного об'єму у хворих 1 групи (табл. 3.37, рис. 3.51).

Таблиця 3.37

**Кількість видалених лімфатичних вузлів під час хірургічного лікування
хворих 1 групи в залежності від об'єму лімфодисекції**

Об'єм лімфо- дисекції	Кількість хворих, n	Медіана	Середнє значення	Мін- макс	Нижній квартель	Верхній квартель	Стандартне квадратичне відхилення
D0	46	10	11,39	4 - 35	7	14	6,38
D1	65	18	19,29	7 - 41	13	23	7,83
D1+	54	24,5	26,63	10-67	20	32	9,9
D2	61	30	32,26	18-63	26	39	9,63

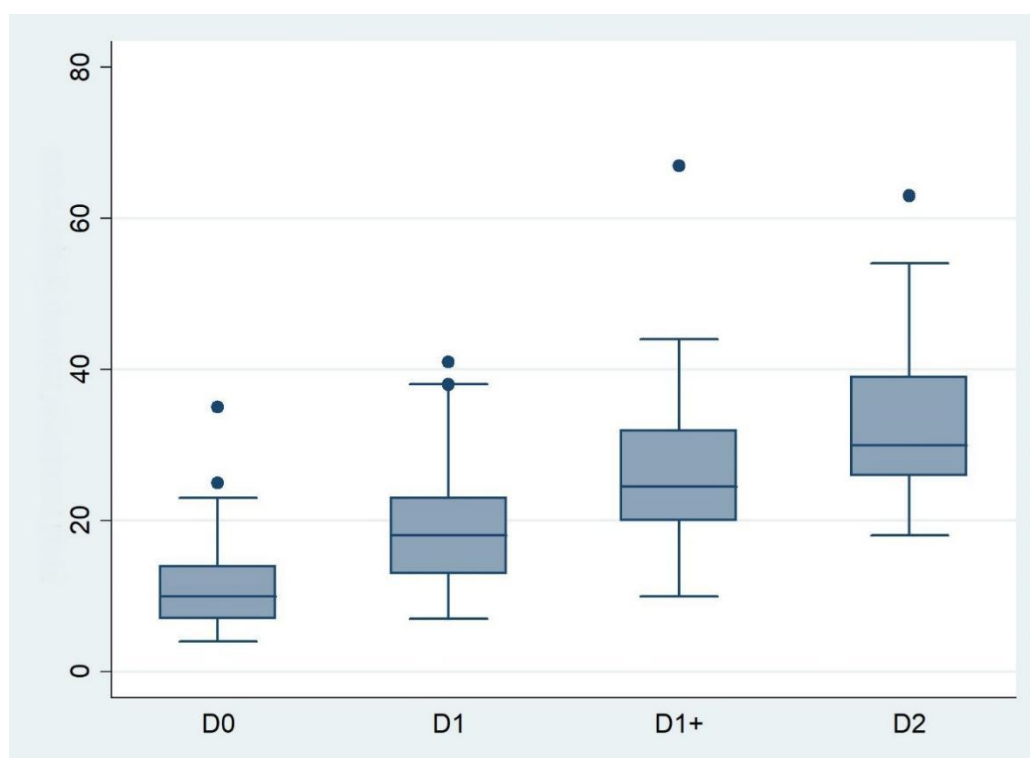


Рис. 3.51 Кількість видалених лімфатичних вузлів у хворих 1 групи в залежності від об'єму лімфодисекції

Констатовано також статистично вірогідну різницю медіан кількості видалених ЛВ при проведенні лімфодисекції D0, 1 проти D1+, 2: 14 (від 4 до 41) проти 28 (від 10 до 67) лімфатичних вузлів, відповідно ($p < 0.001$) (рис. 3.52).

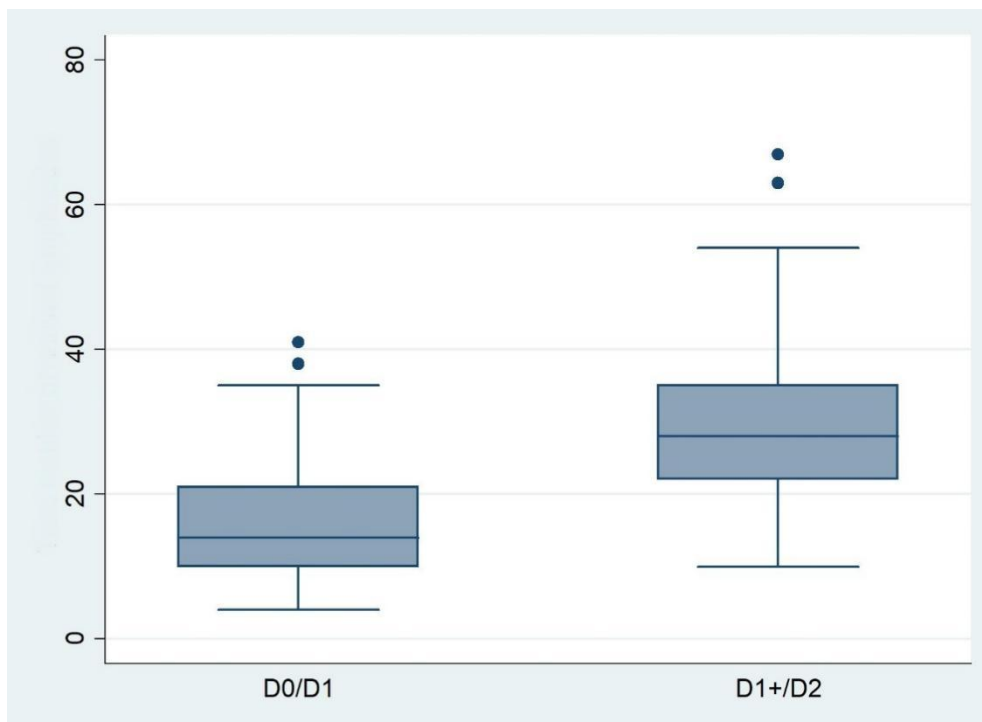


Рис. 3.52 Кількість видалених лімфатичних вузлів у хворих 1 групи в залежності від об'єму лімфодисекції: D0,1 проти D1+,2

Проведення хірургічних втручань з виконанням D1+,2 лімфодисекцій вірогідно асоціювалися із більшою тривалістю операції, збільшенням ризику лімфореї та здовженим терміном дренування черевної порожнини в післяопераційному періоді, більшим рівнем загальних та хірургічних післяопераційних ускладнень порівняно із D0,1 втручаннями. Проте, не впливали на тривалість післяопераційного перебування в стаціонарі та рівень післяопераційної летальності (табл. 3.38).

Таблиця 3.38

Клінічна характеристика безпосередніх результатів застосування втручань з D0,1 та D1+,2 лімфодисекціями у хворих 1 групи

Середня тривалість операції, хв	D0,1	216,23 ± 35,31 (145 - 340)	$\chi^2 = 16,82$ p = 0,0001
	D1+,2	240,91 ± 46,74 (140 - 390)	
Лімфорея післяопераційному періоді, %	D0,1	1,82	$\chi^2 = 24,47$ p < 0,0001
	D1+,2	21,55	
Термін дренування черевної порожнини, днів	D0,1	5,77 ± 1,6 (3 - 11)	$\chi^2 = 11,69$ p = 0,0006
	D1+,2	7,35 ± 3,39 (3 - 21)	
Середнє післяопераційне перебування в стаціонарі, днів	D0,1	13,99 ± 3,63 (9 - 38)	$\chi^2 = 1,49$ p = 0,22
	D1+,2	13,54 ± 3,37 (7 - 32)	
Рівень загальних післяопераційних ускладнень, %	D0,1	13,64	$\chi^2 = 8,36$ p = 0,004
	D1+,2	29,31	
Рівень хірургічних післяопераційних ускладнень, %	D0,1	13,64	$\chi^2 = 6,81$ p = 0,009
	D1+,2	27,59	
Рівень післяопераційної летальності, %	D0,1	2,73	$\chi^2 = 1,18$ p = 0,28
	D1+,2	0,86	

У віддаленому періоді загальний рівень прогресування захворювання не відрізнявся в підгрупах хворих з D0,1 та D1+,2 лімфодисекціями – 40 % та 38,79 %, відповідно ($\chi^2 = 0,03$; p=0,85). Проте, рівень локо-регіонарних рецидивів (в регіонарних групах лімфатичних вузлів) в підгрупі D0,1 був вдвічі вищим ніж у підгрупі D1+,2 – 14,55 % та 7,76 %, відповідно ($\chi^2 = 2,67$; p=0,102).

З метою вивчення потенційного впливу розширеного об'єму лімфодисекції на ризик ППР у хворих на локалізований та місцево-поширений РШ пацієнтів 1 групи було розділено на підгрупи D0,1 та D1+,2. Підгрупи були порівнювані по основних клініко-морфологічних параметрах (табл. 3.39).

Таблиця 3.39

Оцінка порівнюваності хворих підгруп D0,1 та D1+,2 згідно основних клініко-морфологічних параметрів

Фактори	Лімфодисекція D0,1 (n=110)	Лімфодисекція D1+,2 (n=116)	<i>p</i>
Стать			0,91
чоловіки	77 (70 %)	82 (71 %)	
жінки	33 (30 %)	34 (29 %)	
Вік (медіана)	66 (41 – 84)	63 (30 – 80)	0,086
Локалізація пухлини (JGCA)			0,12
U	5 (4,5 %)	5 (4,3 %)	
M	7 (6,4 %)	23 (19,8 %)	
L	69 (62,8 %)	57 (49,2 %)	
UM	5 (4,5 %)	5 (4,3 %)	
ML	14 (12,8 %)	19 (16,4 %)	
UML	5 (4,5 %)	3 (2,6 %)	
LD	2 (1,8 %)	2 (1,7 %)	
мультицентричний	3 (2,7 %)	2 (1,7 %)	
Стадія раку шлунка			0,91
0	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	
IA	9 (8,2 %)	8 (6,9 %)	
IB	16 (14,6 %)	15 (12,9 %)	
IIA	10 (9,1 %)	12 (10,4 %)	
IIB	16 (14,6 %)	26 (22,3 %)	
IIIA	21 (19 %)	20 (17,2 %)	
IIIB	21 (19 %)	17 (14,7 %)	
IIIC	14 (12,8 %)	16 (13,8 %)	
IV	2 (1,8 %)	1 (0,9 %)	
Інвазія пухлиною серозної оболонки шлунка			0,56
ні	43 (39,1 %)	41 (35,4 %)	
так	67 (60,9 %)	75 (64,6 %)	

Продовження таблиці 3.39			
Фактори	Лімфодисекція D0,1 (n=110)	Лімфодисекція D1+,2 (n=116)	p
Гістологічна структура			0,48
G1	13 (11,8 %)	10 (8,6 %)	
G2	30 (27,3 %)	26 (22,4 %)	
G3	23 (20,9 %)	22 (19 %)	
Дискогезивна карцинома	35 (31,8 %)	42 (36,2 %)	
Дискогезивна персневидно-клітинна карцинома	7 (6,4 %)	15 (12,9 %)	
муциозна	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	
інші	1 (0,9 %)	0	
Морфологічний тип за Лоурен			0,36
дифузний	49 (45,4 %)	63 (54,8 %)	
кишковий	54 (50 %)	47 (40,9 %)	
змішаний	5 (4,6 %)	5 (4,3 %)	

Не виявлено статистично вірогідного зростання рівня ІПР при проведенні розширеного об'єму лімфодисекції (D1+,2) (рис. 3.53). Так, в підгрупі D0,1 ІПР зафіксовано у 23 (20,9 %) хворих, в підгрупі D1+,2 – у 22 (19 %) ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$).

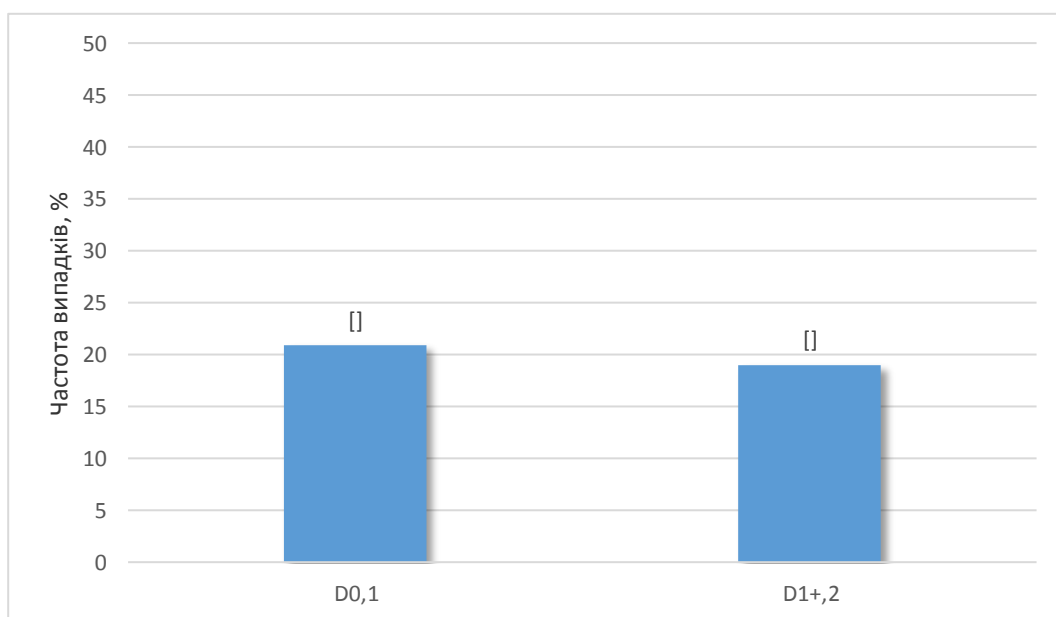


Рис. 3.53 Частота розвитку інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від об'єму лімфодисекції

Виявлено чітку тенденцію до росту загальної виживаності хворих після проведення D1+,2 лімфодисекцій – зростання показника 5-річної виживаності, хоча і статистично невірогідне, проте склало 8,3 % (рис. 3.54, табл. 3.40). Вірогідного впливу проведення D1+,2 лімфодисекцій на БПРВ (а відтак впливу на рівень інтраперитонеальних рецидивів) зафіксовано не було. Більше того, показник БПРВ при проведенні D1+,2 лімфодисекцій навіть перевищував такий при проведенні D0, 1 лімфодисекцій, що свідчить про відсутність впливу розширених об'ємів лімфодисекцій на ризик інтраперитонеального рецидиву (табл. 3.40, рис. 3.55).

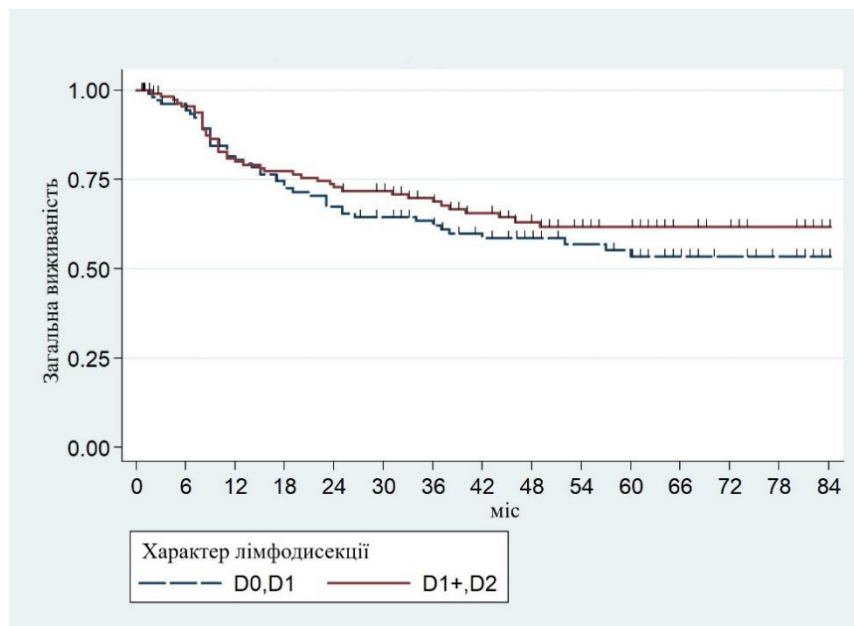


Рис. 3.54 Загальна виживаність хворих 1 групи в залежності від характеру лімфодисекції

Таблиця 3.40

Виживаність хворих 1 групи в залежності від характеру проведеної лімфодисекції

Характер лімфодисекції	Кількість хворих, n	5-річна загальна виживаність, HR (95 % CI)	2-х річна БПРВ, HR (95 % CI)
D0,1	110	53,5 %	77,2 %
D1+,2	116	61,8 % 0,81 (0,53-1,24)	82,8 % 0,36 (0,5-3,68)
<i>p</i>		0,32	0,6

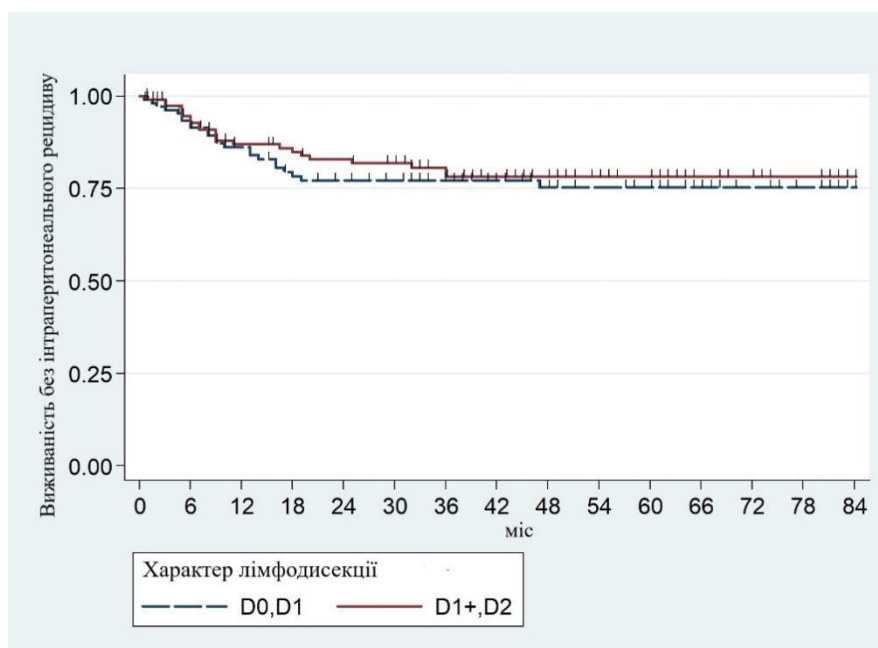


Рис. 3.55 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від характеру лімфодисекції

Вірогідного впливу розширеного характеру лімфодисекції на зростання ризику ППР не знайдено також після стратифікації хворих згідно морфологічних типів за Лоурен та ураження регіонарних лімфовузлів (табл. 3.41).

Таблиця 3.41

Ризик інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Підгрупа хворих	кількість хворих, n	Лімфодисекція		p
		D0,1	D1+,2	
Кишковий тип за Лоурен (загальна підгрупа)	101	3 (5,6 %)	3 (6,4 %)	0,86
Кишковий тип за Лоурен (pN0)	55	2 (6,5 %)	1 (4,2 %)	0,71
Кишковий тип за Лоурен (pN+)	46	1 (4,4 %)	2 (8,7 %)	0,55
Дифузний/змішаний тип за Лоурен (загальна підгрупа)	122	19 (35,2 %)	19 (27,9 %)	0,39
Дифузний/змішаний тип за Лоурен (pN0)	54	5 (25 %)	7 (20,6 %)	0,71
Дифузний/змішаний тип за Лоурен (pN+)	68	14 (41,2 %)	12 (35,3 %)	0,62

Беручи до уваги продемонстрований вище статистично вірогідний вплив індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів на ризик інтраперитонеального рецидиву (HR 2.23), проведено вивчення впливу розширеного характеру лімфодисекції на ризик ІПР в групах хворих стратифікованих згідно індексу лімфогенного ураження. Підтверджено відсутність зростання рівнів ІПР при проведенні D1+, 2 лімфодисекції проти D0, 1 лімфодисекції як в підгрупі з низьким рівнем індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($\leq 0,2$), так і у небезпечній щодо ІПР підгрупі з високим індексом лімфогенного ураження ($> 0,2$) (табл. 3.42, рис. 3.56, 3.57).

Таблиця 3.42

Ризик інтраперитонеального рецидиву в залежності від характеру проведеної лімфодисекції та індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів

Індекс ураження регіонарних лімфовузлів	Характер лімфодисекції	Кількість хворих, n	Рівень інтраперитонеального рецидиву, % <i>p</i>		2-річна БІПРВ, % <i>p</i>	
$\leq 0,2$	D0,1	30	16,7	$p=0,64$	84	$p=0,65$
	D1+,2	39	12,8		89,2	
$> 0,2$	D0,1	28	39,3	$p=0,81$	53,4	$p=0,8$
	D1+,2	18	50		45,8	

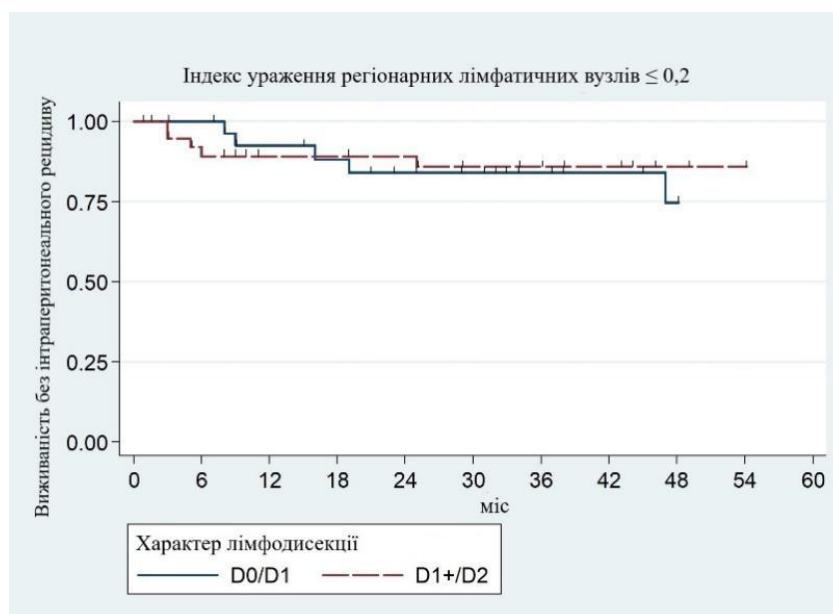


Рис. 3.56 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи з індексом лімфогенного ураження $\leq 0,2$ в залежності від характеру лімфодисекції

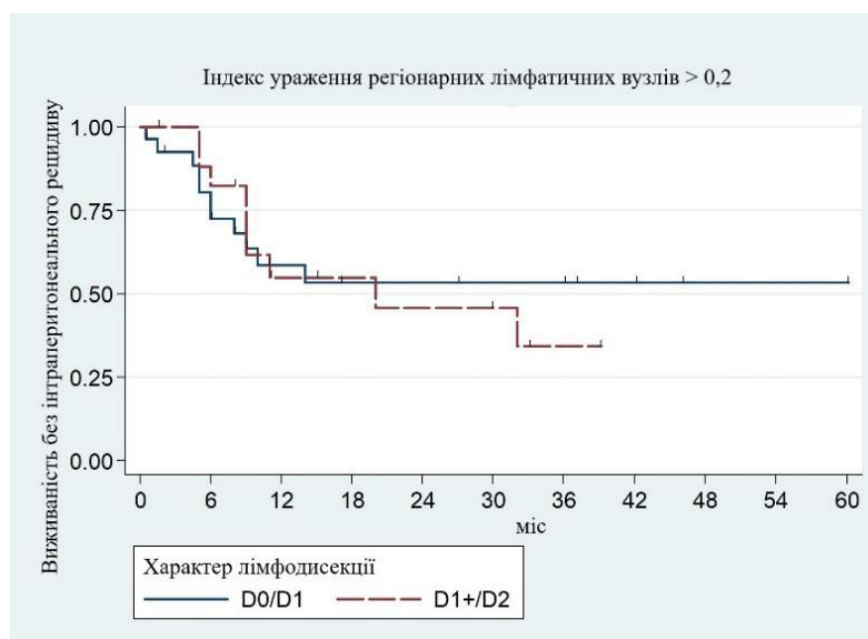


Рис. 3.57 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи з індексом лімфогенного ураження $> 0,2$ в залежності від характеру лімфодисекції

З іншого боку, виявлено статистично вірогідний ріст виживаності при проведенні D1+/2 лімфодисекцій у хворих на дифузний+змішаний тип РШ у

загальній підгрупі, та втрату ефективності такого розширеного об'єму лімфодисекцій при інвазії серозної оболонки шлунка (табл. 3.43, рис. 3.58, 3.59). Втрату ефективності розширених об'ємів лімфодисекції при високотропних до інтраперитонеального рецидиву морфологічних формах РШ (дифузний та змішаний тип за Лоурен) можна пояснити стрімким збільшенням рівнів інтраперитонеальних рецидивів з моменту інвазії пухлиною серозної оболонки шлунка, що було продемонстровано в попередніх розділах рукопису.

Таблиця 3.43

Вживаність хворих на дифузний та змішаний тип РШ в залежності від характеру проведеної лімфодисекції та факту наявності інвазії серозної оболонки шлунка

	Характер лімфодисекції	Кількість хворих, n	5-річна виживаність, % p		Медіана виживаності, міс p	
Загальна підгрупа	D0,1	54	37,3	$p=0,048$	34	
	D1+,2	68	56,5		не досягнута	
Підгрупа з інвазією серозної оболонки	D0,1	42	30,4	$p=0,33$	19	$p=0,34$
	D1+,2	47	42,3		38	

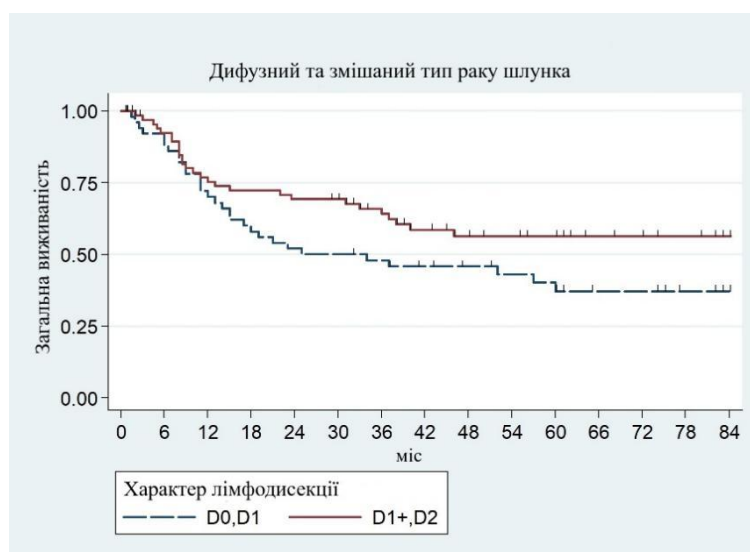


Рис. 3.58 Загальна виживаність хворих 1 групи з дифузним та змішаним типом РШ в залежності від характеру лімфодисекції

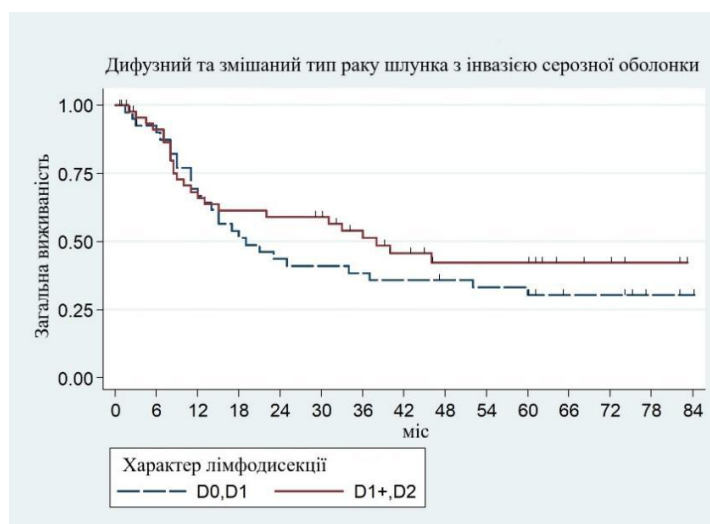


Рис. 3.59 Загальна виживаність хворих 1 групи з дифузним та змішаним типом РШ та інвазією серозної оболонки шлунка в залежності від характеру лімфодисекції

Також, виявлено чітку тенденцію до зниження ефективності D1+/2 лімфодисекції зі збільшенням площі ураження серозної оболонки шлунка пухлиною при дифузному та змішаному типі РШ (табл. 3.44, рис. 3.60, 3.61). Зниження ефективності розширених об'ємів лімфодисекції в даному випадку також пояснюється стрімким збільшенням рівнів інтраперитонеальних рецидивів при збільшенні площі ураження серозної оболонки шлунка, що також було продемонстровано в попередніх розділах рукопису.

Таблиця 3.44

Виживаність хворих на дифузний та змішаний тип РШ в залежності від характеру проведеної лімфодисекції та площі ураження серозної оболонки шлунка

Площа ураження	Характер лімфодисекції	Кількість хворих, n	5-річна виживаність, % <i>p</i>		Медіана виживаності, міс <i>p</i>	
≤5 см ²	D0,1	18	47,2	<i>p</i> =0,29	37	
	D1+,2	20	68,2		не досягнута	
5-10 см ²	D0,1	6	40	<i>p</i> =0,8	60	<i>p</i> =0,8
	D1+,2	12	36,4		40	
>10 см ²	D0,1	18	11,8	<i>p</i> =0,99	12	<i>p</i> =0,99
	D1+,2	15	14,3		10	

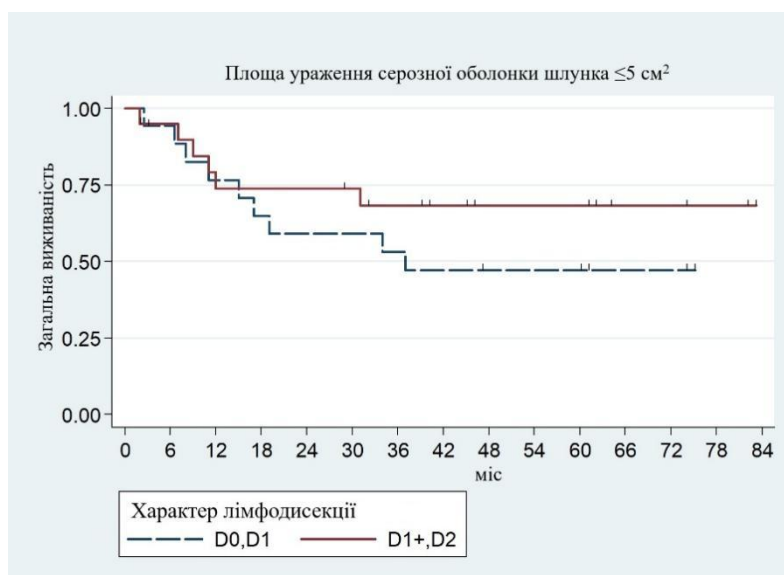


Рис. 3.60 Загальна виживаність хворих 1 групи з дифузним та змішаним типом РШ та площею ураження серозної оболонки $\leq 5 \text{ cm}^2$ в залежності від характеру лімфодисекції

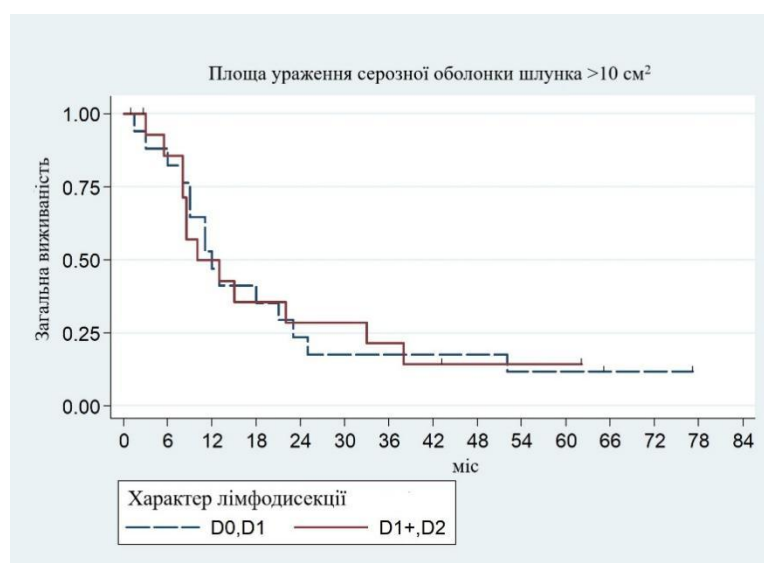


Рис. 3.61 Загальна виживаність хворих 1 групи з дифузним та змішаним типом РШ та площею ураження серозної оболонки $> 10 \text{ cm}^2$ в залежності від характеру лімфодисекції

Окрім того, виявлено чітку тенденцію до зниження ефективності D1+/2 лімфодисекції зі збільшенням стадії РШ. Так, продемонстровано відсутність ефективності розширених об'ємів лімфодисекції в ранніх стадіях (яка є

традиційною та обумовлена обмеженим характером лімфогенного метастазування), ефективність на стадії IIIA (на межі статистичної вірогідності), а також відсутність ефективності на стадіях IIIB-IIIC (табл. 3.45, рис. 3.62, 3.63, 3.64, 3.65). Останній факт, на нашу думку, пояснюється в першу чергу збільшенням рівнів інтраперитонеальних рецидивів в заавансованих стадіях у зв'язку із збільшенням площі ураження серозної оболонки шлунка, а також збільшенням частоти випадків субклінічного дистантного лімфогенного та гематогенного метастазування.

Таблиця 3.45

**Вживаність хворих 1 групи в залежності від характеру проведеної
лімфодисекції та стадії РШ (TNM7)**

Стадія	Характер лімфодисекції	Кількість хворих, п	5-річна вживаність, % <i>p</i>		Медіана вживаності, міс <i>p</i>	
IA, IB	D0,1	25	86,6	<i>p</i> =0,94	не досягнута	
	D1+,2	23	90,9		не досягнута	
IIA, IIB	D0,1	26	79,2	<i>p</i> =0,81	не досягнута	
	D1+,2	38	78,4		не досягнута	
IIIA	D0,1	21	34,6	<i>p</i> =0,08	36	
	D1+,2	20	61,8		не досягнута	
IIIB	D0,1	21	31,9	<i>p</i> =0,41	34	<i>p</i> =0,44
	D1+,2	17	28,2		16,5	
IIIC	D0,1	14	14,3	<i>p</i> =0,62	9	<i>p</i> =0,64
	D1+,2	16	20		11	

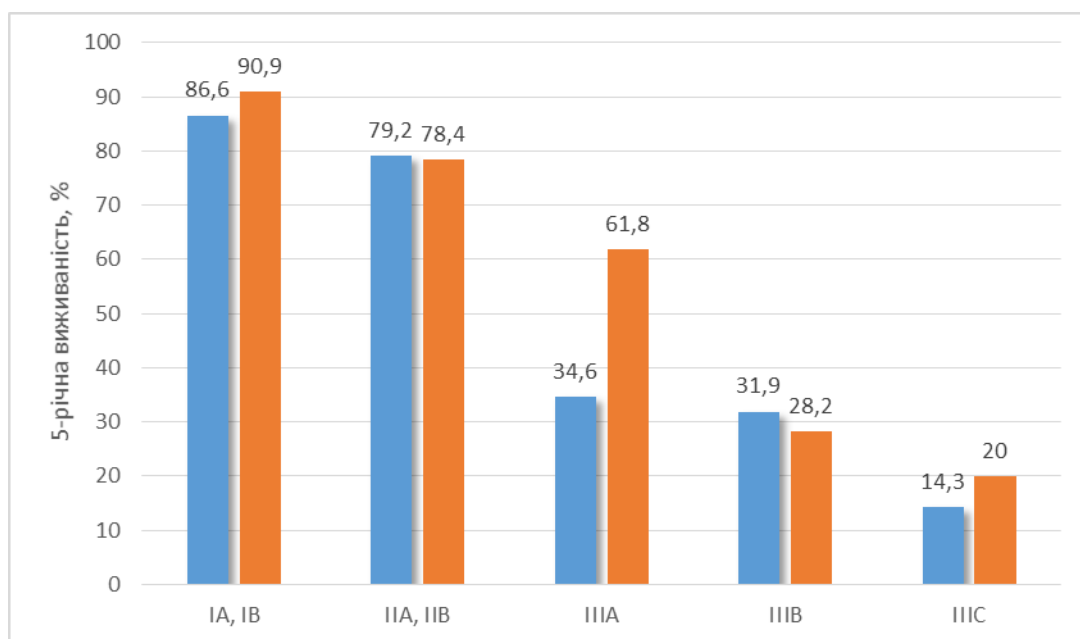


Рис. 3.62 Ефективність проведеної лімфодисекції у хворих 1 групи в залежності від стадії РШ

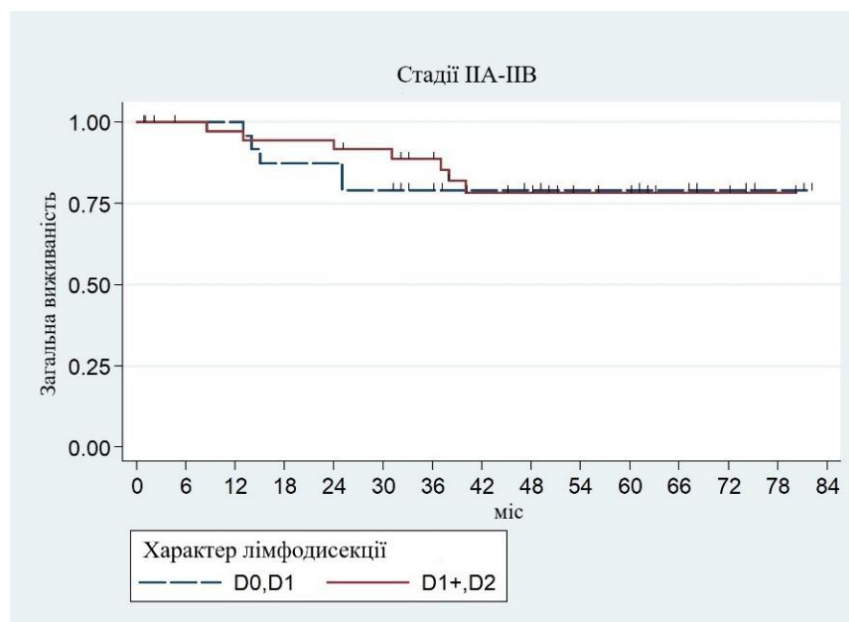


Рис. 3.63 Загальна виживаність хворих 1 групи стадій ІА, ІІВ в залежності від характеру лімфодисекції

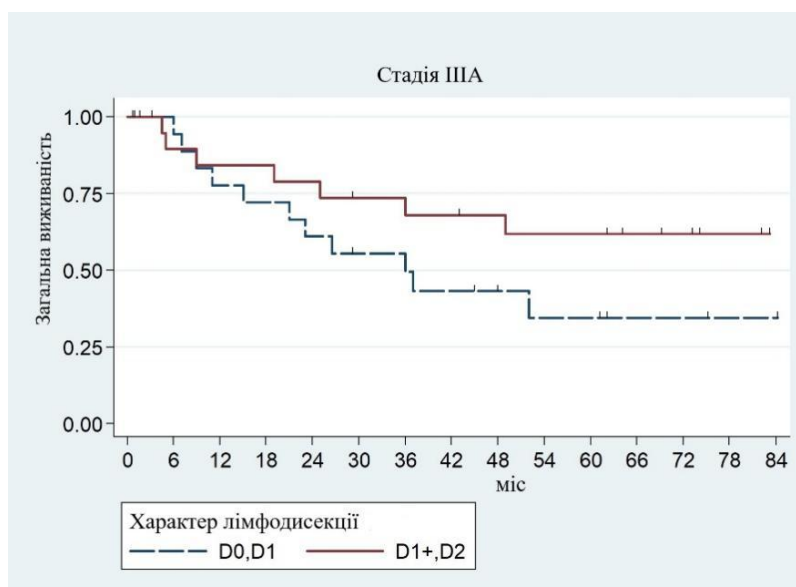


Рис. 3.64 Загальна виживаність хворих 1 групи стадії IIIA в залежності від характеру лімфодисекції

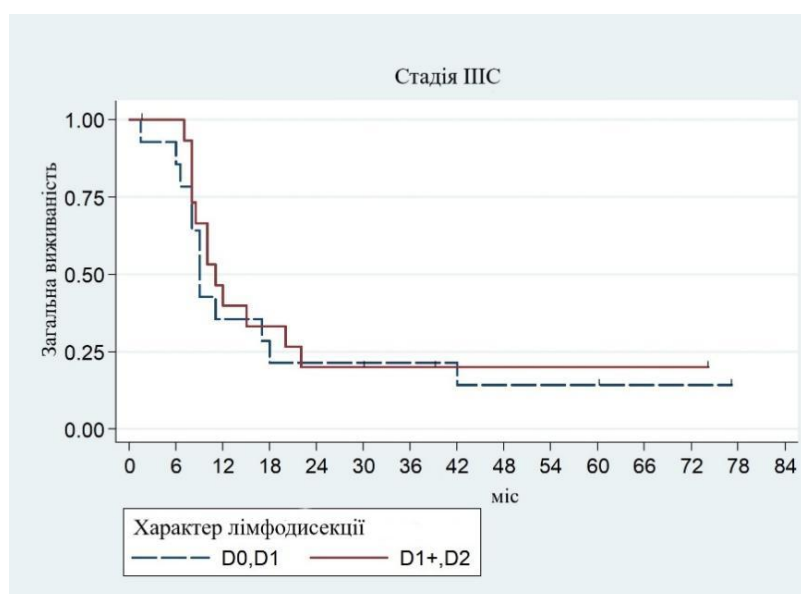


Рис. 3.65 Загальна виживаність хворих 1 групи стадії IIIC в залежності від характеру лімфодисекції

Отже, беручи до уваги результати попередніх розділів рукопису щодо вірогідного впливу на ризик ІПР метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів, в даному підрозділі проведено детальний аналіз потенційного впливу розширених об'ємів лімфодисекції на процеси інтраперитонеального метастазування раку шлунка. Адже при проведенні широкої травматичної дисекції заочеревинних колекторів лімфатичних вузлів в часі проведення D2

лімфодисекції неминуче відбувається пересічення великої кількості відносно крупних лімфатичних магістралей з підвищеним ризиком витоку лімфи у вільну черевну порожнину та як наслідок потенційним ризиком інтраперитонеальної дисемінації вільних злоякісних клітин в рамках I фази ІМК.

Даний аналіз проведено на основі достатньої вибірки хворих в умовах адекватно проведених об'ємів лімфодисекції – середня кількість видалених лімфатичних вузлів склала $22,94 \pm 11,46$. Також, зафіксовано вірогідну різницю медіани кількості видалених лімфовузлів при проведенні різних об'ємів лімфодисекції ($\chi^2=110,75$; $p=0,0001$) в діапазоні від 10 (D0) до 30 (D2) лімфовузлів, що склало основу вірогідності подальшого статистичного аналізу.

Результати нашого дослідження підтвердили традиційну залежність частоти ураження регіонарних лімфатичних вузлів від глибини інвазії первинної пухлини. Проте, такої залежності не зафіксовано окремо для перивазального колектора заочеревинних регіонарних лімфовузлів, що опосередковано може свідчити про зменшення шансів на інтраперитонеальну дисемінацію в ході проведення D2 лімфодисекції у хворих на II-III стадії раку шлунка.

Відзначено відсутність статистично вірогідної різниці ураження регіонарних лімфовузлів при обох морфологічних типах за Лоурен ($\chi^2 = 2,382$; $p = 0,304$), що констатує теоретичні можливості реалізації впливу лімфогенного фактору на процеси ІМК в рамках тропного до імплантаційного метастазування дифузного типу раку шлунка. Окрім того, в нашому дослідженні зафіксовано вірогідне зростання рівня пролонгованих післяопераційних лімфорей до 21,55% в групі розширених лімфодисекцій D1+,2 порівняно із 1,82% в групі D0,1 ($p<0.001$). Це створює теоретичні передумови для ініціації I фази ІМК в ранньому післяопераційному періоді.

Відтак, отримані нами віддалені результати підтверджують ефективність розширеної лімфодисекції продемонстровану клінічними дослідженнями, що свого часу стали основою для стандартизації таких об'ємів лімфодисекції. Так, при проведенні D1+,2 лімфодисекції нами зафіксовано зменшення рівня локо-регіонарних рецидивів вдвічі (з 14,55% до 7,76%), а також продемонстровано чітку тенденцію до росту загальної виживаності хворих – зростання показника 5-

річної виживаності, хоча і статистично невірогідне, проте склало 8,3 %. Вірогідну різницю виживаності очевидно можна очікувати при збільшенні тривалості спостереження чи збільшенні кількості спостережень.

Відповідаючи на основне завдання даного підрозділу рукопису, проведено аналіз в межах порівнюваних стосовно основних клініко-морфологічних параметрів груп хворих, в результаті якого не виявлено вірогідного зростання рівня ІПР при проведенні розширених об'ємів лімфодисекції. Даний показник склав 20,9% при D0,1 та 19% при D1+,2 лімфодисекції ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$). Окрім того не було зафіксовано вірогідного впливу проведення D1+,2 лімфодисекції на показник виживаності без інтраперитонеального рецидиву в загальній групі. Не виявлено такого впливу навіть у такій «небезпечній» щодо імплантаційного метастазування групі як у хворих на дифузний рак шлунка з регіонарними лімфогенними метастазами (pN+). Більше того, навіть в межах підгрупи хворих з високим індексом лімфогенного регіонарного ураження ($> 0,2$), що продемонструвала в попередніх розділах рукопису вірогідно вищий ризик імплантаційного метастазування, не продемонстровано зростання рівня ІПР при виконанні D1+,2 лімфодисекції ($p=0,81$). Таким чином, отримані нами результати дають підстави робити висновок про відсутність ризику інтраперитонеального «розсіювання» злоякісних клітин під час проведення розширених лімфодисекцій тобто відсутність вірогідного впливу D1+,2 лімфодисекції на ініціацію процесів ІМК в I його фазі.

З іншого боку, нами виявлено статистично вірогідний ріст загальної виживаності при проведенні D1+,2 лімфодисекцій у хворих на дифузний+змішаний тип РШ у загальній підгрупі, але водночас зафіксовано втрату ефективності такого об'єму лімфодисекцій при інвазії серозної оболонки шлунка у таких хворих. Також нами зафіксовано відсутність ефективності проведення D1+,2 лімфодисекцій у хворих на ІІВ, ІІС стадії раку шлунка. Втрату ефективності розширених об'ємів лімфодисекції в згаданих когортах пацієнтів можна пояснити стрімким збільшенням рівнів інтраперитонеальних рецидивів. Як було досліджено в попередніх розділах рукопису, факт настання ІПР визначає швидкий фатальний прогноз для пацієнта (нами продемонстровано

вкрай низькі рівні медіани виживаності після діагностики ІПР), що очевидно нівелює позитивний вплив на виживаність D1+,2 лімфодисекції у пацієнтів із великими значеннями площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки. Отже, розширений об'єм лімфодисекцій згідно наших результатів не впливає на процеси ІМК, проте навпаки, ІМК в групах хворих з підвищеним ризиком ІПР нівелює ефективність D1+,2 лімфодисекцій, що має важливе практичне значення в клінічній роботі.

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних публікаціях: 241-244, 246, 252, 271, 273, 275.

РОЗДІЛ 4
ЗНАЧЕННЯ ДЕЯКИХ ФАКТОРІВ ПУХЛИННОГО
МІКРООТОЧЕННЯ, ЗАЛУЧЕНИХ ДО I, II ТА III ФАЗ
ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ
ШЛУНКА (1 ГРУПА ХВОРИХ)

4.1. Визначення місця геномностабільного молекулярного типу раку шлунка (CDH1-мутований/Е-кадгерин аберантний тип) як ключової складової ризику ініціації початкових фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор I-II фаз ІМК).

З метою вивчення потенційного впливу геномностабільного молекулярного типу РШ на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування, у 37 хворих 1 групи проведено ІГХ дослідження експресії Е-кадгерину. Серед них, 19 (51,4 %) хворих склали підгрупу з розвитком метакронного карциноматозу очеревини та 18 (48,6 %) хворих без метакронного карциноматозу у віддаленому періоді спостереження.

Дикий (зі збереженням мембранної чи цитоплазматичної експресії) та аберантний (з повною втратою чи експресією <10 % клітин) тип Е-кадгерину відзначено як при дифузному (рис. 4.1) так і кишковому (рис. 4.2) типах РШ.

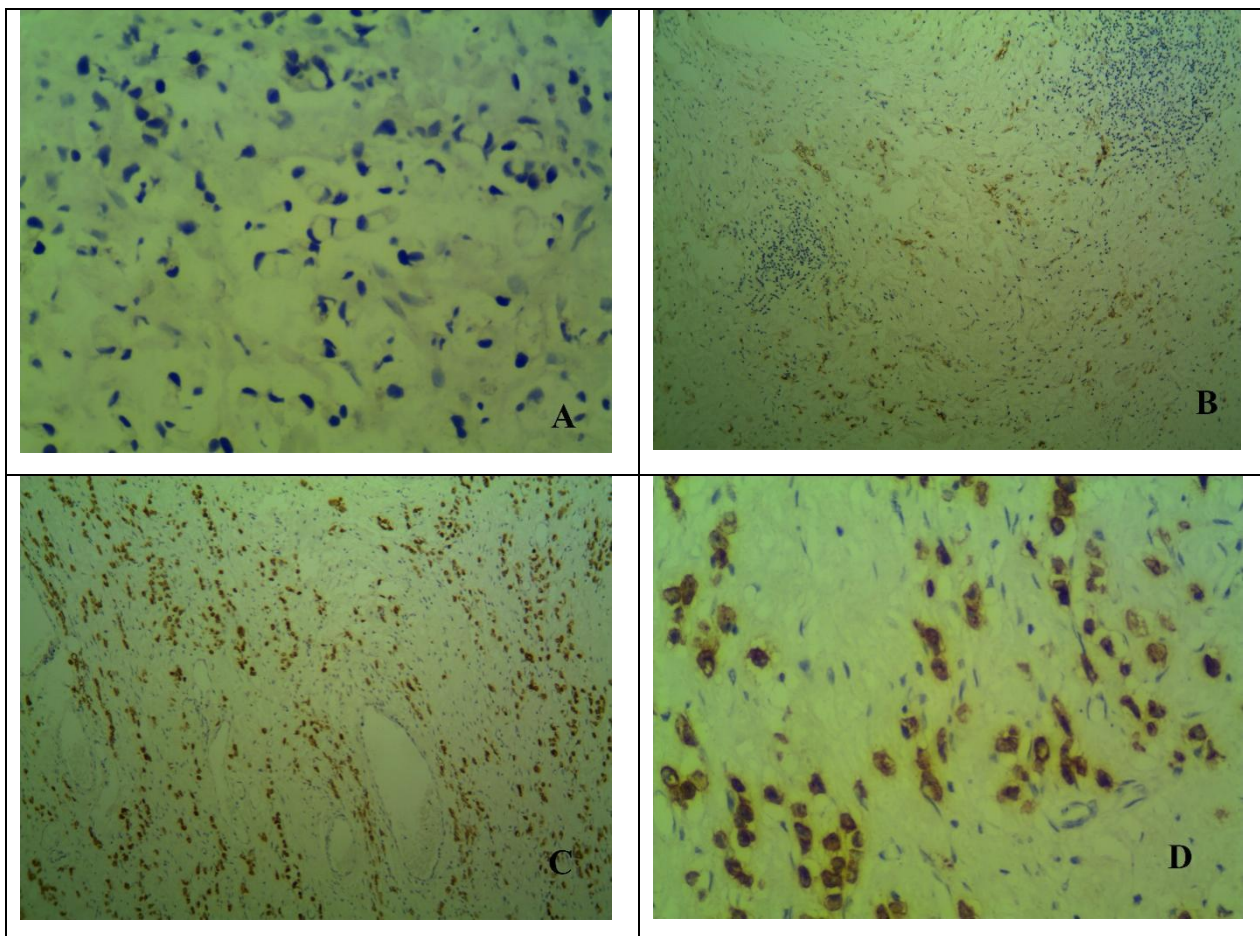


Рис. 4.1 Експресія Е-кадгерину у гістологічних препаратах дифузного типу раку шлунка: **A** (мікрофото 10 х 40) – класичний варіант втрати експресії при персневидно-клітинному РШ, аберантний тип, **B** (10 х 10) – збереження мембранної експресії, дикий тип, **C** (10 х 10) – збереження мембранної та цитоплазматичної експресії, дикий тип, **D** (10 х 20) – збереження мембранної та цитоплазматичної експресії, дикий тип.

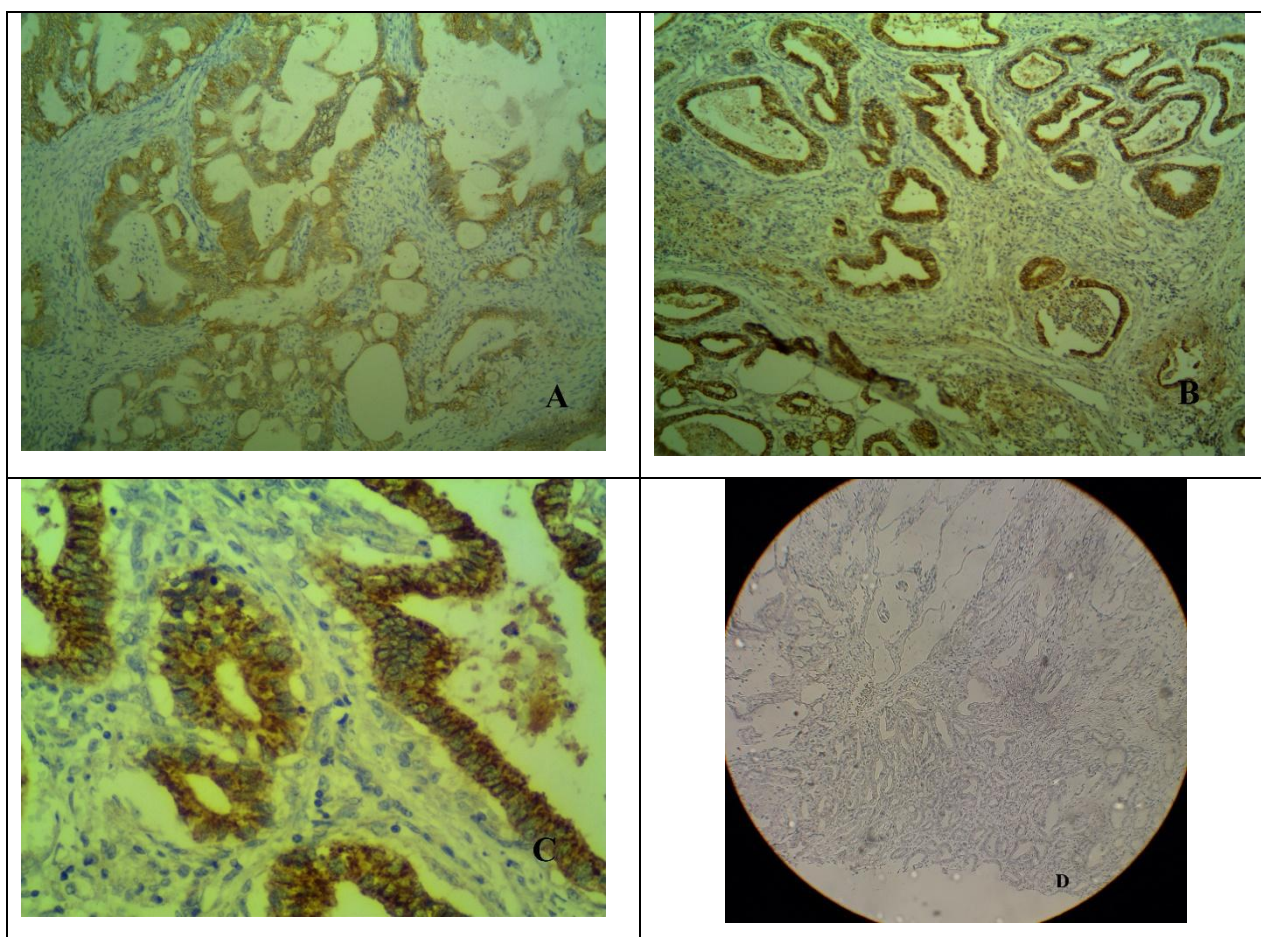


Рис. 4.2 Експресія Е-кадгерину у гістологічних препаратах кишкового типу раку шлунка: **А** (мікрофото 10 х 10) – класичний варіант збереження мембранної експресії, дикий тип, **В** (10 х 10) – класичний варіант збереження мембранної та цитоплазматичної експресії, дикий тип, **С** (10 х 20) – класичний варіант збереження мембранної та цитоплазматичної експресії, дикий тип, **Д** (10 х 10) – втрата експресії, аберантний тип.

Встановлено статистично вірогідну різницю ($p=0,022$, $\chi^2=5,22$) наявності аберантного типу експресії Е-кадгерину (що відповідає геномностабільному молекулярному типу РШ) в підгрупах хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву та без – 68,4 % проти 33,3 %, відповідно. Підгрупи хворих були абсолютно порівнювані по якісному складу щодо статі, кількості хворих з інвазією серозної оболонки та кількості хворих з дифузним типом РШ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Клінічні характеристики та частота геномностабільного молекулярного
типу РШ у 37 хворих 1 групи**

Характеристики		Хворі у віддаленому періоді, кількість хворих абс. (відн. %)	
		з наявністю інтраперитонеального рецидиву	з відсутністю інтраперитонеального рецидиву
Всього		19 (100 %)	18 (100 %)
Чоловіки		8 (42,1 %)	8 (44,4 %)
Жінки		11 (57,9 %)	10 (55,5 %)
pT2		2 (10,5 %)	2 (11,1 %)
pT4a		17 (89,5%)	16 (88,9%)
Дифузний тип РШ		16 (84 %)	15 (83 %)
Кишковий тип РШ		3 (16 %)	3 (17 %)
Аберантний тип Е-кадгерину		13 (68,4 %)	6 (33,3 %)
Дикий тип Е-кадгерину		6 (31,6 %)	12 (66,7 %)
Дифузний тип РШ	Аберантний тип Е-кадгерину	10 (62,5 %)	5 (33,3 %)
	Дикий тип Е- кадгерину	6 (37,5 %)	10 (66,7 %)
Кишковий тип РШ	Аберантний тип Е-кадгерину	3 (100 %)	1 (33,3 %)
	Дикий тип Е- кадгерину	0 (0 %)	2 (66,7 %)

Як видно з табл. 4.1, аберантний тип Е-кадгерину (геномностабільний молекулярний тип РШ) визначено вдвічі частіше (68,4 %) в підгрупі хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву ніж в підгрупі без такого (33,3 %). Це вирізняє даний молекулярний тип в якості провідного фактора в ході ініціації процесів ІМК при раку шлунка. Зокрема при дифузному типі РШ дві третини хворих (62,5 %) з інтраперитонеальним рецидивом характеризувалися геномностабільним типом, тоді як в підгрупі дифузного типу РШ без інтраперитонеального рецидиву геномностабільний тип відзначено лише у 33,3 %

хворих. Це підтверджує ініціюючу роль дефіциту експресії Е-кадгерину в процесах ІМК в рамках дифузного типу РШ.

З іншого боку, важливо зазначити, що всі 3-є хворих на кишковий тип РШ з розвитком інтраперитонеального рецидиву (рідкісний варіант прогресування для кишкового типу РШ) характеризувалися втратою експресії Е-кадгерину. Це визначає даний фактор в якості провідного для реалізації сценарію інтраперитонеального прогресування також і кишкового типу РШ (табл. 4.1). Окрім того, в практичній площині такі результати свідчать, що для діагностики геномностабільного типу РШ недостатньо лише гістологічного визначення дифузного типу РШ (що без сумніву складає найбільший сегмент геномностабільного типу) – необхідним є визначення експресії Е-кадгерину. В підгрупі хворих без інтраперитонеального рецидиву двоє з трьох випадків кишкового типу РШ зберігали експресію Е-кадгерину. Один випадок кишкового типу РШ з втратою експресії Е-кадгерину характеризувався розвитком метакронних екстраперитонеальних метастазів.

Встановлено, що наявність аберантного типу Е-кадгерину вірогідно не пов'язано із наявністю метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах: $pN+$ констатовано у 13 (59,1 %) хворих на Е-кадгерин аберантний тип РШ та у 9 (40,9%) хворих на Е-кадгерин дикий тип РШ ($p=0,25$). Проте встановлено статистично вірогідний зв'язок Е-кадгерин аберантного типу із загальним рівнем рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування: рецидиви різного характеру відзначено у 16 (69,6 %) хворих на Е-кадгерин аберантний тип РШ та у 7 (30,4 %) хворих на Е-кадгерин дикий тип РШ ($p=0,004$).

У хворих на Е-кадгерин аберантний тип РШ (геномностабільний молекулярний тип) відмічено статистично вірогідно гіршу безрецидивну та загальну виживаність (табл. 4.2, рис. 4.3).

Таблиця 4.2

Вживаність 37 хворих на РШ 1 групи в залежності від Е-кадгерин статусу

Е-кадгерин	2-річна безрецидивна виживаність, %		Медіана безрецидивної виживаності, міс		2-річна загальна виживаність, %		Медіана загальної виживаності, міс	
Аберантний тип	31,6	$p=0,004$	13	$p=0,005$	36,8	$p=0,003$	18	$p=0,004$
Дикий тип	66,7		не досягнута		77,8		не досягнута	

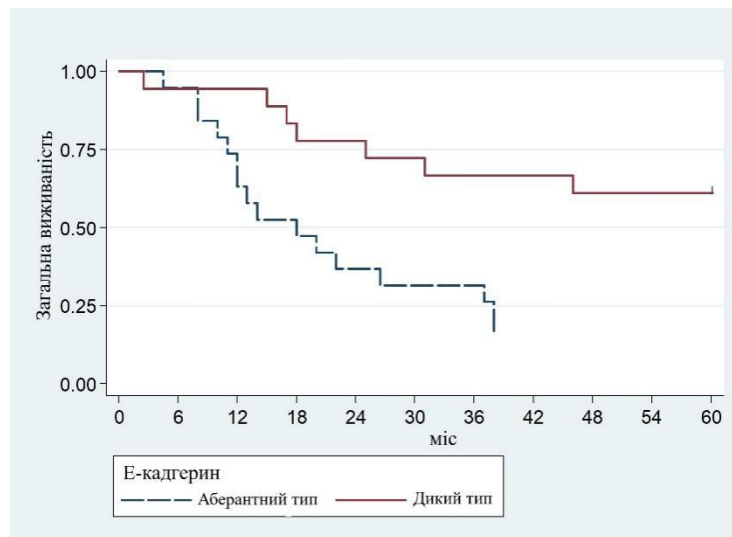


Рис. 4.3 Загальна виживаність 37 хворих 1 групи в залежності від Е-кадгерин статусу

Встановлено статистично вірогідний зв'язок Е-кадгерин аберантного типу РШ (геномностабільний молекулярний тип) із ризиком інтраперитонеального рецидиву, адже 2-х річна виживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих на Е-кадгерин аберантний тип РШ склала 31,6 %, тоді як хворих на Е-кадгерин дикий тип РШ - 71,4 % ($p=0,022$) (рис. 4.4).

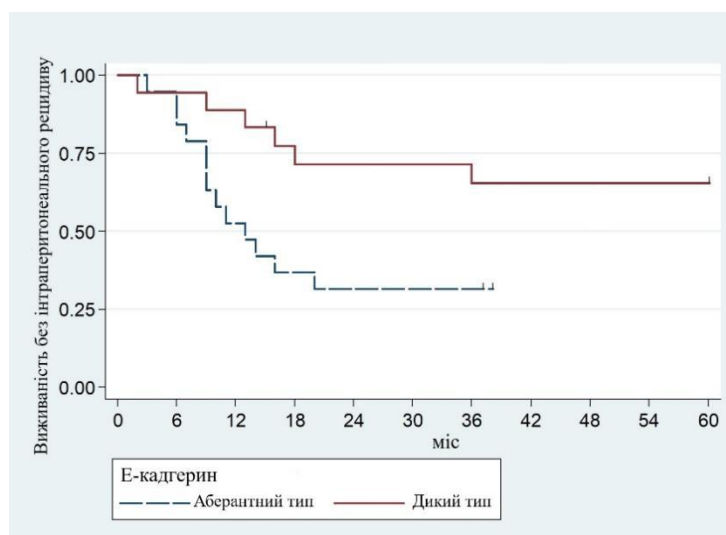


Рис. 4.4 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у 37 хворих 1 групи в залежності від Е-кадгерин статусу

Отже, все вищезазначене дозволяє стверджувати, що герміномні чи соматичні мутації гену *CDH1* чи його посттрансляційні порушення призводять в ході канцерогенезу до втрати експресії Е-кадгерину клітинами карциноми шлунка, ініціації їх мобільності та десквамації з поверхні первинної пухлини. Поява у черевній порожнині вільних злоякісно трансформованих клітин з потенціалом до мезотеліальної адгезії (чи прямої абсорбції до субмезотеліальних шарів через стомати) є невід’ємною складовою ініціації початкових етапів ІМК. Реалізація подальших етапів ІМК залежить від «сприятливих» для пухлини чинників, які регулюються аутокринним та паракринним шляхами. Про це йтиметься в подальших розділах рукопису. На нашу думку, втрата експресії Е-кадгерину та формування фенотипу геномнотабільного молекулярного типу РШ є ключовим патогенетичним механізмом запуску процесу імплантаційного метастазування РШ на етапах I-II фаз ІМК. Іншими словами, можливість реалізації сценарію каскадних подій ІМК при раку шлунка обумовлена радше не клінічними та хірургічними факторами (хоча вірогідна роль деяких з них нами продемонстрована), а закладеними на рівні геному альтераціями, тобто такий сценарій в першу чергу запрограмований «біологією» первинної пухлини.

З клінічної точки зору геномнотабільний молекулярний тип РШ характеризується високою тропністю до імплантаційного шляху прогресування,

що статистично вірогідно підтверджують результати нашого дослідження. Наше дослідження демонструє також, що E-кадгерин аберантний тип здатний реалізувати свій потенціал до імплантаційного метастазування навіть в умовах кишкового типу РШ. Тому, лише гістологічне визначення дифузного типу РШ, як предиктора інтраперитонеального рецидиву є недостатнім, необхідні молекулярні дослідження.

Таким чином, в клінічній практиці є всі підстави розглядати геномностабільний молекулярний тип в якості предиктивного фактору розвитку інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування РШ. Такі молекулярні дані дають нам можливість продовжувати процес формування когорти хворих на рак шлунка «з високим ризиком інтраперитонеального прогресування», що вимагає включення в програму комбінованого лікування інтраперитонеальних методів ад'ювантного впливу. Окрім того, нашим дослідженням продемонстровано прогностичну роль геномностабільного молекулярного типу, виживаність при якому була вірогідно нижчою.

4.2. З'ясування значимості ЧНП- α та ТФР- β в процесах підтримки подальших етапів інтраперитонеального канцерогенезу у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактори II-III фаз ІМК).

З метою обґрунтування ролі деяких факторів пухлинного мікрооточення РШ на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву у 30 хворих 1 групи (10 (33,3 %) жінок та 20 (66,7 %) чоловіків) проведено визначення концентрації ЧНП- α та ТФР- β в супернатантах клітин первинної пухлини, клітин змивів з очередини та клітин парієтальної очередини (браш-біопсія очередини). Наявність ЧНП- α та ТФР- β була детектована в абсолютній більшості зразків. Більше того, отримано статистично вірогідну різницю концентрації згаданих цитокінів в супернатантах різних зразків (табл. 4.3). Останній факт пов'язаний з тим, що джерелом ЧНП- α та ТФР- β можуть бути не тільки самі злоякісно трансформовані клітини, а і стромальні клітини, внутрішньопухлинні та перитонеальні макрофаги, мезотеліоцити та ін. Окрім того, експресія ЧНП- α та ТФР- β може

залежати як від морфологічних характеристик пухлини так і від стадії розвитку пухлинного процесу та варіювати залежно від фази ІМК.

Таблиця 4.3

Концентрація ЧНП- α та ТФР- β в супернатантах клітин первинної пухлини, змивів з очередини та мезотелію

Цитокін		Медіана, нг/мл (мін-макс)	Пухлина vs змив, <i>p</i>	Пухлина vs мезотелій, <i>p</i>	Змив vs мезотелій, <i>p</i>
ЧНП- α	пухлина	0,131 (0,02-1,44)	0,56	0,57	0,0001
	змив	0,023 (0,004-0,075)			
	мезотелій	0,015 (0,003-0,107)			
ТФР- β	пухлина	1,462 (0,011-10)	0,005	0,031	0,0066
	змив	0,914 (0,042-7,374)			
	мезотелій	0,995 (0,027-10)			

Експериментальні та клінічні дані свідчать про амбівалентність характеру дії ЧНП- α та ТФР- β в процесах пухлинного прогресування. Дані фактори пухлинного мікрооточення можуть виступати в якості інгібуючих чинників щодо злоякісних клітин, та в цей же час можуть широко залучатися до процесів пухлинної прогресії. З метою з'ясування потенційної ролі даних цитокінів в процесах інтраперитонеального прогресування РШ проведено визначення їх експресії в супернатантах первинних пухлинних культур, клітин змивів з очередини та клітин парієтальної очередини.

З'ясовано, що концентрація ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур вірогідно зростала при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (pN+) до $0,462 \pm 0,44$ нг/мл проти $0,139 \pm 0,44$ нг/мл при відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN0) ($p=0,0052$) (рис. 4.5). Такого зростання концентрації ЧНП- α при лімфогенному поширенні не зафіксовано в супернатантах клітин змивів з очередини ($p=0,135$) та клітин очередини ($p=0,671$).

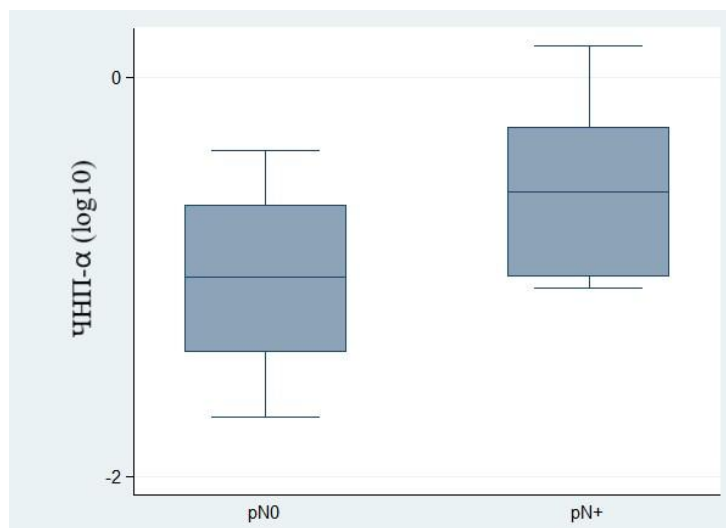


Рис. 4.5 Логарифмічне значення концентрації ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур РШ в залежності від ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,0052$)

Для ТФР-β не зафіксовано різниці концентрації при лімфогенному поширенні в супернатантах первинних пухлинних культур ($p=0,14$) (рис. 4.6), клітин змивів з очеревини ($p=0,3$) та клітин очеревини ($p=0,56$).

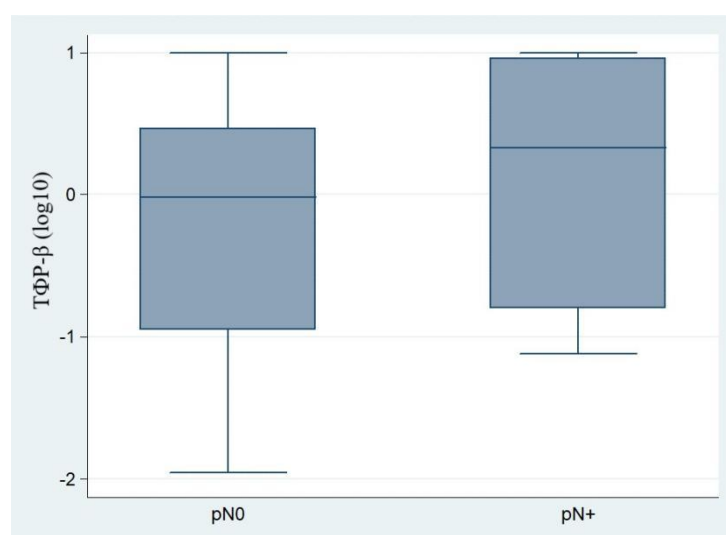


Рис. 4.6 Логарифмічне значення концентрації ТФР-β в супернатантах первинних пухлинних культур РШ в залежності від ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,14$)

Отже, зростання експресії ЧНП- α у первинній пухлині може виступати одним із промоторів початкових процесів лімфогенного регіонарного метастазування РШ (аутокринна підтримка метастазування). Цей факт також підтверджується статистично вірогідним зростанням концентрації ЧНП- α в супернатантах первинної пухлини при зростанні стадії захворювання. Так, при початкових стадіях РШ (стадії I-IIВ) концентрація ЧНП- α склала $0,181 \pm 0,2$ нг/мл, тоді як при місцево-поширених стадіях РШ (стадії IIIА-IIIС) – $0,561 \pm 0,42$ нг/мл ($p=0,011$) (рис. 4.7). Такого зростання концентрацій ЧНП- α не зафіксовано в супернатантах клітин змивів з очеревини ($p=0,262$) та клітин очеревини ($p=0,559$).

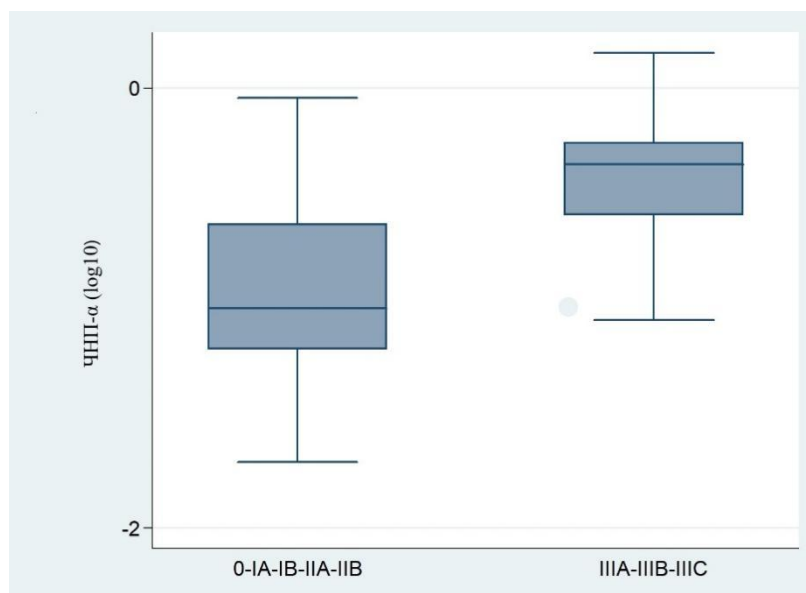


Рис. 4.7 Логарифмічне значення концентрації ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур в залежності від стадії РШ ($p=0,011$)

Не зафіксовано такого зростання концентрації для ТФР- β при зростанні стадії РШ в супернатантах первинних пухлинних культур ($p=0,39$), клітин змивів з очеревини ($p=0,49$) та клітин очеревини ($p=0,44$).

Отже, експресія ЧНП- α клітинами первинної пухлини може виступати в якості ініціального промотора загального прогресування РШ різними шляхами метастазування. Проте, стосовно імплантаційного метастазування, цікавими є отримані нами результати експресії ЧНП- α у хворих з клінічними формами РШ схильними до інтраперитонеального рецидиву. Так, відзначено тенденцію до

збільшення концентрації ЧНП- α в супернатантах первинної пухлини при I-II типах РШ за Borrmann (що в більшості відповідають кишковому типу РШ) порівняно із випадками РШ III-IV типів за Borrmann (що відповідають дифузному типу РШ) ($p=0,17$) (рис. 4.8). Дзеркально протилежну тенденцію зафіксовано для експресії ТФР- β в супернатантах первинних пухлинних культур ($p=0,26$) (рис. 4.9).

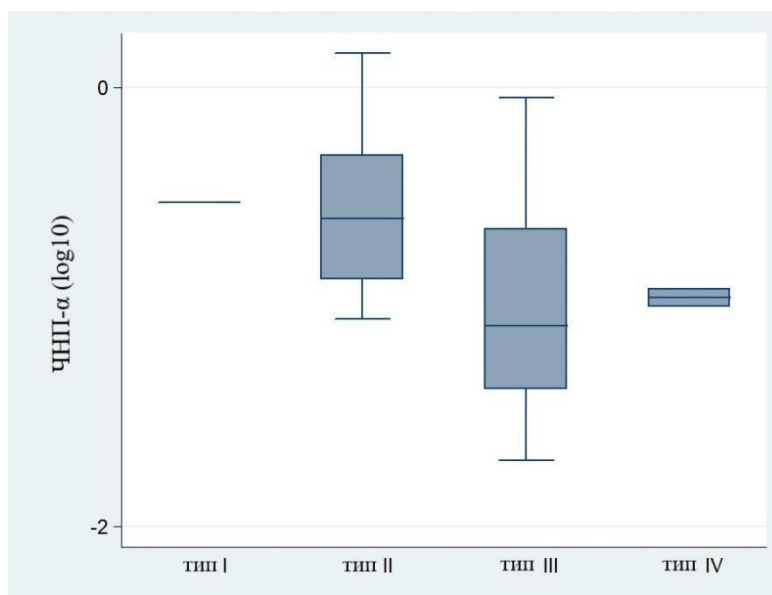


Рис. 4.8 Логарифмічне значення концентрації ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур в залежності від макроскопічної форми РШ за Borrmann ($p=0,17$)

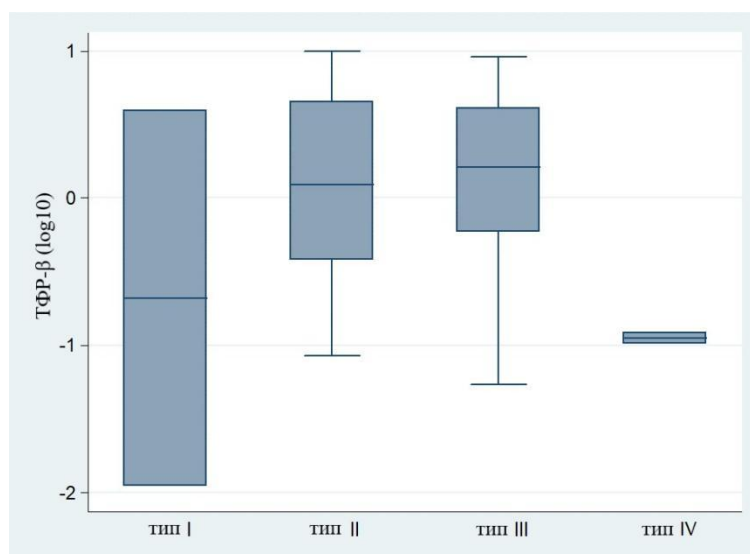


Рис. 4.9 Логарифмічне значення концентрації ТФР- β в супернатантах первинних пухлинних культур в залежності від макроскопічної форми РШ за Borrmann ($p=0,26$)

Однак, якісно іншу картину зафіксовано при визначенні експресії ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини – концентрація статистично вірогідно ($p=0,016$) зростала при дифузно-інфільтративному типі РШ (IV тип за Borrmann), що характеризується високою тропністю до прогресування по інтраперитонеальному шляху (табл. 4.4, рис. 4.10). Такої закономірності не зафіксовано для експресії ТФР- β в супернатантах клітин змивів з очередини ($p=0,43$).

Таблиця 4.4

Концентрація ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини в залежності від макроскопічного типу РШ за Borrmann

Тип	Медіана, нг/мл	Середнє значення, нг/мл	p
тип I	0,031	$0,031 \pm 0,015$	0,016
тип II	0,036	$0,035 \pm 0,013$	
тип III	0,019	$0,018 \pm 0,008$	
тип IV	0,048	$0,048 \pm 0,039$	

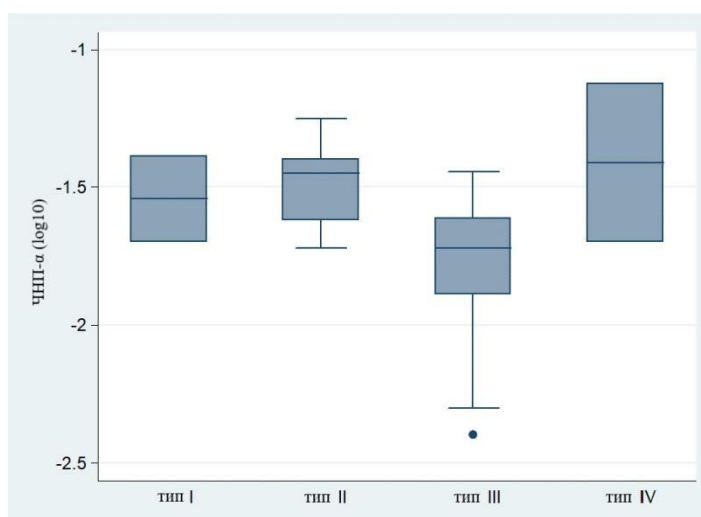


Рис. 4.10 Логарифмічне значення концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очередини в залежності від макроскопічної форми РШ за Borrmann ($p=0,016$)

Таким чином можна припускати, що при дифузно-інфільтративному РШ, що характеризується високими рівнями інтраперитонеального рецидивування та часто наявністю мікроскопічної інтраперитонеальної дисемінації вже на момент радикального втручання, підтримка пухлинної прогресії на цьому етапі вже не здійснюється аутокринним шляхом, а відбувається паракринним шляхом за рахунок секреторної активності клітин очеревини, в першу чергу перитонеальних макрофагів. Таку цитокінову підтримку пухлинної прогресії дифузного РШ перитонеальними макрофагами продемонстровано нами через фіксацію вірогідного підвищення експресії ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини. Не знайдено такої кореляції із експресією ТФР- β .

З метою дослідження потенційної прогностичної ролі експресії в супернатантах ЧНП- α та ТФР- β , а також потенційної предикторної ролі щодо впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву, проведено аналіз впливу згаданих цитокінів на безрецидивну та загальну виживаність, а також на виживаність без інтраперитонеального рецидиву 24 хворих 1 групи (у первинних пухлинних культурах 6 пацієнтів не виявлено експресії ЧНП- α). Результати такого аналізу засвідчили статистично вірогідний зв'язок між рівнем ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур і безрецидивною та загальною виживаністю, а також тенденцію із ризиком інтраперитонеального рецидиву (табл. 4.5, рис. 4.11, 4.12, 4.13). Отже, аналіз виживаності підтверджує попередньо отримані дані щодо участі ЧНП- α в загальній ініціації процесу прогресування РШ – доведено вірогідний негативний вплив на виживаність хворих з рівнями експресії ЧНП- α вище 0,13 нг/мл.

Таблиця 4.5

Вживаність хворих на РШ 1 групи в залежності від рівня експресії ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур

ЧНП-α, нг/мл	п	2-річна безрецидивна вживаність, %		2-річна загальна вживаність, %		2-річна вживаність без інтраперитонеального рецидиву, %	
≤ медіани (≤ 0,13)	12	90	$p=0,027$ $\chi^2=4,88$	90	$p=0,0503$ $\chi^2=3,83$	90	$p=0,38$ $\chi^2=0,78$
> медіани (> 0,13)	12	48,6		50		74,1	

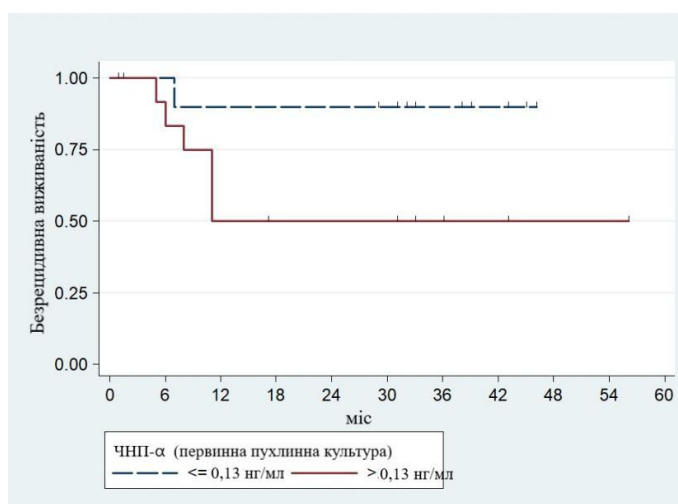


Рис. 4.11 Безрецидивна виживаність 24 хворих 1 групи в залежності від рівня експресії ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур

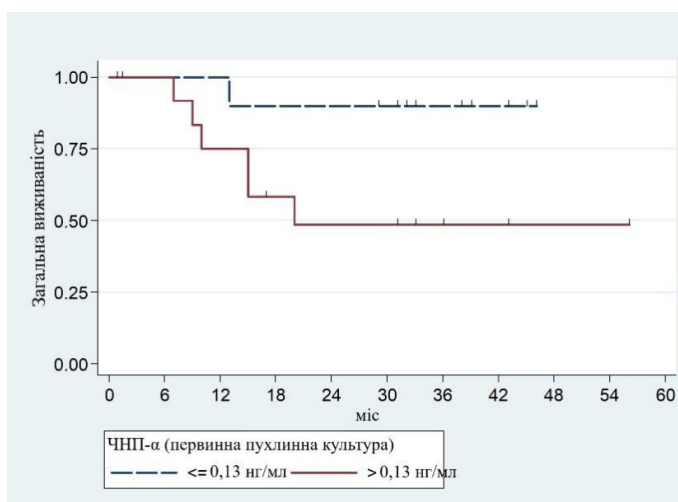


Рис. 4.12 Загальна виживаність 24 хворих 1 групи в залежності від рівня експресії ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур

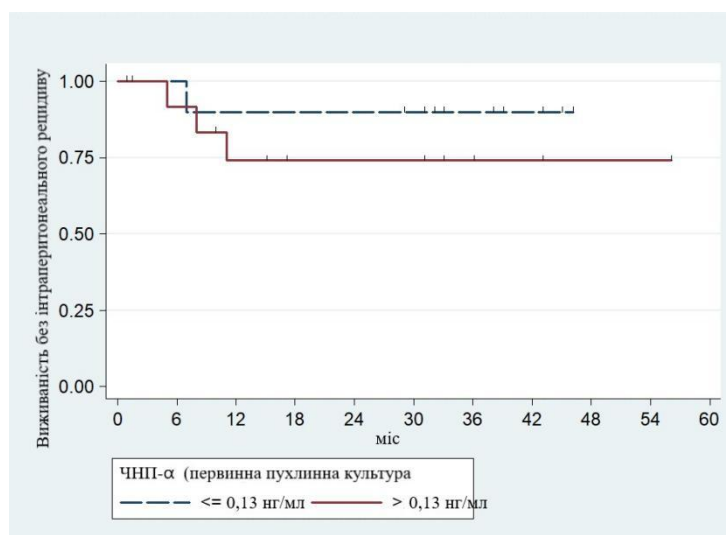


Рис. 4.13 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву 24 хворих 1 групи в залежності від рівня експресії ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур

Не зафіксовано прогностичну та предикторну значимість рівнів експресії ЧНП-α в супернатантах клітин змивів з очеревини – БРВ ($p=0,25$, $\chi^2=1,3$), ЗВ ($p=0,27$, $\chi^2=1,24$), БПРВ ($p=0,8$, $\chi^2=0,06$); та в супернатантах клітин очеревини – БРВ ($p=0,16$, $\chi^2=2,01$), ЗВ ($p=0,18$, $\chi^2=1,78$), БПРВ ($p=0,64$, $\chi^2=0,22$). Також не відзначено прогностичної та предикторної ролі рівнів експресії ТФР-β в супернатантах первинних пухлинних культур – БРВ ($p=0,99$, $\chi^2=0,00$), ЗВ ($p=0,98$, $\chi^2=0,00$), БПРВ ($p=0,99$, $\chi^2=0,00$); супернатантах клітин змивів з очеревини – БРВ ($p=0,89$, $\chi^2=0,02$), ЗВ ($p=0,91$, $\chi^2=0,01$), БПРВ ($p=0,36$, $\chi^2=0,84$); та в супернатантах клітин очеревини – БРВ ($p=0,85$, $\chi^2=0,04$), ЗВ ($p=0,79$, $\chi^2=0,07$), БПРВ ($p=0,16$, $\chi^2=2,01$).

Таким чином, підсумовуючи отримані результати, можна резюмувати, що доказів інгібуючого впливу ЧНП-α та ТФР-β на процеси інтраперитонеального прогресування РШ нами не отримано. Більше того, продемонстровано підтвердження участі ЧНП-α в процесах загальної ініціації прогресування РШ. Таку аутокринну регуляцію ілюструє ріст експресії ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур при збільшенні стадії РШ. Окрім того, така аутокринна активність пухлини може модифікувати стан клітин організму у віддалених сайтах та «готувати» їх до участі в наступних фазах ІМК. Зокрема

ЧНП- α та ТФР- β серед іншого можуть модифікувати стан мезотелію очеревини та підвищуючи експресію молекул адгезії готувати їх до мезотеліальної адгезії (II фази ІМК). Про деякі аспекти цього етапу ІМК йтиметься у наступному розділі рукопису. На основі отриманих нами результатів складається враження про цитокінову підтримку процесу інтраперитонеального прогресування на II-III фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очеревини. Так, при клінічних формах, що характеризуються високим ризиком наявності мікроскопічної перитонеальної дисемінації, виявлено вірогідний ріст концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини при невисокій концентрації в супернатантах первинних пухлинних культур.

З точки зору клінічної практики не підтверджено вірогідної кореляції ризику інтраперитонеального рецидиву з рівнями експресії досліджуваних цитокінів. Проте, продемонстровано статистично вірогідний зв'язок між вмістом ЧНП- α та прогнозом хворих, що підтверджує вищеописаний стимулюючий вплив даного цитокіну в процесах ІМК.

4.3. Вивчення зв'язку між показниками експресії мезотелієм молекули адгезії ICAM-1 в процесах мезотеліальної адгезії та транслокації (вивчення стану «преметастатичної ніші») у хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка (фактор II-III фаз ІМК).

З метою вивчення потенційного впливу стану «преметастатичної ніші» в частині гіперекспресії мезотеліоцитами молекули адгезії ICAM-1, що комплементарно бере участь в процесах адгезії злоякісних клітин в II-III фазах ІМК, на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування РШ, у 28 хворих 1 групи проведено дослідження концентрації розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотеліоцитів.

Середня концентрація розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію склала $5,99 \pm 27,62$ нг/мл, концентрація в сироватці крові значно перевищувала інтраперитонеальні концентрації (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Концентрація розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію та сироватці крові 28 хворих 1 групи, нг/мл

Середовище	Медіана	Середнє значення	Мін-макс	Нижній квартал	Верхній квартал	Стандартне квадратичне відхилення
Супернатанти мезотелію	0,09	5,99	0,09 – 146,54	0,09	0,56	27,62
Плазма крові	589,76	588,27	562,12-616,7	574,7	604,18	18,74

Статистично вірогідного корелятивного зв'язку концентрації розчинної форми ICAM-1 в плазмі крові чи в супернатантах мезотеліоцитів з основними клініко-морфологічними параметрами РШ не встановлено (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Кореляція розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію та сироватці крові хворих 1 групи з основними клініко-морфологічними параметрами раку шлунка

Клініко-морфологічні параметри РШ	Концентрація розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію		Концентрація ICAM-1 в сироватці крові	
	χ^2	p	χ^2	p
Макроскопічна форма за Borrmann	8,1	0,78	12,22	0,2
Локалізація пухлини в шлунку	27,74	0,12	17,96	0,46
Морфологічний тип за Лоурен	8,08	0,43	20,59	0,3
pT пухлини	11,36	0,5	21,01	0,27
Інвазія серозної оболонки	5,03	0,28	13,5	0,14
Стадія раку шлунка	6,02	0,48	11,2	0,38

Встановлено на межі статистичної вірогідності ($\chi^2=3,5$, $p=0,062$) зв'язок між концентрацією ICAM-1 в супернатантах мезотелію та безрецидивною виживаністю хворих першої групи (рис. 4.14).

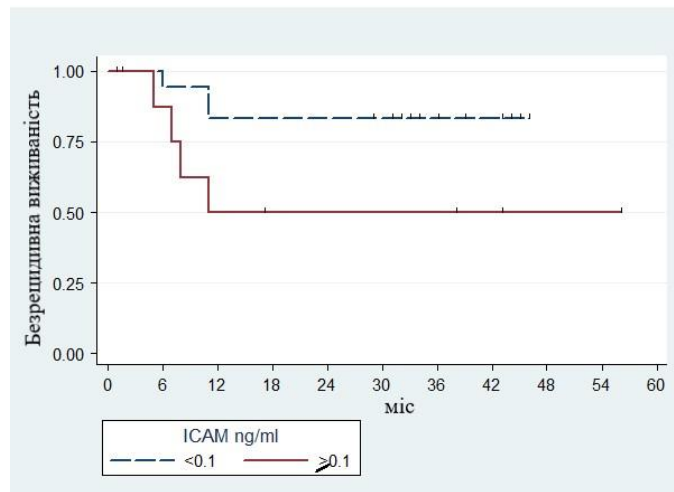


Рис. 4.14 Безрецидивна виживаність 28 хворих 1 групи в залежності від рівня концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію.

Однак, встановлено статистично вірогідну залежність виживаності хворих без інтраперитонеального рецидиву від концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$) (рис. 4.15). Так, серед пацієнтів із зафіксованим ІПР 75% характеризувалися рівнем ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл, на фоні 25% хворих із ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл. Іншими словами, у пацієнтів із концентрацією в супернатантах мезотелію ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл ІПР розвинувся у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих.

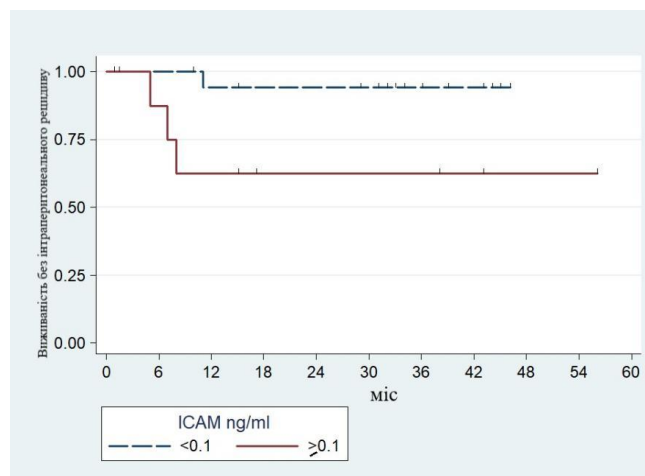


Рис. 4.15 Виживаність без інтраперитонеального рецидиву 28 хворих 1 групи в залежності від рівня концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію.

Вплив концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію на рівень загальної виживаності зафіксовано на межі статистичної вірогідності ($\chi^2=3,49$, $p=0,062$) (рис. 4.16).

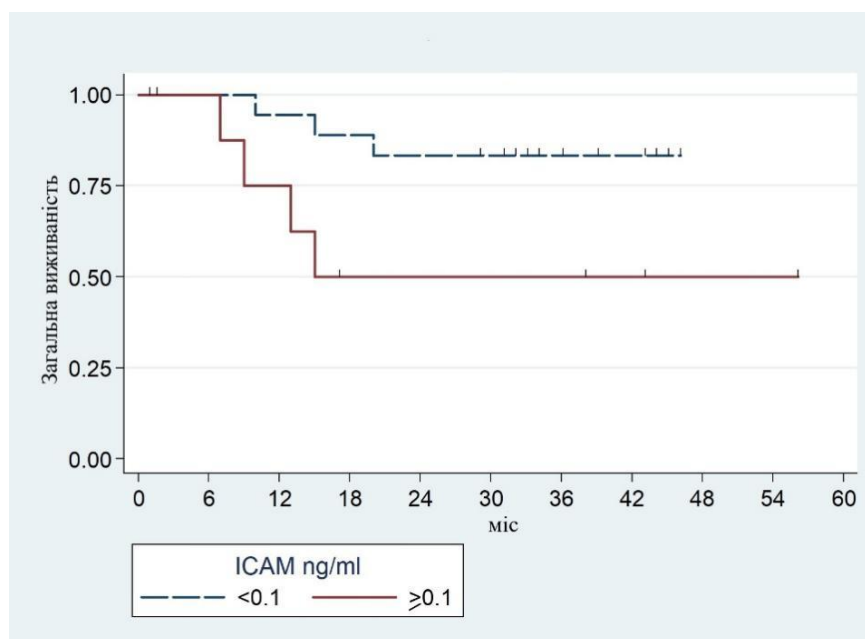


Рис. 4.16 Загальна виживаність 28 хворих 1 групи в залежності від рівня концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію.

При пошуку корелятивного зв'язку концентрації розчинної фракції молекули адгезії ICAM-1 в супернатантах мезотелію з рівнем ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур РШ не встановлено статистичної вірогідності ($p=0,48$), проте продемонстровано чітку тенденцію до прямопропорційного зв'язку (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Кореляція експресії розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію з концентрацією ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур хворих 1 групи

ЧНП-α в супернатантах первинних пухлинних культур, нг/мл	ICAM-1 в супернатантах мезотелію, нг/мл		Всього хворих
	< 0,1	≥ 0,1	
0,02	1	0	1
0,033	1	0	1
0,034	1	0	1
0,042	1	0	1
0,065	1	0	1
0,07	1	0	1
0,082	1	0	1
0,088	1	0	1
0,1	2	1	3
0,121	0	1	1
0,14	0	1	1
0,18	0	1	1
0,228	0	1	1
0,24	1	0	1
0,25	1	0	1
0,265	0	1	1
0,3	1	0	1
0,43	1	0	1
0,45	0	1	1
0,56	0	1	1
0,903	1	0	1
1,44	0	1	1
Всього хворих	16	8	24

Таким чином, аутокринна активність пухлини на початкових стадіях окрім регуляції власного росту може модифікувати стан клітин організму у віддалених сайтах та «готувати» їх до «зустрічі» з мікрометастазами на етапах подальшого метастатичного каскаду. Зокрема, наприклад ЧНП-α серед іншого може модифікувати стан мезотелію очеревини та підвищуючи експресію молекул адгезії готувати його до процесів мезотеліальної адгезії на II фазі ІМК. Так, підвищення експресії мезотеліоцитами молекули адгезії ICAM-1 (під дією аутокринного та парактинного ЧНП-α на початкових стадіях РШ), що комплементарно з'єднується із CD43 та інтегринами на поверхні ракової

клітини-мікрометастазу під час II-III фази ІМК, є ілюстрацією теорії «зерна та сприятливого ґрунту», що передбачає цитокінову підготовку пухлиною преметастатичної ніші очеревини для подальшого метастазування.

На підтвердження вищесказаного, результати даного підрозділу рукопису продемонстрували статистично вірогідний зв'язок між рівнем експресії в супернатантах мезотелію розчинної фракції ICAM-1 на момент радикального хірургічного лікування та виживаністю хворих без інтраперитонеального рецидиву. У пацієнтів із концентрацією ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл ІПР зафіксовано у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. Продемонстровано також чітку тенденцію до збільшення експресії мезотеліоцитами ICAM-1 при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокіновий регуляторний вплив первинної пухлини шлунку на преметастатичну нішу очеревини, де пізніше будуть реалізовуватись події ІМК. Отже, згадані елементи пухлинного мікродовкілля є складовими ланками мікроекосистеми пухлинного процесу, що забезпечує умови для виживання популяції вільних інтраперитонеальних злоякісно трансформованих клітин та реалізації їх метастатичного потенціалу на етапах ІМК.

Отримані нами експериментальні результати можуть мати практичне значення в якості теоретичної основи для подальшого обґрунтування групи хворих на РШ з високим ризиком інтраперитонеального рецидивування, що вимагають ад'ювантних методів впливу.

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних публікаціях: 251, 253, 272.

РОЗДІЛ 5

ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНИХ АСПЕКТІВ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ ІV ФАЗИ ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ ШЛУНКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАНДАРТНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ В УМОВАХ МАНІФЕСТОВАНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ (2 ГРУПА ХВОРИХ)

5.1. Безпосередні результати лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка.

Післяопераційні ускладнення (до 30 діб після хірургічного втручання) розвинулись у 20 (13,8 %) серед 145 хворих 2 групи, яким проводилось хірургічне лікування (101 хворому проведено нерезекційні експлоративні чи симптоматичні втручання та 44 паліативні втручання в резекційному об'ємі). В табл. 5.1 подано структуру післяопераційних ускладнень у хворих 2 групи згідно класифікації Clavien-Dindo.

Таблиця 5.1

Структура післяопераційних ускладнень у 145 хворих 2 групи згідно класифікації Clavien-Dindo

Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
ступінь I-II	
Нагноєння післяопераційної рани	3 (15 %)
Госпітальна пневмонія	2 (10 %)
Гострий післяопераційний панкреатит	2 (10 %)
Флеботромбоз глибоких вен нижніх кінцівок	2 (10 %)
Анастомозит	1 (5 %)
Шлункова кровотеча з пухлини	1 (5 %)

<i>Продовження таблиці 5.1</i>	
Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
ступінь III-IV	
Піддіафрагмальний абсцес	1 (5 %)
Недостатність анастомозу	1 (5 %)
Гострий післяопераційний панкреатит	1 (5 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу	1 (5 %)
ступінь V	
ТЕЛА	2 (10 %)
Недостатність анастомозу	2 (10 %)
Перфорація пухлини шлунка, перитоніт	1 (5 %)
Всього	20 (100 %)

Післяопераційну летальність (ступінь ускладнень V згідно Clavien-Dindo) після хірургічного лікування інтраперитонеально дисемінованого РШ склали 5 пацієнтів (3,5 %), з яких троє після паліативної гастректомії та один після гастроентеростомії загинули внаслідок хірургічних ускладнень; та один пацієнт після колостомії загинув внаслідок ускладнень перебігу РШ.

Серед ускладнень на фоні проведення системної паліативної хіміотерапії зафіксовано 8 випадків (14,5 %) лейкопенії I-III ступеня.

5.2. Віддалені результати лікування хворих на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка.

Після проведеного лікування усі хворі 2 групи були під диспансерним спостереженням. Випадків вибувших із спостереження живих хворих не було. До цензурованих віднесено 5 (2,5 %) випадків післяопераційної 30-денної летальності.

Медіана терміну віддаленого спостереження за хворими 2 групи склала $45,2 \pm 8,64$ міс.

Результати аналізу виживаності продемонстрували вкрай несприятливий прогноз для 200 хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами: медіана

загальної виживаності склала всього 5,4 міс (95 % CI: 4,4 – 6,8), а 1-річна загальна виживаність – 18,4 % (95 % CI: 13,0 – 24,6). Результати монофакторного аналізу потенційних прогностичних факторів для даної групи хворих представлено у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Моноваріаційний аналіз потенційних прогностичних факторів у 200 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка

	n	1-річна виживаність, %	Медіана загальної виживаності, міс	P
Стать				
чоловки	121	18.4	5.2	0.4
жінки	79	18.5	6.5	
Вік				
<60	100	21.1	6.5	0.26
60+	100	15.4	5.0	
Тип за Borrmann				
I-II	22	34.3	6.8	0.13
III-IV	178	16.5	5.2	
Асцит				
Відсутній	113	29.5	6.9	<0.0001
Наявний	87	1.7	4.0	
Морфологічна будова				
G1	5	0	3.6	0.64
G2	12	40	6.8	
G3	54	13.5	5.6	
Дискогезивна карцинома	98	21.2	5.2	
Персневидно-клітинна	24	9.5	6.5	
Муцинозна	3	0	3.7	
Екстраперитонеальні метастази				
Відсутні	165	19.7	6.4	0.031
Наявні	34	7.7	4.2	
Стадія згідно JGCA				
P0 (Cyt+)	4	0	4.0	<0.0001
P1	46	47.2	9.8	
P2	40	18.8	6.7	
P3	110	5.1	4.0	
Peritoneal cancer index				
0 (Cyt+)	4	0	4.0	<0.0001
1-6	64	39.8	8.5	
7-12	25	6.7	4.2	
13+	104	5.5	4.1	
Лімфодисекція				
D0,1	35	31.4	7.5	0.61
D1+, 2	9	50.0	8.9	
Повнота циторедукції				
CC-0	9	22.2	7.5	0.065
CC-1	19	58.2	13.1	
CC-2	16	18.8	4.7	

Як видно з таблиці 5.2, вірогідний негативний вплив на виживаність хворих на РШ з імплантаційними метастазами в рамках моноваріаційного аналізу підтвердили наступні прогностичні фактори: наявність асциту (рис. 5.1), наявність екстраперитонеальних метастазів (рис. 5.2), стадія карциноматозу згідно з JGCA (рис. 5.3) та перитонеальний раковий індекс (рис. 5.4).

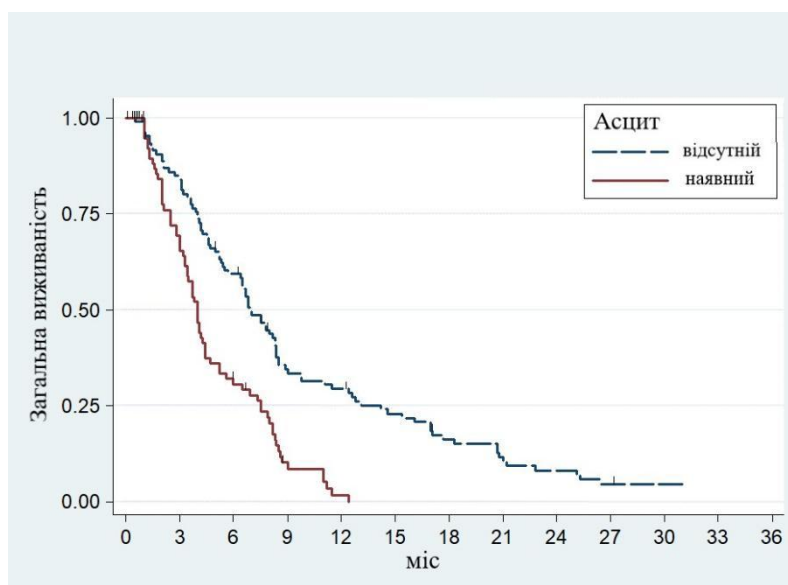


Рис. 5.1 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від наявності асциту.

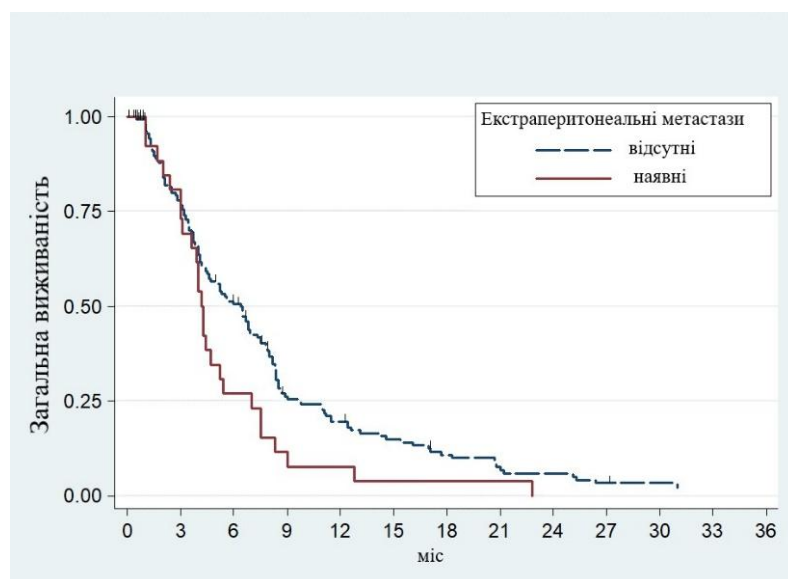


Рис. 5.2 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від наявності екстраперитонеальних метастазів.

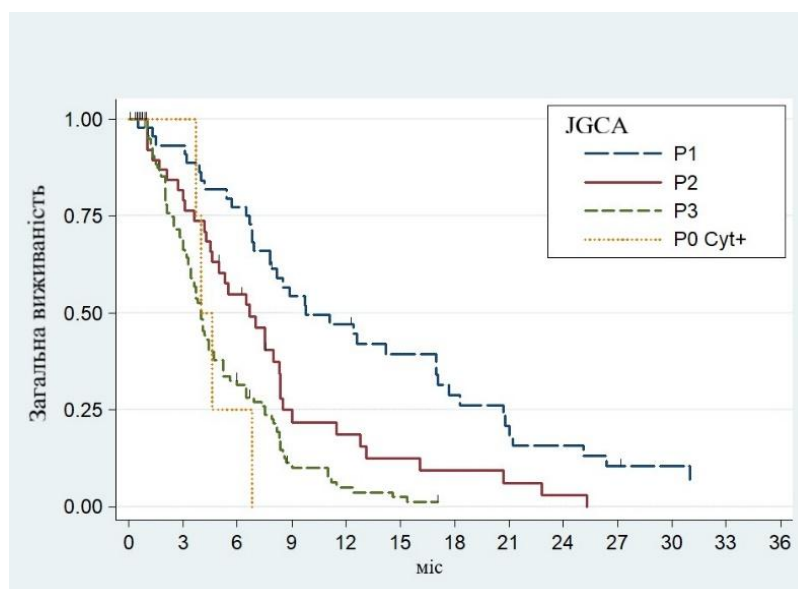


Рис. 5.3 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від стадії карциноматозу очеревини згідно із JGCA.

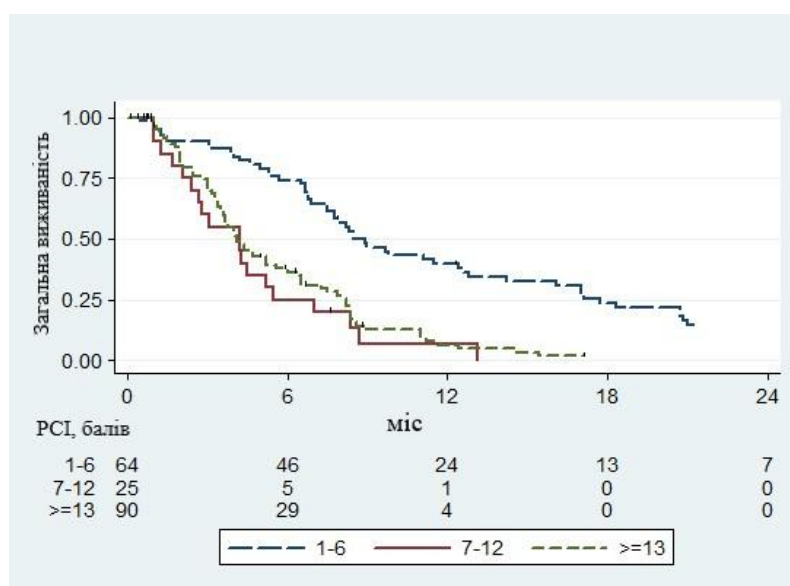


Рис. 5.4 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від перитонеального ракового індексу.

Необхідно зазначити, що тривалих термінів виживаності при застосуванні стандартних методів лікування у хворих на інтраперитонеально дисемінований РПШ отримано лише у пацієнтів з PCI 1-6 балів, де досягнуто медіану загальної виживаності та 1-річну виживаність на рівні 8,5 міс та 39,8 %, відповідно. У групах пацієнтів з PCI 7-12 балів та ≥ 13 балів медіана загальної виживаності падала вдвічі із суттєвим прогресивним зниженням 1-річної виживаності (таб.

5.2, рис. 5.4, 5.5). В цей же час не зафіксовано вірогідної різниці прогнозу хворих з PCI 7-12 балів проти ≥ 13 балів ($p=0,45$) (рис. 5.4).

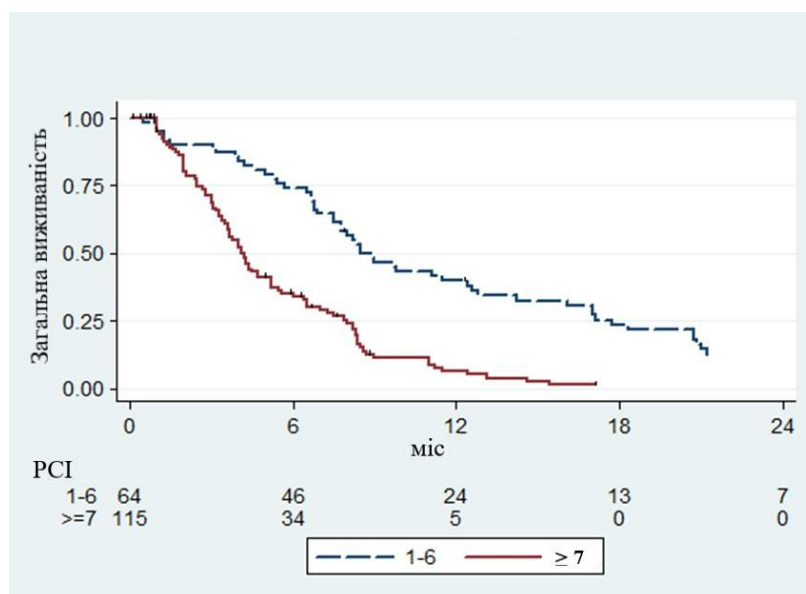


Рис. 5.5 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від перитонеального ракового індексу.

Як видно з табл. 5.2 невелика кількість хворих з імплантаційними метастазами мікроскопічного характеру (P0 Cyt+) продемонстрували вкрай несприятливий прогноз на рівні хворих із дифузним карциноматозом очеревини (P3) – медіана загальної виживаності в обох випадках склала 4 міс (рис. 5.3).

З іншого боку як видно з табл. 5.2, хворі на інтраперитонеально дисемінований РШ (на відміну від хворих на локалізований та місцево-розповсюджений РШ) не продемонстрували різниці виживаності в залежності від гістологічної структури пухлини (рис. 5.6) та об'єму проведеної лімфодисекції в ході паліативного втручання в резекційному об'ємі (рис. 5.7).

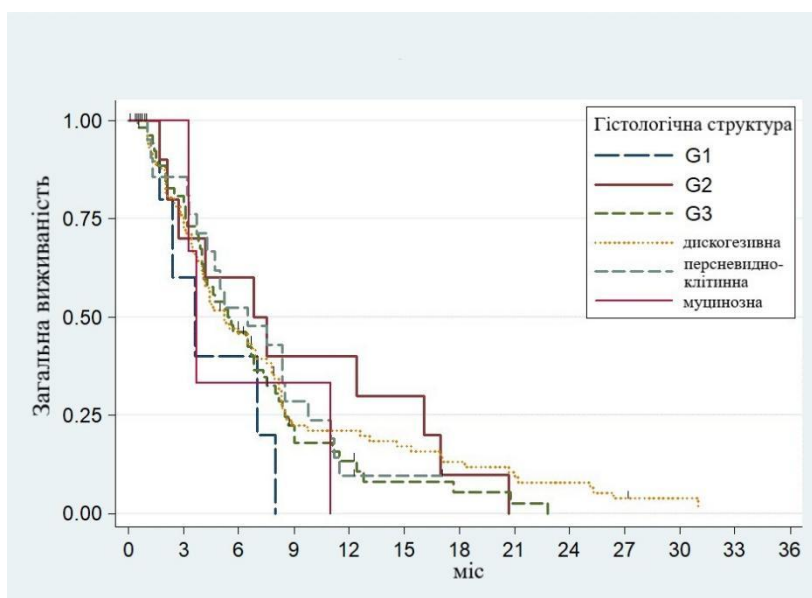


Рис. 5.6 Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від гістологічної структури пухлини.

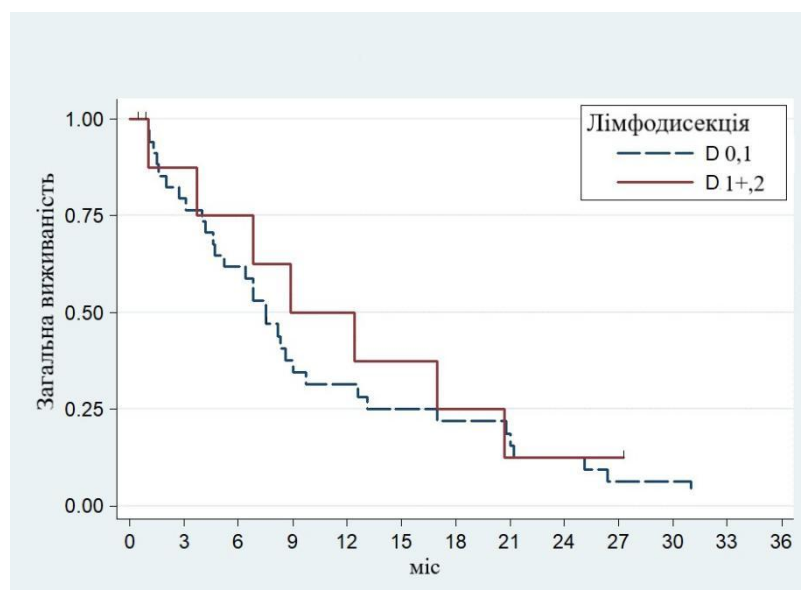


Рис. 5.7 Загальна виживаність 44 хворих 2 групи в залежності від проведеного об'єму лімфодисекції.

Як видно з табл. 5.2, в умовах відсутності застосування інтраперитонеальної хіміотерапії, проведення повної циторедукції в часі паліативного втручання в резекційному об'ємі (CC-0) не забезпечувало вірогідного росту виживаності. Однак примітним є факт, що прогноз хворих яким проведено паліативне CC-2 втручання із значним резидуальним метастатичним процесом на очеревині чітко співпадав із прогнозом неоперованих хворих

пролікованих консервативно – медіана загальної виживаності в обох випадках склала 4,7 міс (рис. 5.8).

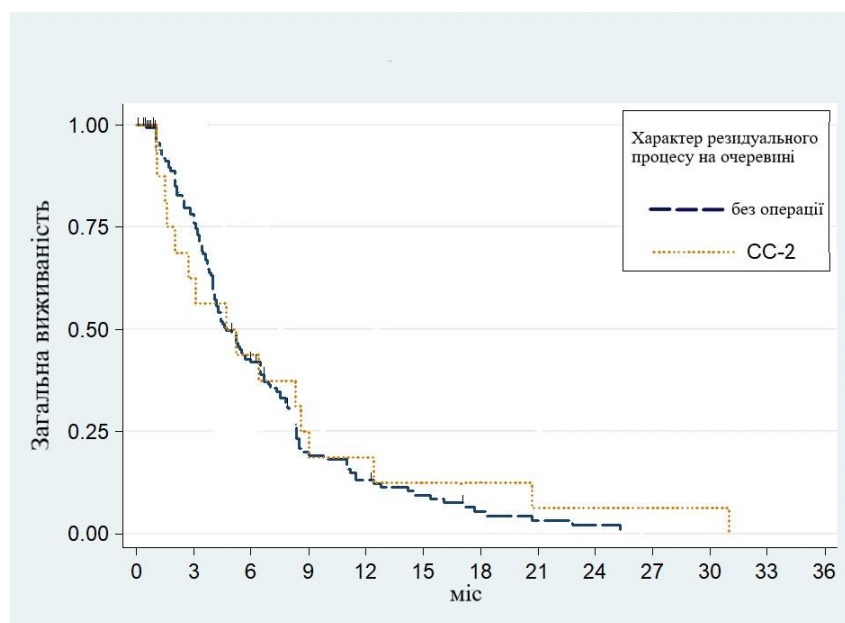


Рис. 5.8 Загальна виживаність 16 хворих 2 групи з CC-2 циторедукцією проти виживаності 156 хворих 2 групи пролікованих консервативно

З метою встановлення незалежних прогностичних факторів проведено мультиваріаційний аналіз вагомих в моноваріаційному аналізі факторів, в результаті якого зберегли свою статистичну значимість наступні чинники: наявність екстраперитонеальних метастазів (HR 1.55 (0.95 – 2.42); $p=0,054$), стадія карциноматозу згідно з JGCA (HR 3.41 (2.19 – 5.29); $p=0,0001$) та перитонеальний раковий індекс (HR 1.78 (1.05 – 3.01); $p=0,032$). Фактор наявності асциту втратив свою статистичну вірогідність (HR 1.32 (0.80 – 2.20); $p=0,28$).

Беручи до уваги потенційний вплив на вибір методу лікування ступеню розповсюдженості метастатичного процесу по очеревині та враховуючи чітку тенденцію до виконання паліативних втручань в резекційному об'ємі хворим з меншими ступенями перитонеального карциноматозу та проведення паліативної хіміотерапії та симптоматичної терапії пацієнтам із дифузним карциноматозом очеревини, стає очевидною необхідність статистичного аналізу в гомогенних групах хворих щодо ступеню інтраперитонеального метастатичного процесу.

Тому, аналіз ефективності стандартних методів лікування проведено у групах пацієнтів стратифікованих на основі стадій карциноматозу очеревини щодо показника PCI та класифікації JGCA.

Отже, в результаті ізольованого аналізу підгрупи хворих на РШ з P1 ступенем (JGCA) дисемінації (n=46) встановлено медіану загальної виживаності на рівні 9,8 міс (95 % CI: 6,9 – 17,0), 1-річна загальна виживаність склала 47,2 % (95 % CI: 31,9 – 61,1), 2-річна виживаність – 15,7 % (95 % CI: 6,5 – 28,9). Пацієнти з екстраперитонеальними метастазами характеризувалися вірогідно нижчим рівнем медіани загальної виживаності – 3,9 міс порівняно із 12,4 міс для пацієнтів із виключно імплантаційними метастазами (p=0.0001) (рис. 5.9).

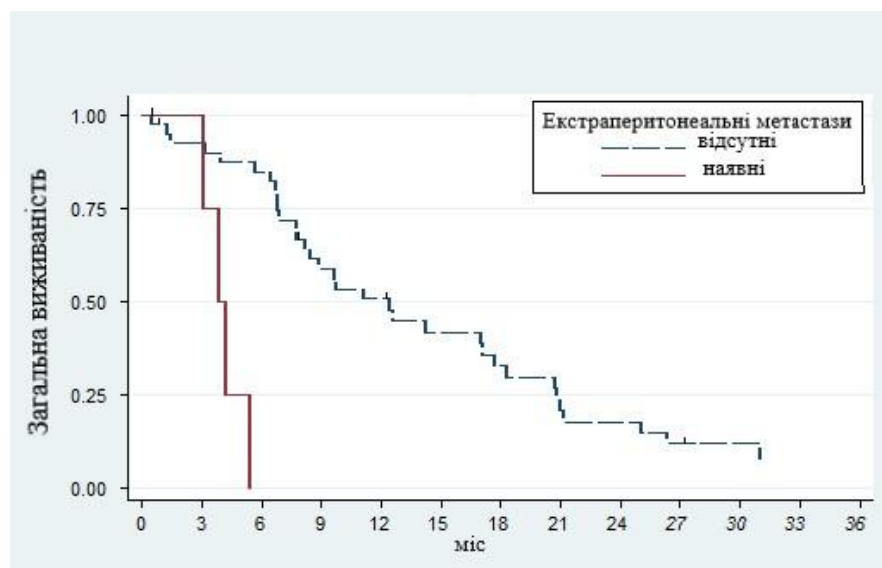


Рис. 5.9 Загальна виживаність 46 хворих 2 групи з P1 ступенем перитонеальної дисемінації згідно JGCA залежно від наявності екстраперитонеальних метастазів

При проведенні аналізу ефективності методів лікування хворих із P1 дисемінованим РШ продемонстровано вірогідне зростання виживаності при проведенні паліативних хірургічних втручань в резекційному об'ємі порівняно із консервативними підходами лікування (табл. 5.3, рис. 5.10).

Таблиця 5.3

Ефективність стандартних методів лікування 46 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з P1 дисемінацією

	n	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	20	38.5	8.5	0.12
Паліативна хіміотерапія	6	33.3	6.7	
Паліативна хірургія	20	61.1	17	
Симптоматична терапія	20	38.5	8.5	0.71
Паліативна хіміотерапія	6	33.3	6.7	
Симптоматична терапія	20	38.5	8.5	0.032
Паліативна хірургія	20	61.1	17	
Консервативний підхід (симптоматична терапія + хіміотерапія)	26	37.5	7.8	0.05
Паліативна хірургія	20	61.1	17	

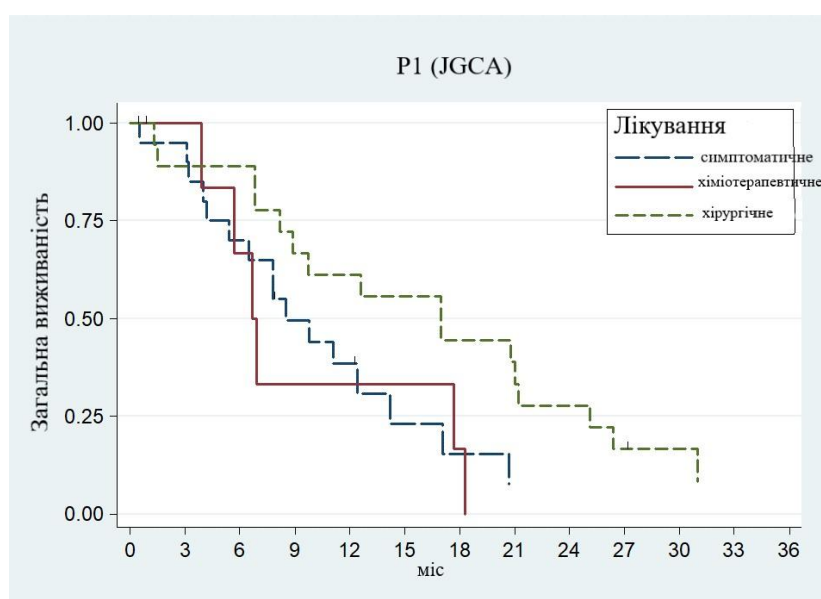


Рис. 5.10 Загальна виживаність 46 хворих 2 групи з P1 ступенем перитонеальної дисемінації згідно JGCA залежно від методу лікування

При аналізі підгрупи хворих з P2 дисемінацією згідно JGCA (n=40) медіану загальної виживаності зафіксовано на рівні 6,7 міс (95 % CI: 4,3 – 8,4), 1-річну виживаність – на рівні 18,8 % (95 % CI: 7,8 – 33,5). Порівняння результатів стандартних методів лікування хворих цієї групи не продемонструвало статистично вірогідної різниці (Табл. 5.4, рис. 5.11).

Таблиця 5.4

Ефективність стандартних методів лікування 40 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з P2 дисемінацією

	n	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	23	11.7	5	0.56
Паліативна хіміотерапія	9	22.2	8.4	
Паліативна хірургія	8	37.5	7.5	

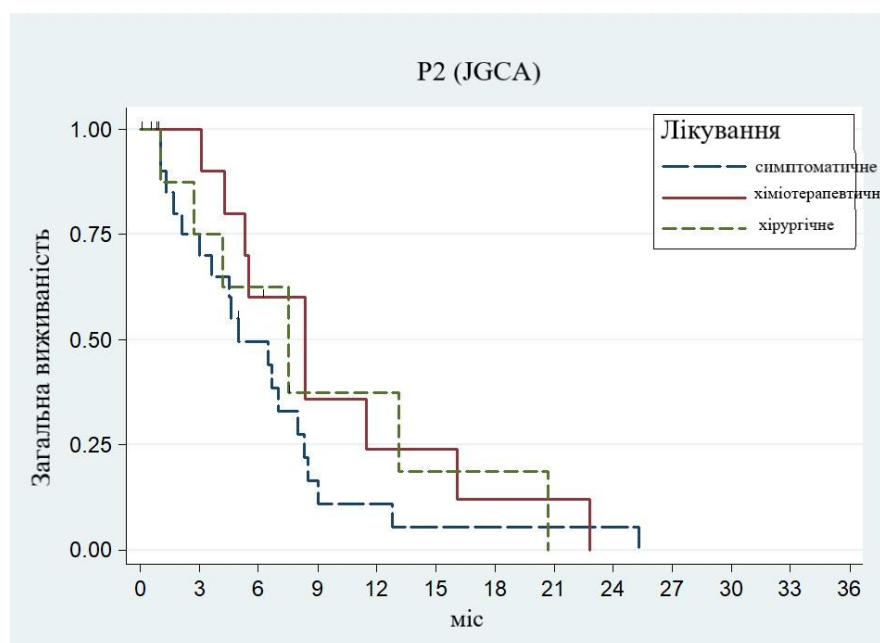


Рис. 5.11 Загальна виживаність 40 хворих 2 групи з P2 ступенем перитонеальної дисемінації згідно JGCA залежно від методу лікування

Аналізуючи підгрупу хворих із P3 карциноматозом згідно JGCA (n=110) констатовано вкрай несприятливий прогноз. Так, медіана загальної виживаності

склала всього 4,0 міс (95 % CI: 3,4 – 4,7) а 1-річна виживаність – 5,1 % (95 % CI: 1,7 – 11,3). При аналізі ефективності стандартних методів лікування тільки системна паліативна хіміотерапія продемонструвала статистично вірогідне зростання виживаності порівняно із застосуванням симптоматичного лікування (Табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Ефективність стандартних методів лікування 110 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з РЗ дисемінацією

	n	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	62	2.3	3.2	0.003
Паліативна хіміотерапія	36	7.8	5.6	
Паліативна хірургія	12	8.3	4.7	
Симптоматична терапія	62	2.3	3.2	0.2
Паліативна хірургія	12	8.3	4.7	
Симптоматична терапія	62	2.3	3.2	0.0006
Паліативна хіміотерапія	36	7.8	5.6	

Аналіз ефективності стандартних методів лікування проведено також у підгрупах пацієнтів стратифікованих щодо рівня перитонеального індексу раку (PCI). Так, в підгрупі пацієнтів з рівнем PCI 1-6 балів (n=64) медіана загальної виживаності склала 8,5 міс (95 % CI: 7,5 – 12,4), 1-річна виживаність – 39,8 % (95 % CI: 27,6 – 51,8), 2-річна виживаність – 12,7 % (95 % CI: 5,6 – 22,7). Пацієнти з екстраперитонеальними метастазами мали вірогідно нижчий рівень 1-річної виживаності – 16, 7% (95 % CI: 0,7 – 51,7) порівняно із 41,2 % (95 % CI: 28,1 – 53,9) пацієнтів без екстраперитонеальних метастазів (p=0,012). Хворі класифіковані як P1 (JGCA) в рамках підгрупи PCI 1-6 балів характеризувалися 1-річною виживаністю на рівні 47,2 % (95 % CI: 31,9 – 61,1) порівняно із 22,2 % (95

% CI: 6,9 – 42,9) пацієнтів із P2 дисемінацією ($p=0.042$) (рис. 5.12). Застосування паліативних хірургічних втручань в резекційному об'ємі продемонструвало статистично вірогідне зростання виживаності порівняно із консервативним підходом в підгрупі хворих із PCI 1-6 балів (табл. 5.6, рис. 5.13, 5.14).

Таблиця 5.6

Ефективність стандартних методів лікування 64 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з PCI 1-6 балів

	n	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	31	30.8	8.3	0.089
Паліативна хіміотерапія	9	33.3	6.9	
Паліативна хірургія	24	54.5	12.6	
Симптоматична терапія	31	30.8	8.3	0.94
Паліативна хіміотерапія	9	33.3	6.9	
Симптоматична терапія	31	30.8	8.3	0.045
Паліативна хірургія	24	54.5	12.6	
Консервативний підхід (симптоматична терапія + хіміотерапія)	40	31.5	8.0	0.03
Паліативна хірургія	24	54.5	12.6	

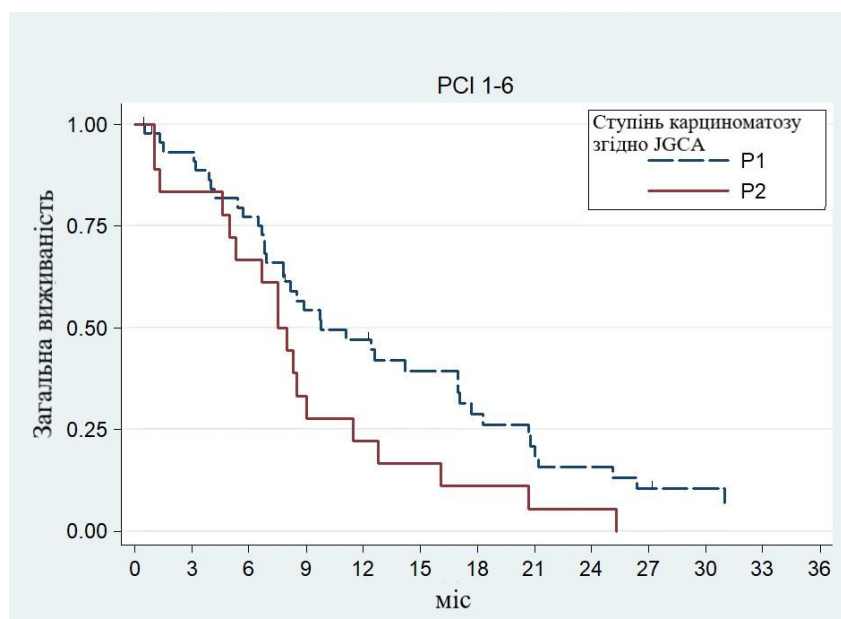


Рис. 5.12 Загальна виживаність 46 хворих 2 групи з перитонеальним раковим індексом 1-6 балів залежно від ступеню перитонеальної дисемінації згідно JGCA

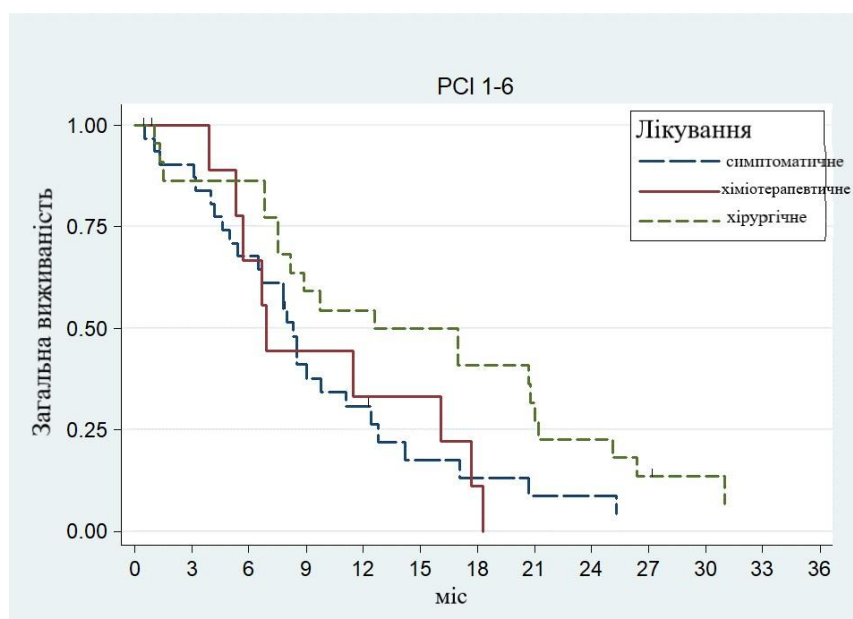


Рис. 5.13 Загальна виживаність 46 хворих 2 групи з перитонеальним раковим індексом 1-6 балів залежно від методу лікування

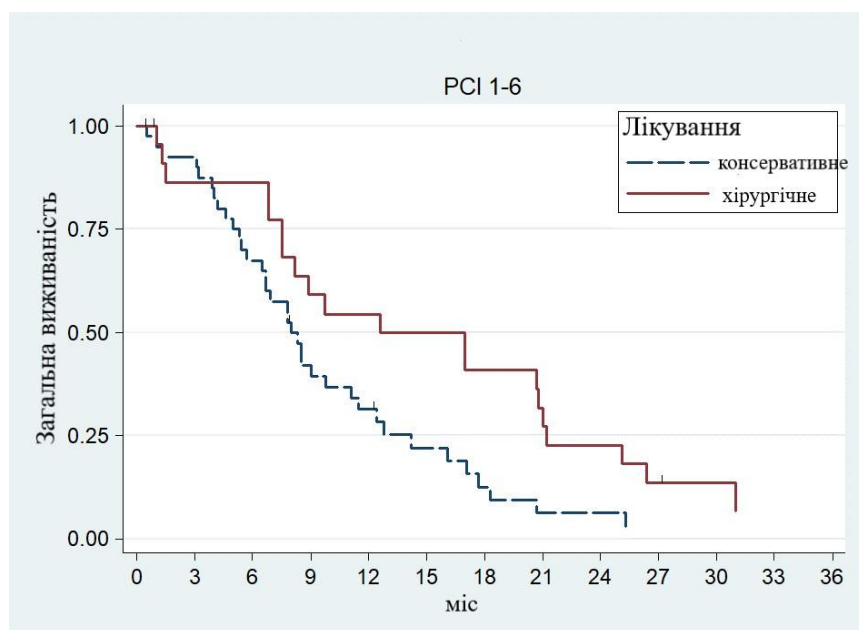


Рис. 5.14 Загальна виживаність 46 хворих 2 групи з перитонеальним раковим індексом 1-6 балів залежно від консервативного (симптоматичне + хіміотерапевтичне) чи оперативного лікування

В підгрупі хворих з PCI 7-12 балів (n=25) констатовано несприятливий прогноз: медіану загальної виживаності зафіксовано на рівні 4,2 міс (95 % CI: 2,1 – 5,5), 1-річну виживаність на рівні всього 6,7% (95 % CI: 0,49-25,2). Порівняння результатів стандартних методів лікування не виявило статистично вірогідної різниці (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Ефективність стандартних методів лікування 25 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з PCI 7-12 балів

	п	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	13	0	2.1	0.082
Паліативна хіміотерапія	8	0	4.3	
Паліативна хірургія	4	50.0	4.2	

Прогноз для хворих з PCI 13+ балів (n=104) практично відповідав прогнозу хворих попередньої підгрупи (PCI 7-12 балів): медіана загальної виживаності склала 4,1 міс (95 % CI: 3,6 – 5,2), 1-річна виживаність – 5,5 % (95 % CI: 1,9-12,2). При аналізі ефективності стандартних методів лікування в даній підгрупі тільки системна паліативна хіміотерапія продемонструвала статистично вірогідне зростання прогнозу порівняно із застосуванням симптоматичної терапії (табл. 5.8, рис. 5.15).

Таблиця 5.8

Ефективність стандартних методів лікування 104 хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з PCI ≥ 13 балів

	n	1-річна виживаність, %	Медіана виживаності, міс	P
Симптоматична терапія	60	2.5	3.4	0.004
Паліативна хіміотерапія	32	8.9	6.0	
Паліативна хірургія	12	8.3	4.7	
Симптоматична терапія	60	2.5	3.4	0.26
Паліативна хірургія	12	8.3	4.7	
Симптоматична терапія	60	2.5	3.4	0.0008
Паліативна хіміотерапія	32	8.9	6.0	

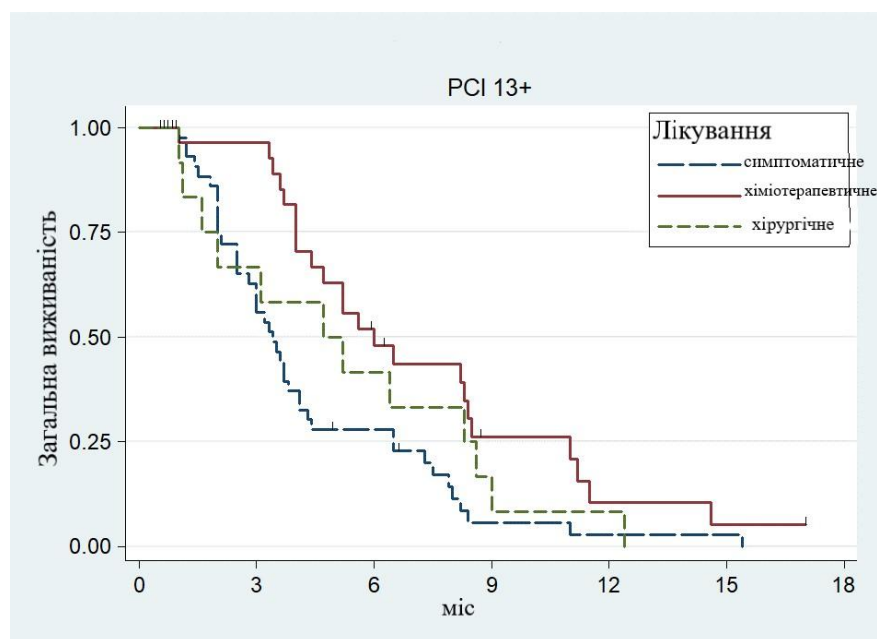


Рис. 5.15 Загальна виживаність 104 хворих 2 групи з перитонеальним раковим індексом ≥ 13 балів залежно від методу лікування

Таким чином, підсумовуючи результати даного розділу рукопису можна констатувати вкрай несприятливий прогноз для хворих на рак шлунка в IV фазі ІМК – медіана загальної виживаності склала всього 5,4 міс (95 % CI: 4,4 – 6,8), а 1-річна загальна виживаність – 18,4 % (95 % CI: 13,0 – 24,6). Бурхлива динаміка процесів ІМК в його IV фазі призводить до агресивної проліферації мікрометастазів в стромі субмезотеліальних шарів очеревини під стимулюючим впливом паракринних цитокінів перитонеальних макрофагів та мезотеліоцитів. З клінічного погляду такі процеси характеризуються швидкою маніфестацією макроскопічних перитонеальних метастазів та низькою ефективністю стандартних методів лікування. Власне агресивність процесів цієї фази ІМК є головною причиною відмови більшості хірургів від оперативного лікування хворих на РШ з імплантаційними метастазами, які розцінюються як абсолютний протипоказ до втручання. Дійсно, в низці ретроспективних та рандомізованих досліджень продемонстровано неефективність паліативних хірургічних втручань в резекційному об'ємі. Але чи дійсно оперативне лікування однаково неефективне у таких хворих? Ступінь розповсюдженості перитонеальних

метастазів раку шлунка потенційно може вплинути на прогноз та ефективність методів лікування таких хворих.

Результати даного розділу рукопису засвідчили вірогідне прогресивне зниження прогнозу хворих з ростом ступеню карциноматозу згідно класифікації JGCA. Несподіваний несприятливий прогноз у хворих без макроскопічної дисемінації з позитивними цитологічними змивами (P0Cyt+) пов'язаний із наявністю субклінічного мікроскопічного проте дифузного карциноматозу очеревини в умовах бурхливої активації усіх механізмів ІМК. Отже, незважаючи на відсутність маніфестованих імплантаційних метастазів, цитологічна верифікація мікрометастазів дозволяє вести мову про IV фазу ІМК. Проте хворі з P1 дисемінацією продемонстрували в нашому дослідженні вірогідно кращий прогноз – 1-річна виживаність склала 47,2 %. Очевидно, така підгрупа хворих є еквівалентом олігометастатичного статусу ітраперитонеально дисемінованого раку шлунка, що ілюструє більш індолентний варіант перебігу подій ІМК у таких хворих. Аналогічно підгрупа хворих з PCI в межах 1-6 балів продемонструвала прогноз, що відповідає олігометастатичному характеру перебігу дисемінованого РШ. Перевищення показника PCI більше 7 балів прогностично демонструвало агресивну імплементацію механізмів IV фази ІМК. Відтак, на підтвердження цієї тези, оригінальним результатом нашого дослідження стала констатація відсутності різниці виживаності хворих на РШ з PCI 7-12 та ≥ 13 балів. Літературний наратив публікацій щодо інших локалізацій злоякісних пухлин свідчить про наявність різниці виживаності для таких підгруп хворих.

В Розділі 3 даного рукопису продемонстровано вірогідний вплив на прогноз гістологічної форми локалізованого та місцево-поширеного РШ. На відміну від цього, результати даного розділу рукопису свідчать, що в умовах імплементації механізмів IV фази ІМК фактор гістологічного варіанту РШ втрачає свій прогностичний вплив.

Результати даного розділу дослідження засвідчили, що застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечує вірогідне зростання виживаності лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування (P1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів), що

часто є відображенням олігометастатичного характеру перебігу захворювання. Нами продемонстровано також, що паліативні втручання із масивним резидуальним інтраперитонеальним процесом (характер резидуальних метастазів СС-2) не забезпечують зростання прогнозу та показово відповідають прогнозу хворих із консервативним підходом лікування.

У хворих із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (РЗ згідно JGCA, PCI ≥ 13 балів) паліативні втручання в резекційному об'ємі не продемонстрували ефективності, натомість проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне, проте вірогідне, зростання виживаності. Низька ефективність системної хіміотерапії у хворих на етапі IV фази ІМК раку шлунка обумовлена наявністю перитонео-плазматичного бар'єру, що не дозволяє забезпечити високі концентрації хіміопрепаратів внутрішньочеревно та ефективно впливати на мікрометастази, що знаходяться у вільному інтраперитонеальному стані; а також наявними механізмами хіміорезистентності клітин маніфестованих імплантаційних метастазів, що знаходяться в стромі очеревини.

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних публікаціях: 245, 249, 255, 263, 274.

РОЗДІЛ 6

ОБГРУНТУВАННЯ ТА КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ БІДИРЕКЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕРМІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ (HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY – HIPEC) В УМОВАХ ІНІЦІАЦІЇ ТА МАНІФЕСТАЦІЇ (I-IV ФАЗ) ІНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОГО МЕТАСТАТИЧНОГО КАСКАДУ РАКУ ШЛУНКА (3 ГРУПА ХВОРИХ)

6.1. Безпосередні результати лікування хворих на рак шлунка із застосуванням бідирекційної HIPEC.

З метою оцінки клінічної ефективності оригінальної методики бідирекційного режиму застосування HIPEC, проведено вивчення результатів комбінованого лікування хворих на РШ із застосуванням даної методики.

Середня температура на вхідній магістралі під час проведення процедури бідирекційної HIPEC склала $44,45 \pm 1,1$ °C. Динаміка середньої температури на вхідній магістралі під час HIPEC представлена в табл. 6.1, рис. 6.1.

Таблиця 6.1

Динаміка температури на вхідній магістралі під час проведення бідирекційної HIPEC у 49 хворих 3 групи

Час від початку HIPEC, хв	Середнє значення температури, °C	Стандартне квадратичне відхилення, °C	Мінімальне значення, °C	Максимальне значення, °C
0	41.54	1.10	39	44
10	43.38	1.13	41	45
20	44.60	0.79	42	45.5
30	44.91	0.44	43	45.5
40	44.94	0.37	44	45.5
50	45.01	0.29	44	45.5
60	45.03	0.25	44	45.5
70	45.05	0.27	44	45.5
80	45.05	0.27	44	45.5
90	45.05	0.27	44	45.5

Середня температура на вихідній магістралі під час проведення процедури бідирекційної НІРЕС склала $41,46 \pm 1,7$ °С. Динаміка середньої температури на вихідній магістралі під час НІРЕС представлена в табл. 6.2, рис. 6.1.

Таблиця 6.2

Динаміка температури на вихідній магістралі під час проведення бідирекційної НІРЕС у 49 хворих 3 групи

Час від початку НІРЕС, хв	Середнє значення температури, °С	Стандартне квадратичне відхилення, °С	Мінімальне значення, °С	Максимальне значення, °С
0	38.24	0.77	36	40
10	39.89	1.02	37	42
20	41.22	0.94	40	43
30	41.67	0.89	40	43
40	42	0.79	40	43
50	42.14	0.67	41	43
60	42.28	0.67	41	43
70	42.33	0.59	41	43
80	42.37	0.53	41	43
90	42.41	0.57	41	44

Середнє значення системної температури тіла пацієнта (виміряне в середньому вусі) під час проведення процедури бідирекційної НІРЕС склала $36,57 \pm 0,82$ °С. Динаміка середньої системної температури тіла хворого під час бідирекційної НІРЕС представлена в табл. 6.3, рис. 6.1.

Таблиця 6.3

**Динаміка системної температури тіла під час проведення бідирекційної
НІРЕС у 49 хворих 3 групи**

Час від початку НІРЕС, хв	Середнє значення температури, °С	Стандартне квадратичне відхилення, °С	Мінімальне значення, °С	Максимальне значення, °С
0	35.85	0.81	34	38
10	35.89	0.84	34	38
20	36.12	0.85	34	38
30	36.26	0.86	34	38
40	36.46	0.84	34	38
50	36.71	0.84	35	38
60	36.87	0.85	35	39
70	37	0.87	35	39
80	37.25	0.83	36	39
90	37.29	0.82	36	39

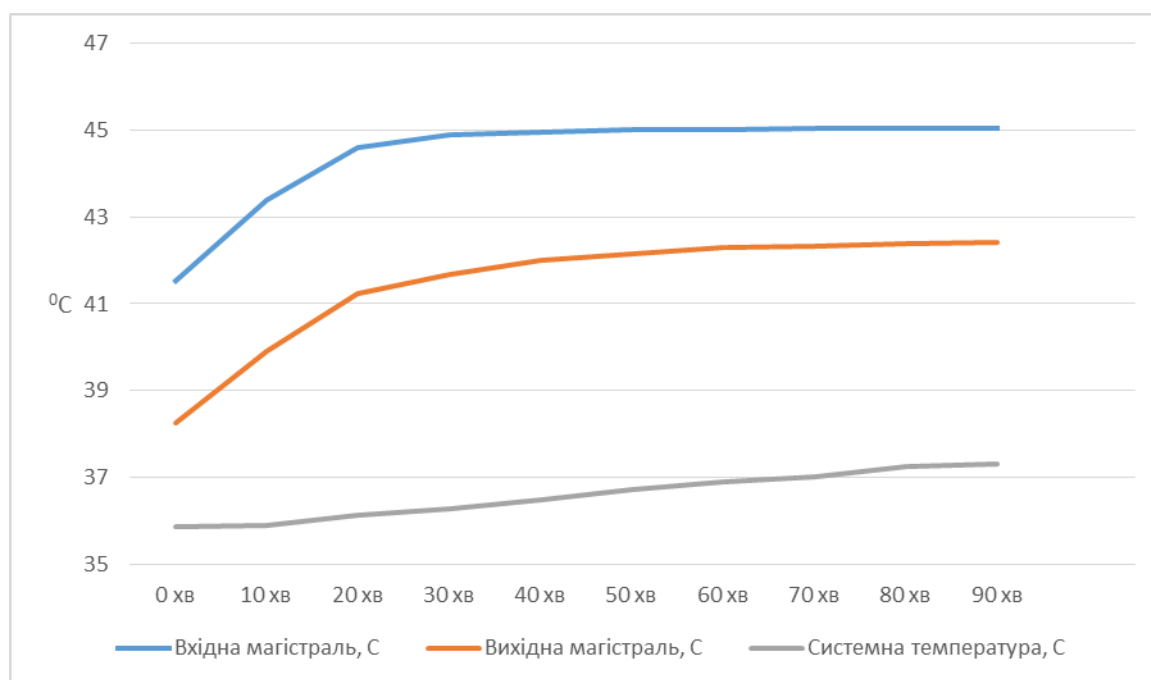


Рис. 6.1 Температурні показники в динаміці проведення процедури бідирекційної НІРЕС у хворих 3 групи

Середній показник темпу діурезу під час проведення процедури бідирекційної НІРЕС склав $12,71 \pm 4,84$ мл/хв. Динаміка об'єму діурезу під час бідирекційної НІРЕС представлена в табл. 6.4, рис. 6.2.

Таблиця 6.4

**Динаміка об'єму діурезу під час проведення бідирекційної НІРЕС у 49 хворих
3 групи**

Час від початку НІРЕС, хв	Середній об'єм діурезу від початку НІРЕС, мл	Стандартне квадратичне відхилення, мл	Мінімальне значення, мл	Максимальне значення, мл
10	112.65	104.76	3	500
20	226.33	179.14	20	700
30	385.1	243.16	50	1000
40	582.65	300.97	100	1200
50	751.02	322.83	200	1500
60	895.92	339.71	250	1700
70	1009.38	356.05	300	1900
80	1098.96	388.33	300	2200
90	1122.92	410.63	300	2200

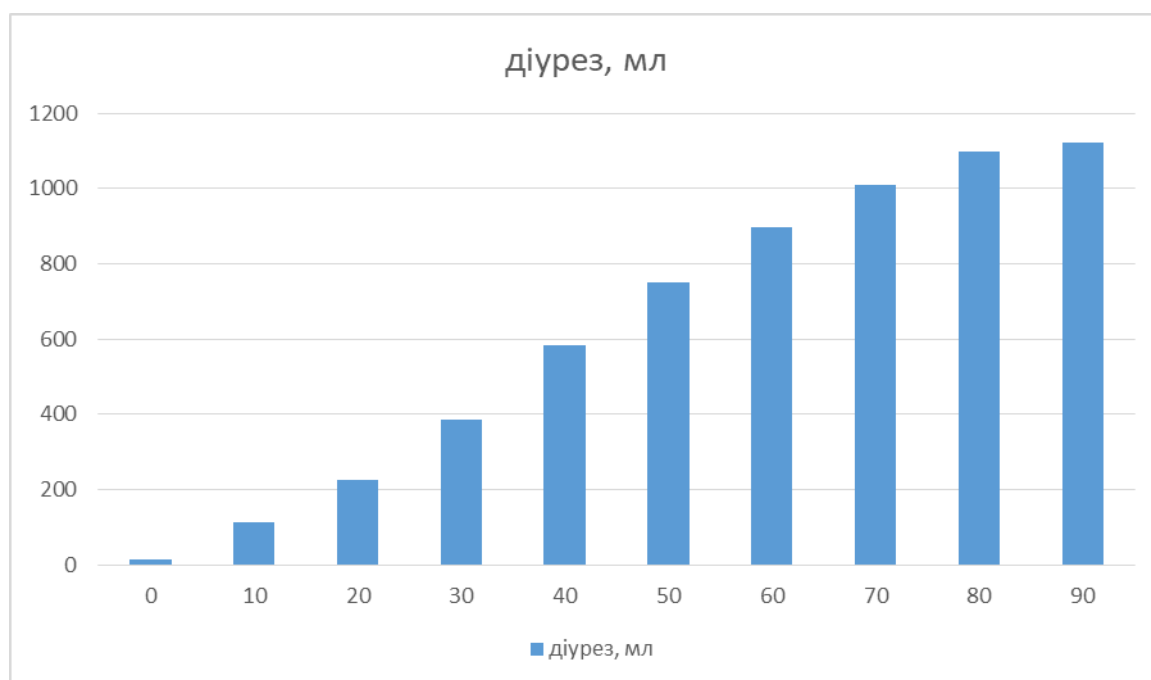


Рис. 6.2 Динаміка діурезу під час проведення процедури бідирекційної НІРЕС у хворих 3 групи

Середній післяопераційний термін перебування у стаціонарі хворих 3 групи склав $16,43 \pm 6,1$ діб (від 9 до 43 діб) та залежав від наявності післяопераційних ускладнень.

Післяопераційні хірургічні ускладнення (до 30 діб після хірургічного втручання) розвинулись у 7 (14,3 %) хворих після хірургічного лікування місцево-поширеного та інтраперитонеально дисемінованого РШ із застосуванням бідирекційної НІРЕС. В табл. 5.5 подано структуру післяопераційних ускладнень у хворих 3 групи згідно класифікації Clavien-Dindo (у 1 хворого розвинулось одночасно два ускладнення).

Таблиця 6.5

**Структура хірургічних ускладнень у хворих 3 групи згідно класифікації
Clavien-Dindo**

Ускладнення	Кількість хворих абс. (відн. %)
ступінь I-II	
Госпітальна пневмонія	1 (2,04 %)
ступінь III-IV	
Спайкова кишкова непрохідність	2 (4,08 %)
Гострий післяопераційний панкреатит + піддіафрагмальний абсцес	1 (2,04 %)
Недостатність езофагоєюно анастомозу	1 (2,04 %)
Перфорація гострої виразки куки шлунка	1 (2,04 %)
ступінь V	
Недостатність езофагоєюно анастомозу	1 (2,04 %)
Всього	7 (100 %)

Як видно з табл. 6.5 післяопераційну летальність (ступінь ускладнень V згідно Clavien-Dindo) після хірургічного лікування із застосуванням бідирекційної НІРЕС склав 1 (2,04 %) хворий, що помер внаслідок недостатності швів езофогоєюноанастомозу.

Небажані явища токсичності як наслідок застосування бідирекційної НІРЕС зафіксовано у 40 (81,63 %) хворих 3 групи. У 7 (14,3 %) хворих групи зафіксовано наявність одночасно 3-х явищ токсичності, у 8 (16,3 %) хворих – 4-х явищ та у 3 (6,12 %) хворих – одночасно 5-ти явищ токсичності. Структуру небажаних явищ згідно з Критеріями загальної термінології побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) у хворих 3 групи подано у табл. 6.6.

Таблиця 6.6

Структура явищ токсичності у 49 хворих 3 групи згідно критеріїв CTCAE

Явища токсичності		Кількість хворих, абс. (відн. %)	
Лейкопенія	ступінь I	6 (12,24 %)	20 (40,82 %)
	ступінь II	8 (16,33 %)	
	ступінь III	4 (8,16 %)	
	ступінь IV	2 (4,08 %)	
Анемія	ступінь I-II	22 (44,9 %)	29 (59,19 %)
	ступінь III-IV	7 (14,29 %)	
Тромбоцитопенія	ступінь I	11 (22,45 %)	13 (26,53 %)
	ступінь II	2 (4,08 %)	
Гіпертрансаміназемія	ступінь I	23 (46,94 %)	
Нефротоксичність	ступінь I	10 (20,41 %)	
Гіперамілаземія	ступінь II	13 (26,53 %)	
Тошнота	ступінь I	2 (4,08 %)	

Як видно з табл. 6.6 лейкопенію після проведення бідирекційної НІРЕС зафіксовано більше ніж у третини пацієнтів групи (40,82%), однак, важкого

ступеня (III та IV ступінь) лейкопенія зустрічалася рідко – 8,16 % та 4,08 %, відповідно. Випадки важкого ступеня лейкопенії розвивались в інтервалі від 6-ї до 17-ї доби після операції. Динаміку рівня лейкоцитів в периферичній крові в післяопераційному періоді відображено в табл. 6.7 та рис. 6.3.

Таблиця 6.7

**Динаміка рівня лейкоцитів в периферичній крові після проведення
хірургічних втручань із використанням бідирекційної НІРЕС у хворих 3
групи**

Післяопераційна доба	Середній рівень лейкоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	Стандартне квадратичне відхилення, $\times 10^9/\text{л}$	Мінімальне значення, $\times 10^9/\text{л}$	Максимальне значення, $\times 10^9/\text{л}$
доба 1	12,69	4,48	4,5	23,9
доба 3	10,13	4,89	3,4	33,9
доба 6	7,58	4,15	1,9	29,1
доба 9	7,07	3,78	1,0	21,2
доба 12	5,99	2,98	0,8	12,1
доба 17	5,4	2,71	0,8	12,3

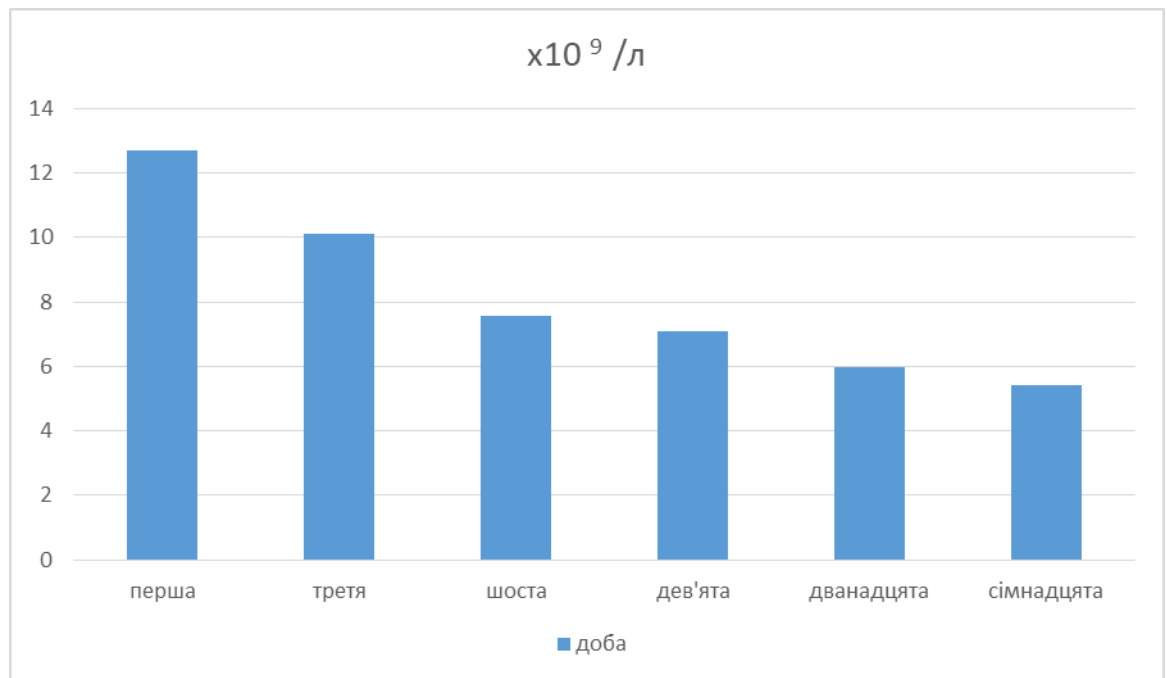


Рис. 6.3 Динаміка рівня лейкоцитів в периферичній крові після проведення
хірургічних втручань із використанням бідирекційної НІРЕС у хворих 3 групи

Як видно з табл. 6.6 анемію різних ступенів вираженості зафіксовано у двох третин хворих (59,19 %), проте цей тип небажаних явищ пов'язаний більше з інтраопераційною крововтратою ніж із проведенням бідирекційної НІРЕС. Також випадки гіперамілаземії II ступеня (26,53 %) пов'язані очевидно в першу чергу із травматичністю хірургічного втручання (регіонарної лімфодисекції) ніж із проведенням бідирекційної НІРЕС.

Випадків важких ступенів нефротоксичності зафіксовано не було. Серед зафіксованих випадків нефротоксичності I ступеня середній рівень креатиніну в периферичній крові склав $133,2 \pm 12,12$ ммоль/л (від 121 до 165 ммоль/л).

Випадки легких ступенів тромбоцитопенії (26,53 %), гіпертрансаміназемії (46,94 %) та еметогенної токсичності (4,08 %) прямо пов'язані із системною дією цитостатиків застосованих під час бідирекційної НІРЕС.

6.2. Віддалені результати лікування хворих на рак шлунка із застосуванням бідирекційної НІРЕС.

Після проведеного лікування усі хворі 3 групи були під диспансерним спостереженням. Випадків вибувших із спостереження живих хворих не було. До цензурованих віднесено 1 (2,04 %) випадок післяопераційної летальності.

Враховуючи різну клінічну мету та стратегію застосування бідирекційної НІРЕС щодо різних фаз ІМК, аналіз віддалених результатів лікування хворих 3 групи проведено окремо для 3А підгрупи (ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС після радикальних втручань у хворих на місцево-поширений РШ) та 3Б підгрупи (терапевтичного застосування бідирекційної НІРЕС у хворих з маніфестованими перитонеальними метастазами після циторедуктивних втручань).

У 3А підгрупі зафіксовано 10 випадків (47,62 %) прогресування РШ після проведеного радикального комбінованого лікування. Серед випадків прогресування переважали хворі з розвитком ІПР – 7 хворих (70 %), хоча у 3 випадках (30 %) зафіксовано розвиток метастазів іншого характеру (табл. 6.8). Отже, рівень ІПР у 3А підгрупі склав 33,3 % (7 хворих).

Таблиця 6.8

Структура випадків рецидивування РШ у хворих 3А підгрупи

Характер рецидиву	Кількість хворих абс. (відн. %)
Інтраперитонеальний рецидив	5 (23,81 %)
Інтраперитонеальний рецидив + метастази у відділені лімфовузли	1 (4,76 %)
Інтраперитонеальний рецидив + метастази у кістки	1 (4,76 %)
Метастази у віддалені лімфатичні вузли	1 (4,76 %)
Метастази у кістки	2 (9,52 %)
Без рецидиву	11 (52,4 %)
Всього	21 (100 %)

Віддалені результати лікування хворих 3А підгрупи представлено у табл. 6.9 та рис 6.4.

Таблиця 6.9

Вживаність хворих на РШ 3А підгрупи

Вживаність	Значення, міс	[95 % CI]
Медіана безрецидивної виживаності	50 ± 26,2	9 -
Медіана виживаності без інтраперитонеального рецидиву	не досягнута	-
Медіана загальної виживаності	59 ± 29,31	12 -

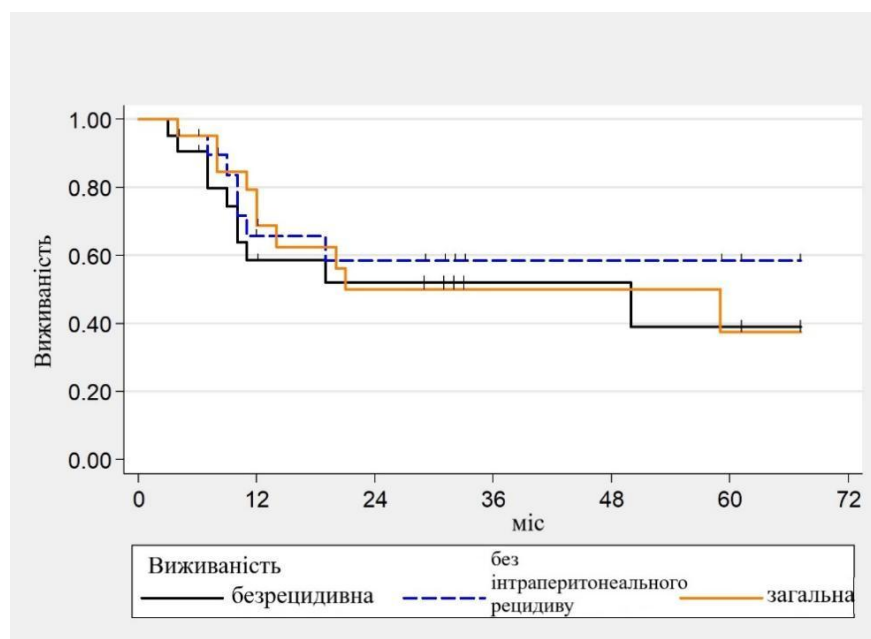


Рис. 6.4 Вживаність хворих на РШ 3А підгрупи після проведення хірургічних втручань із використанням бідирекційної НІРЕС в ад'ювантному режимі

Результати монофакторного аналізу потенційних прогностичних факторів впливу на вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3А підгрупи представлено у табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Моноваріаційний аналіз потенційних прогностичних факторів вживаності без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3А підгрупи

Прогностичний фактор	χ^2	p
Вік	1,01	0,31
Стать	0,26	0,61
Площа пухлинної інвазії серозної оболонки	1,02	0,31
Гістологічна структура	0,33	0,95
Категорія pT (pT4a, pT4b)	0,58	0,44
Категорія pN	8,82	0,066
Стадія TNM7	8,37	0,039

Як видно з табл. 6.10 впливом на межі статистичної вірогідності на виживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3А підгрупи характеризувався рівень ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів (табл. 6.11) та статистично вірогідним впливом – стадія раку шлунка згідно TNM7.

Таблиця 6.11

Вживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих 3А підгрупи в залежності від рівня ураження регіонарних лімфатичних вузлів

Категорія pN	n	значення, міс
pN0	5	не досягнута
pN1	6	не досягнута
pN2	6	19 ± 5,57
pN3a	2	11
pN3b	2	7

Результати монофакторного аналізу потенційних прогностичних факторів впливу на загальну виживаність у хворих 3А підгрупи представлено у табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Моноваріаційний аналіз потенційних прогностичних факторів загальної виживаності у хворих 3А підгрупи

Прогностичний фактор	χ^2	p
Вік	1,82	0,17
Стать	0,11	0,74
Площа пухлинної інвазії серозної оболонки	1,45	0,23
Гістологічна структура	1,7	0,64
Категорія pT (pT4a, pT4b)	0,06	0,8
Категорія pN	18,15	0,0012
Стадія TNM7	12,34	0,0063

Як видно з табл. 6.12 статистично вірогідним впливом на загальну виживаність у хворих 3А підгрупи характеризувався рівень ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів та стадія раку шлунка згідно TNM7 (табл. 6.13, рис. 6.5).

Таблиця 6.13

Загальна виживаність хворих 3А підгрупи в залежності від стадії раку шлунка (TNM7)

стадія	n	значення, міс
IIВ	5	59
IIIA	5	12
IIIB-IIIC	11	14 ± 5,42

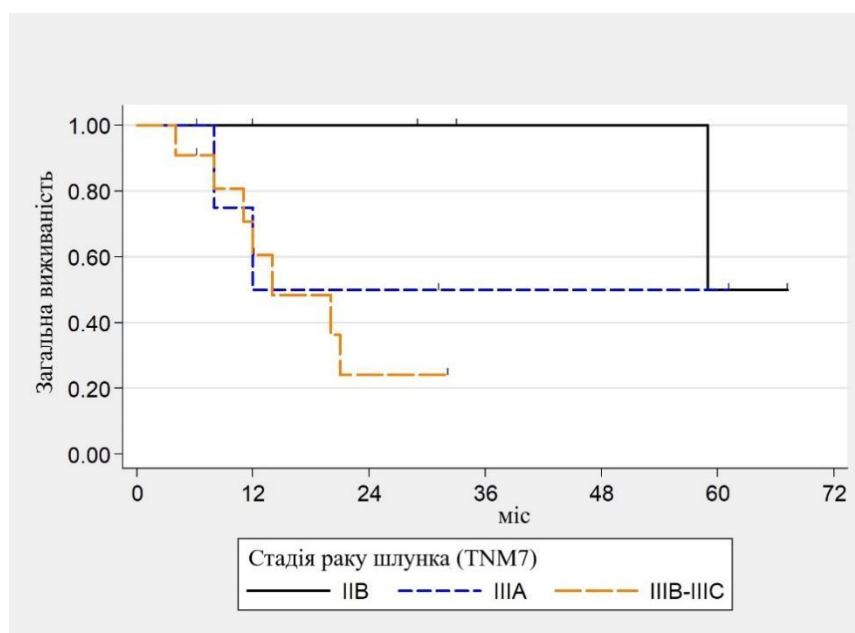


Рис. 6.5 Загальна виживаність хворих 3А підгрупи в залежності від стадії раку шлунка (TNM7)

Серед 28 хворих 3Б підгрупи зафіксовано 17 випадків (60,71 %) прогресування РШ після проведеного комбінованого лікування інтраперитонеально дисемінованого раку шлунка. Серед випадків прогресування переважали хворі з розвитком ППР – 14 хворих (82,35 %), хоча у 3 випадках (17,65

%) зафіксовано розвиток метастазів іншого характеру (табл. 6.14). Отже, рівень ІПР у 3Б підгрупі склав 50 % (14 хворих).

Таблиця 6.14

Структура випадків рецидивування РШ у хворих 3Б підгрупи

Характер рецидиву	Кількість хворих абс. (відн. %)
Інтраперитонеальний рецидив	10 (35,71 %)
Інтраперитонеальний рецидив + метастази у відділені лімфовузли	3 (10,71 %)
Метастази у віддалені лімфовузли + метастази у кістки	1 (3,57 %)
Метастази у віддалені лімфатичні вузли	1 (3,57 %)
Метастази у кістки	1 (3,57 %)
Інтраперитонеальний рецидив + метастази в печінку + метастази у віддалені лімфовузли	1 (3,57 %)
Без рецидиву	11 (39,29 %)
Всього	28 (100 %)

Віддалені результати лікування хворих 3Б підгрупи представлено у табл. 6.15 та рис 6.6.

Таблиця 6.15

Вживаність хворих на РШ 3Б підгрупи

Вживаність	Значення, міс	[95 % CI]
Медіана безрецидивної виживаності	10 ± 1,18	8 - 17
Медіана виживаності без інтраперитонеального рецидиву	12 ± 1,25	9 - 19
Медіана загальної виживаності	15 ± 3,25	12 - 23

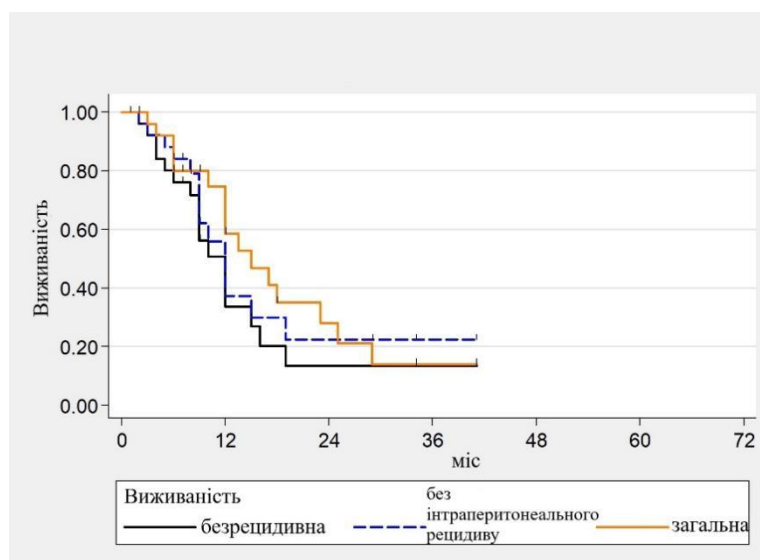


Рис. 6.6 Вживаність хворих на РШ 3Б підгрупи після проведення циторедуктивних хірургічних втручань та використання бідирекційної НІРЕС

Результати монофакторного аналізу потенційних прогностичних факторів впливу на вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3Б підгрупи представлено у табл. 6.16.

Таблиця 6.16

Моноваріаційний аналіз потенційних прогностичних факторів вживаності без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3Б підгрупи

Прогностичний фактор	χ^2	p
Вік	0,02	0,88
Стать	0,01	0,99
Рівень перитонеального індексу раку	11,97	0,0025
Ступінь карциноматозу згідно JGCA	16,96	0,0007
Гістологічна структура	2,1	0,35
Категорія pN	2,59	0,63

Як видно з табл. 6.16 статистично вірогідним впливом на вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 3Б підгрупи характеризувалися

перитонеальний індекс раку та ступінь карциноматозу згідно JGCA (табл. 6.17, рис. 6.7).

Таблиця 6.17

Вживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих 3Б підгрупи в залежності від ступеню карциноматозу згідно з JGCA

Ступінь	n	значення, міс	[95 % CI]
P0(Cyt+)	2	не досягнута	-
P1	17	$12 \pm 2,17$	9 - 19
P2	7	$12 \pm 1,15$	3 -
P3	2	2	2 -
Всього	28	$12 \pm 1,25$	9 - 19

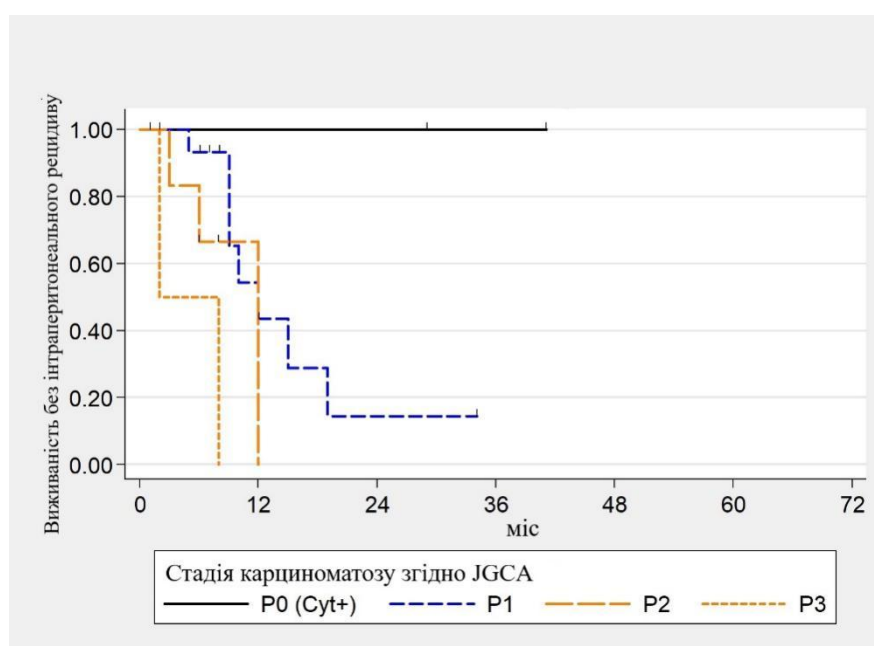


Рис. 6.7 Вживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих на РШ 3Б підгрупи після проведення циторедуктивних хірургічних втручань та використання бідирекційної HIPEC в залежності від ступеню карциноматозу згідно JGCA

Результати монофакторного аналізу потенційних прогностичних факторів впливу на загальну виживаність у хворих 3Б підгрупи представлено у табл. 6.18.

Таблиця 6.18

**Моноваріаційний аналіз потенційних прогностичних факторів
загальної виживаності у хворих 3Б підгрупи**

Прогностичний фактор	χ^2	<i>p</i>
Вік	0,36	0,55
Стать	0,19	0,66
Рівень перитонеального індексу раку	0,1	0,95
Ступінь карциноматозу згідно JGCA	3,65	0,084
Гістологічна структура	9,77	0,0075
Категорія pN	8,39	0,08

Як видно з табл. 6.18 статистично вірогідним впливом на загальну виживаність у хворих 3Б підгрупи характеризувалася гістологічна структура пухлини (табл. 6.19) та на межі статистичної вірогідності ступінь карциноматозу згідно JGCA.

Таблиця 6.19

**Загальна виживаність хворих 3Б підгрупи в залежності від гістологічної
структури пухлини**

Гістологічна структура	n	значення, міс	[95 % CI]
Аденокарцинома G3	2	17	17 -
Дискогезивна карцинома	18	$18 \pm 5,75$	10 - 29
Дискогезивна карцинома з персневидно-клітинним фенотипом	8	$6 \pm 2,42$	3 -
Всього	28	$15 \pm 3,25$	12 - 23

Таким чином, одним із можливих варіантів інтраперитонеальної терапії у хворих на рак шлунка із маніфестованими імплантаційними метастазами чи високим ризиком їх метакронного розвитку є HIPEC, що широко сьогодні

застосовується в клінічній практиці. Проте, беручи до уваги наявність макрометастазів необхідним є застосування їх повної макроскопічної хірургічної циторедукції з очеревини з метою переведення процесу в мікроскопічний резидуальний характер з ефективною його елімінацією інтраперитонеальною хіміогіпертермією. З іншого боку враховуючи наявність мікрометастазів в двох компартментах – у вільному інтраперитонеальному просторі а також в глибоких недосяжних для інтраперитонеальної хіміотерапії шарах субмезотеліальної стромі очеревини (куди клітини потрапляють як шляхом мезотеліальної транслокації так і прямим шляхом через стомати до субмезотеліальних лімфатичних цистерн) очевидним стає застосування HIPEC в бідирекційному режимі. В режимі бідирекційного введення цитостатиків (одночасно внутрішньочеревного та внутрішньовенного) створюється найефективніша їх концентрація у всіх компартментах системи вільної черевної порожнини та структур очеревини з найвищими теоретичними шансами на ефективну клінічну імплементацію. Бідирекційний режим проведення HIPEC було раніше апробовано для інших злоякісних пухлин з імплантаційними метастазами (колоректального раку, мезотеліоми очеревини), проте, в рамках даного дослідження вперше клінічно апробований для хворих на рак шлунка.

Незважаючи на наявність перитонео-плазматичного бар'єру частина дози інтраперитонеально введених хіміопрепаратів під час процедури HIPEC резорбується в системний кровотік та може асоціюватися із явищами гематологічної та інших видів токсичності. Окрім того, бідирекційний характер проведення HIPEC передбачає безпосереднє внутрішньовенне введення 5-фторурацилу, що ще більше підвищує ризик системної токсичності. Відтак, результати даного дослідження зафіксували доволі високий рівень гематологічної токсичності – 40,82 %, проте, випадки лейкопенії важких ступенів (III та IV ступенів) зустрічалася доволі рідко – 8,16 % та 4,08 %, відповідно. За умови підтримання належного темпу діурезу протягом всієї процедури бідирекційної HIPEC продемонстрованого в даному дослідженні, ризик нефротоксичності I ступеня склав 20,41 % без зафіксованих випадків важких нефропатій. Отже, наведені в даному розділі рукопису дані щодо рівнів хірургічних ускладнень та

небажаних явищ токсичності свідчать про безпечний профіль застосування методики НІРЕС в бідирекційному режимі в клінічній практиці.

В підгрупі ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС серед випадків прогресування захворювання 30 % склали випадки екстраперитонеального метастазування, відтак, склалася ситуація коли медіана БПРВ була вищою від медіани загальної виживаності. Даний факт є непрямим свідченням ефективності бідирекційної НІРЕС в ад'ювантному режимі на етапі I-II фаз ІМК раку шлунка. Цю ж тезу також підтверджує відсутність вірогідного впливу площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки хворих 3А підгрупи на БПРВ та загальну виживаність в умовах застосування бідирекційної НІРЕС, що потенційно здатна до ефективної елімінації вільних інтраперитонеальних чи в стані адгезії до мезотелію злоякісних клітин на етапах I-II фази ІМК. Варто зазначити, що фактор значної площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка вірогідно впливав на ризик ППР та виживаність у попередніх розділах рукопису у хворих без ад'ювантного інтраперитонеального лікування.

Моноваріаційний аналіз підгрупи ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС засвідчив статистично вірогідний вплив на загальну виживаність статусу регіонарних лімфатичних вузлів, що підвищує ризик екстраперитонеального метакронного метастазування у віддалені лімфовузли після радикального лікування. Показовим в цьому сенсі є підгрупа хворих з стадією ІІВ без ураження регіонарних лімфатичних вузлів, та відтак можливості прогресування по лімфогенному шляху, однак із субтотальним ураженням серозної оболонки та отже, як визначено у попередніх розділах рукопису, вкрай високим ризиком ППР – де після ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС досягнуто загальну виживаність на рівні 59 міс. Отже, беручи до уваги, що підгрупу 3А складали хворі з дифузним типом раку шлунка та ураженням серозної оболонки шлунка на значній площі, показник ППР на рівні 33,3% після застосування бідирекційної НІРЕС свідчить про перспективні результати даної методики в реальній клінічній практиці в ад'ювантному режимі. Троє пацієнтів (14,3 %) з даної підгрупи високого ризику ППР мали незвичні для раку шлунка метакронні метастази в кістки. Очевидно такі метакронні гематогенні метастази не мали б шансів на

клінічну маніфестацію у випадку розвитку швидкого ІПР, який як було продемонстровано в попередніх розділах рукопису характеризується вкрай низьким показником виживаності після розвитку рецидиву. Відтак, базуючись на результатах даного дослідження, запропоновано оригінальний алгоритм комбінованого лікування раку шлунка з пухлинною інвазією серозної оболонки та високим ризиком інтраперитонеального рецидиву з персоніфікованим застосуванням НІРЕС в бідирекційному режимі (рис. 6.8).

В терапевтичній підгрупі застосування бідирекційної НІРЕС в умовах активації процесів всіх чотирьох фаз ІМК більшість випадків прогресування після лікування складали інтраперитонеальні рецидиви. Отже, медіана БПРВ була нижчою від медіани загальної виживаності, яка склала 15 міс, що для хворих з маніфестованими імплантаційними метастазами є очевидно вищим результатом за ефективність системного лікування. Найвищі показники медіани ЗВ було досягнуто в підгрупах хворих з P0(Cyt+) та P1 ступенями карциноматозу – 29 міс та 13,5 міс, відповідно. Даний факт потенційно може свідчити про застосування НІРЕС в умовах наближених до ад'ювантних після переведу макроскопічного карциноматозу в мікроскопічний. Підтвердженням цього є практично однакові рівні медіани загальної виживаності в підгрупах хворих: з стадією ІІВ-ІІС з ад'ювантним застосуванням бідирекційної НІРЕС та хворих на ІV стадію після повної циторедукції та терапевтичного застосування бідирекційної НІРЕС.

Найгірший прогноз було зафіксовано для кількох хворих із дифузним карциноматозом очеревини, де бурхливо реалізують себе різні механізми ІV фази ІМК, і застосування бідирекційної НІРЕС не впливає на перебіг захворювання. Отже, на перший план майбутніх досліджень виходить проблема сегрегації групи хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами та олігометастатичним характером їх поведінки. Формування такої групи хворих на інтраперитонеально поширений рак шлунка з індолентним типом перебігу, що потенційно можуть отримати найбільшу користь від агресивного хірургічного та локо-регіонарного хіміотерапевтичного впливу, можливе в першу чергу за допомогою молекулярних предикторних маркерів.

Позаяк, результати даного розділу рукопису засвідчили ефективність застосування HIPEC в бідирекційному режимі у хворих з маніфестованими перитонеальними імплантами після хірургічної циторедукції. Оскільки рівень ППР в групі хворих з уже реалізованим імплантаційним шляхом метастазування після комбінованого лікування склав лише 50 % (14 хворих). У решти 50 % хворих можна робити висновок про якісні ультраструктурні зміни на рівні усіх чотирьох етапів ІМК внаслідок застосування комбінованого лікування: від ліквідації маніфестованих макроскопічних імплантів на очеревині, до елімінації мікроскопічних метастазів на етапах їх десквамації, міграції чи адгезії до дистантних сайтів очеревини, а також мікрометастазів розміщених глибоко в субмезотеліальних лімфатичних протоках. Окрім того, можна робити висновок щодо потенційного впливу синергії гіпертермії та цитостатиків на інтраперитонеальний ландшафт цитокінів, активності перитонеальних макрофагів та інших факторів пухлинного мікрооточення, тощо. Клінічні результати застосування циторедуктивних втручань в комбінації із HIPEC в бідирекційному режимі та системною хіміотерапією дозволяють робити принциповий висновок щодо потенційної можливості дефрагментації чи дезорганізації гармонійного, комплементарного, однонаправленого та незворотнього каскаду молекулярних подій ІМК принаймі у частини хворих на РШ з маніфестованими імплантаційними метастазами, що раніше не мали жодних шансів на куративне лікування за умови консервативної тактики. Відтак спираючись на вищезазначені результати запропоновано оригінальний алгоритм комбінованого лікування раку шлунка з лімітованими перитонеальними метастазами з застосуванням циторедуктивних втручань та HIPEC в бідирекційному режимі (рис. 6.9).

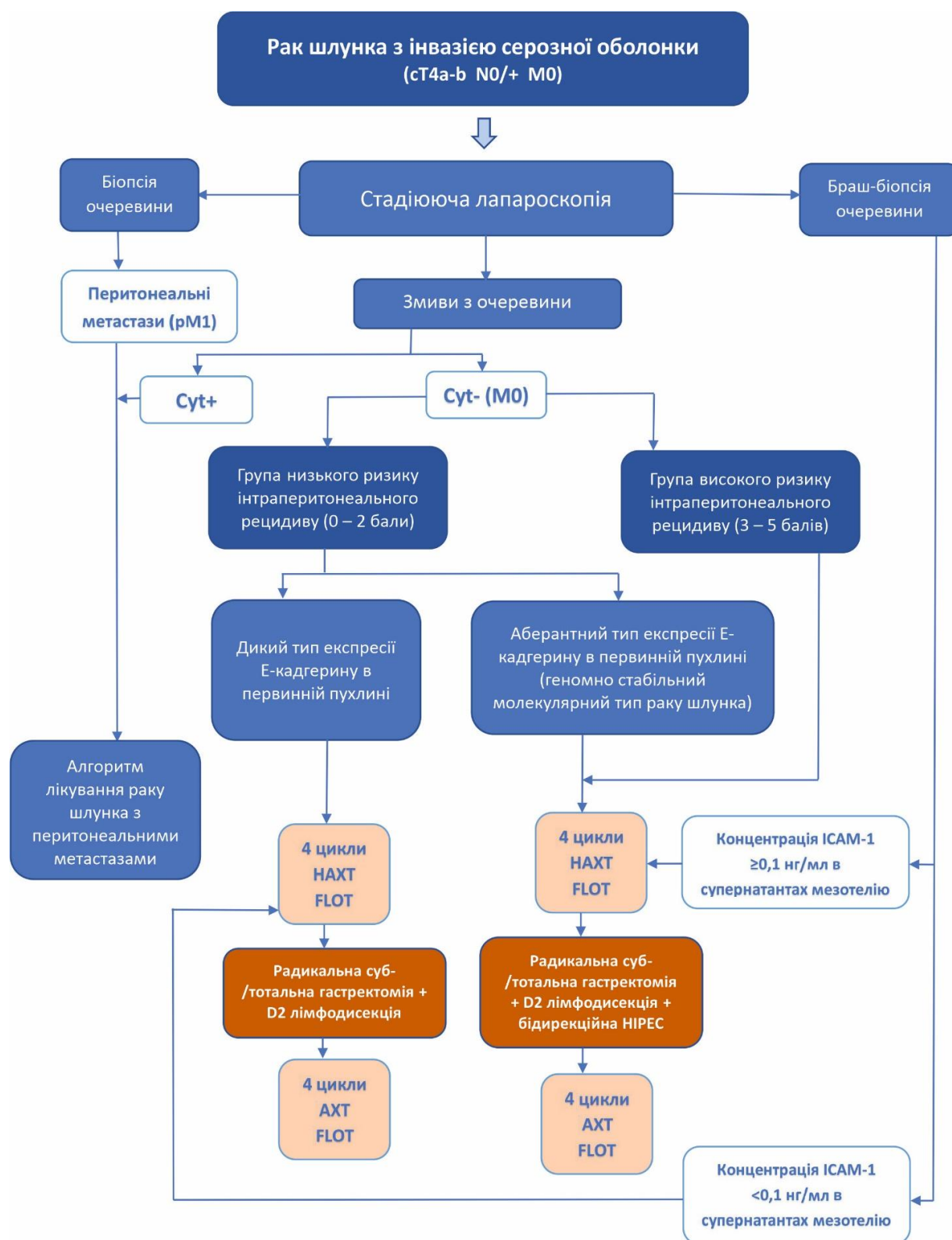


Рис. 6.8 Алгоритм персоналізованого підходу до комбінованого лікування раку шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву з використанням HIPEC в бідирекційному режимі.

HAXT – неoad’ювантна хіміотерапія, AXT – ад’ювантна хіміотерапія, FLOT – 5-флуороурацил, лейковорин, оксалиплатин, доцетаксел, ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1, молекула міжклітинної адгезії 1.

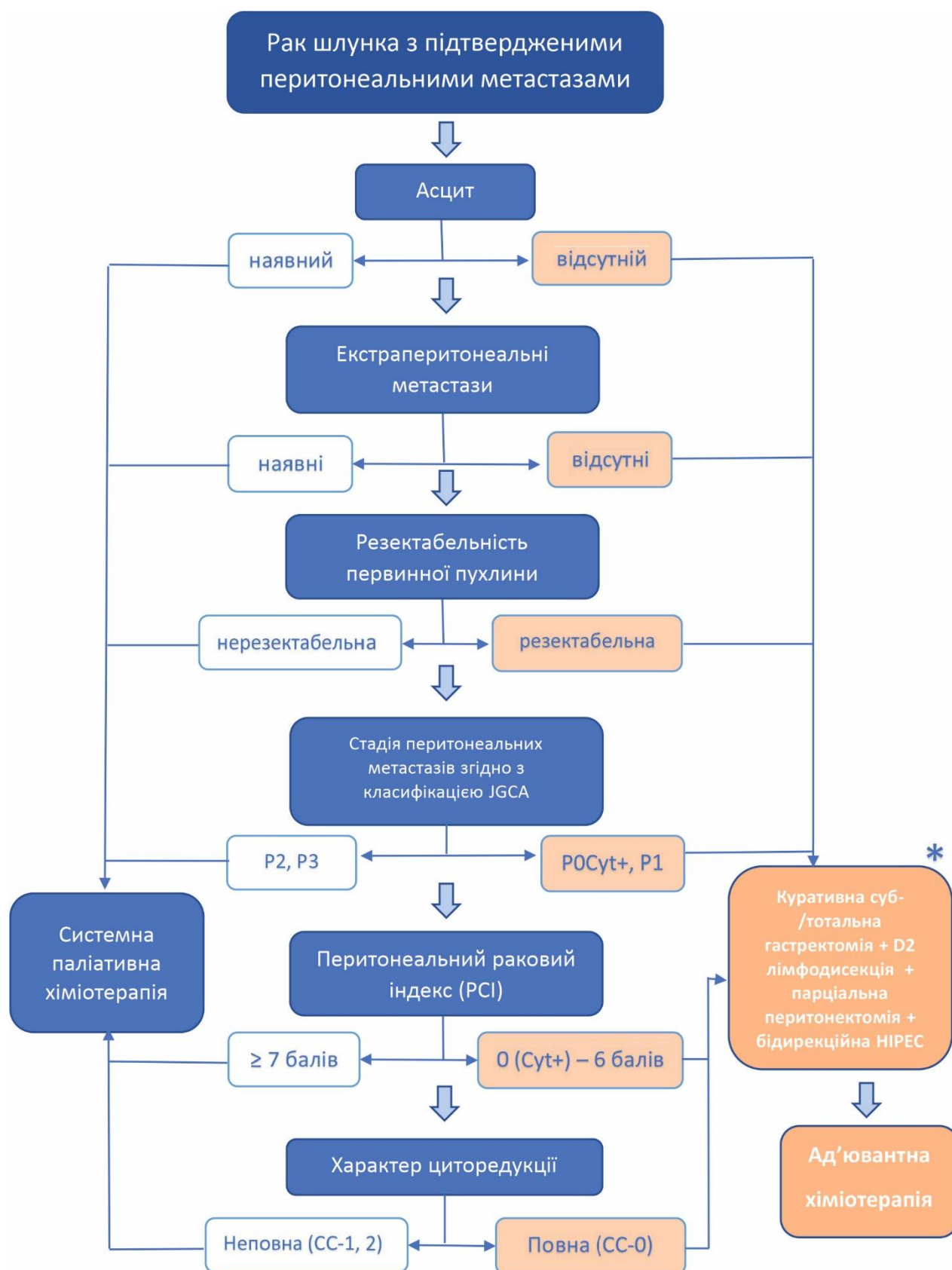


Рис. 6.9 Алгоритм комбінованого лікування раку шлунка з перитонеальними метастазами з використанням циторедуктивних втручань та НІРЕС в бідирекційному режимі.

JGCA – Japanese Gastric Cancer Association, Японська Асоціація з раку шлунка, PCI – peritoneal cancer index, перитонеальний раковий індекс, CC – completeness of cytoreduction, показник повноти циторедукції.

* - куративний спосіб комбінованого лікування запроновано лише для випадків з наявними всіма позитивними прогностичними факторами

Матеріали цього розділу опубліковано в наступних публікаціях: 238-240, 247, 248, 250, 256-262, 264-270.

РОЗДІЛ 7

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати нашого дослідження засвідчили, що імплантаційний шлях метастазування є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка після радикального хірургічного лікування – імплантаційні метакхронні метастази діагностовано у 19,91 % хворих загальної групи, що складає 50,56 % серед всіх випадків рецидивування. Такі оригінальні результати перегукуються із літературними даними інших клінік [26, 170]. Необхідно акцентувати увагу на високій динаміці реалізації процесів ІМК при раку шлунка – абсолютну більшість (82,2 %) випадків інтраперитонеальних рецидивів нашого дослідження зафіксовано в перші 18 міс після хірургічного лікування.

Базовим основоположним чинником ініціації процесів ІМК (ексфоціації злоякісних клітин з поверхні пухлини в черевну порожнину) є наявність факту інвазії серозної оболонки. Результати нашого дослідження демонструють майже вдвічі менший рівень виживаності хворих після досягнення пухлиною рівня серозної оболонки шлунка, що потенційно асоційовано із початком імплементації механізмів ІМК. Проте, реалізація таких механізмів залежить також від ряду інших факторів, зокрема морфологічних. Так, в даному дослідженні продемонстровано статистично вірогідну різницю в шляхах прогресування раку шлунка різних типів за Lauren, з переважним метастазуванням імплантаційним шляхом дифузного типу та гематогенним шляхом – кишкового типу. Нами продемонстровано вірогідний вплив на виживаність площі пухлинної інвазії серозної оболонки, дифузно-інфільтративного типу росту пухлини (IV типу за Borrmann), а також дикогезивного та персневидно-клітинного морфологічних варіантів раку шлунка, що є також потенційно асоційованим із швидкою реалізацією прогресування по шляху ІМК. Вплив факту інвазії серозної оболонки шлунка, макроскопової форми та гістологічних варіантів на виживаність продемонстровано також раніше в інших дослідженнях [80, 134, 178]. Однак, нами продемонстровано також оригінальні результати підтвердження принципової ролі в ініціації механізмів ІМК інвазії серозної оболонки шлунка:

виживаність хворих на персневидно-клітинний рак (що характеризується відомою високою агресивністю та схильністю до імплантаційного метастазування) без інвазії серозної оболонки була на рівні показників виживаності хворих з іншими морфологічними варіантами, тоді як при інвазії серозної оболонки шлунка виживаність хворих на персневидно-клітинний рак статистично вірогідно різко знижувалася. Нами також запропоновано оригінальний спосіб прецизійного обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка на основі цифрової обробки фотографій макропрепаратів. Геометричний (традиційний) та прецизійний способи обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка характеризуються чітким корелятивним зв'язком, однак різнилися при великих пухлинах обмежених трьома анатомічними третинами шлунка. З клінічної точки зору це категорія хворих, що потребує методів ад'ювантного впливу зважаючи на високий ризик ексфоціації злоякісних клітин під час I фази ІМК та розвитку інтраперитонеального рецидиву.

Висвітленим в літературі фактом є найменший рівень виживаності у хворих на рак шлунка із синхронними імплантаційними метастазами порівняно із гематогенним та лімфогенним метастазуванням [168, 191]. Оригінальним результатом даного дослідження став вірогідний вплив на прогноз способу прогресування раку шлунка: хворі з інтраперитонеальним рецидивом характеризувалися вірогідним зниженням медіани виживаності після прогресування – $2,5 \pm 0,36$ міс (95 % СІ: 2-4), порівняно із хворими з гематогенними чи лімфогенними метакронними метастазами – медіана $4 \pm 0,44$ міс (95 % СІ: 4-5), $p=0,007$. Що очевидно пов'язано із агресивним перебігом захворювання на етапі IV фази ІМК.

В даному дослідженні на широкому клінічному матеріалі проаналізовано потенційні фактори інтраперитонеального рецидиву раку шлунка. Результати даного аналізу дають всі підстави стверджувати, що механізми ініціації початкових фаз ІМК прямо корелюють із пухлиноасоційованими факторами. Деякі дослідження повідомляють про погіршення канцер-специфічної виживаності у зв'язку із факторами пов'язаними із хворим чи терапевтично-

асоційованими факторами: наприклад гірші показники виживаності у хворих із анемією до операції [74] чи погіршення виживаності хворих із гемотрансфузіями [212]. Однак в нашому дослідженні жоден із демографічних, лабораторних чи терапевтично-асоційованих потенційних факторів інтраперитонеального рецидиву не підтвердив своєї статистичної вірогідності в рамках мультифакторного аналізу.

В даному дослідженні очікувано підтверджено вірогідний вплив на ризик інтраперитонеального рецидиву глибини інвазії первинної пухлини в стінці шлунка із різким його збільшенням при досягненні рівня серозної оболонки (pT4a) та подальшим збільшенням при вrostанні в суміжні структури (pT4b). Сам факт наявності інвазії серозної оболонки визначає можливість десквамації злоякісних клітин у вільну черевну порожнину, тобто ініціацію I фази ІМК, що закономірно підтвердив свою предиктивну щодо інтраперитонеального рецидиву роль у даному дослідженні. Так, рівень інтраперитонеального рецидиву при наявності інвазії серозної оболонки склав 28,87 % на фоні лише 4,76 % при відсутності такої інвазії, з відповідним впливом на рівень 2-х річної БПРВ – 70,8 % проти 95,8 %. У інших дослідженнях інтраперитонеальний рецидив відмічено у 44,8 % хворих з інвазією серозної оболонки [26] та у 69 % хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом раку шлунка [170]. Природньо, що зі збільшенням площі інвазії серозної оболонки шанси імплементації I фази ІМК зростають. Так, нами зафіксовано вірогідне прогресивне падіння рівня 2-х річної БПРВ до 84,4 % при площі інвазії понад 5 см², до 62,6 % при площі більше 10 см², та до 18,8 % - при площі понад 60 см². Іншими авторами також повідомлялося про кореляцію площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка та ризику інтраперитонеального рецидиву [171]. Однак нами, таку тенденцію статистично вірогідно підтверджено лише для групи хворих з дифузним та змішаним типами раку шлунка за Лоурен. У хворих з кишковим типом ризик інтраперитонеального рецидиву вірогідно не залежав від площі пухлинної інвазії серозної оболонки. Також нами не підтверджено збільшення ризику інтраперитонеального рецидиву при інфільтрації серозної оболонки передньої стінки шлунка порівняно із хворими з інфільтрацією задньої стінки, у

яких десквамація вільних ракових клітин відбувається в замкнутий простір сальникової сумки ізольований від вільної черевної порожнини. Відтак потенціал до десквамації та подальшої адгезії (І-ІІ фази ІМК) залежить не стільки від механістичних факторів дисемінації (глибина інвазії та її площа), а очевидно в першу чергу – від біології пухлини. Цю тезу підтверджують наші результати оригінального характеру щодо перигастральної пухлинної інфільтрації сальників: цей фактор продемонстрував свою предиктивну роль щодо метакронних імплантаційних метастазів тільки за умови дифузного чи змішаного типу раку шлунка за Лоурен.

Отже, в дослідженні підтверджено морфологічні варіанти раку шлунка з біологічним потенціалом до десквамації у вільну черевну порожнину, за умови досягнення рівня серозної оболонки, життєздатних агресивних клітин з потенціалом адгезії до поверхні віддалених сайтів очеревини на подальших етапах ІМК. Серед них дифузний та змішаний тип за Лоурен характеризувався ризиком інтраперитонеального рецидиву на рівні 31,15 %, тоді як кишковий тип – лише 5,94 % хворих. У хворих з дискогезивною карциномою метакронні імплантаційні метастази зафіксовано у 29,87 % випадків, з персневидно-клітинною – у 40,91 %, на фоні 12,5 % хворих з помірнодиференційованою аденокарциномою, 13,3 % з низькодиференційованою та 0 % хворих з високодиференційованою аденокарциномою. Цікавим оригінальним результатом даного дослідження стала фіксація невеликої кількості дискогезивних карцином, що маніфестують у вигляді екзофітної «блюдеподібної» (тип Vogtmann II) макроскопової форми росту та статистично вірогідно не демонструють впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву на відміну від дифузної форми. Це може бути пов'язано із різними молекулярними профілями в рамках однієї гістологічної форми. Більшість схильних до імплантаційного рецидивування морфологічних варіантів (дискогезивна та персневидно-клітинна карцинома) маніфестують у вигляді дифузно-інфільтративного раку (тип Vogtmann IV), що в монофакторному аналізі продемонстрував сильний (HR 25,4) вплив на ризик інтраперитонеального рецидиву. Перспективними сьогодні є дослідження сегрегації групи пацієнтів з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву на

основі молекулярних методів детекції злоякісних клітин в змивах з очередини [55].

Вкрай актуальним питанням фундаментальної онкології порушеним у нашому дослідженні є обґрунтування механізмів імплантаційного метастазування у випадках відсутності інвазії серозної оболонки, що зустрічається згідно літературних даних до 9,9% хворих на РШ [220]. У нашому дослідженні зафіксовано 4,76% хворих з розвитком інтраперитонеального рецидиву без факту наявності інфільтрації серозної оболонки шлунка на момент радикальної операції. Можливими варіантами такого обґрунтування можуть бути: транслокація злоякісних клітин через незмінену серозну оболонку, а також лімфогенний фактор. Дійсно, наявність фактору «pN+» у даному дослідженні вірогідно підвищувала ризик метакронного імплантаційного метастазування. При зростанні кількості уражених регіонарних лімфовузлів до рівня ≥ 4 ризик інтраперитонеального рецидиву різко зростає, тоді як хворі з ураженням 1-3 лімфатичних вузлів мали ризик інтраперитонеального рецидиву на рівні хворих з pN0. Така закономірність може помилково трактуватися в якості незалежного предиктивного фактора, адже пухлини з активним лімфогенним метастазуванням характеризуються вищою стадією та більшою площею ураження серозної оболонки. Однак, в рамках гомогенних щодо площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки групах хворих, лімфогенний фактор зберіг свою статистичну значимість. Отже, даний принциповий науковий результат підтверджує можливість участі лімфогенного фактору в рамках реалізації механізмів I фази ІМК. Варіантами реалізації лімфогенного механізму може бути як десквамация в зоні перинодальної пухлинної інвазії, так і дисемінація внаслідок хірургічної травми в ході проведення розширених об'ємів лімфодисекції. Хоча пролонгована лімфорей в післяопераційному періоді не продемонструвала в нашому дослідженні вірогідного впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву.

На основі результатів мультифакторного аналізу нами виділено 4 незалежних предиктивних фактори інтраперитонеального рецидиву раку шлунка: інвазія серозної оболонки, морфологічний тип за Лоурен, індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів та локалізація пухлини у верхній третині

шлунка, що в сукупності характеризують загальну картину клініко-морфологічних механізмів ініціації початкових етапів ІМК раку шлунка. Механізм впливу на ризик інтраперитонеального рецидиву четвертого з перерахованих факторів залишається сьогодні до кінця нез'ясованим. Потенційним обґрунтуванням може слугувати різний молекулярний профіль пухлин в різних анатомічних третинах шлунка.

На основі визначених незалежних вірогідних факторів сформульовано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, що має чітке практичне спрямування та важливе клінічне значення в якості інструменту для сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу. Вивчаючи це питання нами не знайдено літературних посилань присвячених цій проблематиці, лише в період публікації результатів нашого дослідження в літературі з'явилися результати двох досліджень з подібними результатами [3, 27].

Питання потенційного впливу різних об'ємів лімфодисекції на ризик імплантаційного рецидивування раку шлунка до сьогодні залишається дискусійним [136, 225]. Беручи до уваги результати нашого дослідження щодо вірогідного впливу на ризик ІПР метастатичного ураження регіонарних лімфовузлів, нами проведено також детальний аналіз потенційного впливу розширених об'ємів лімфодисекції на процеси інтраперитонеального метастазування раку шлунка. Адже при проведенні широкої травматичної дисекції заочеревинних колекторів лімфатичних вузлів в часі проведення D2 лімфодисекції неминуче відбувається пересічення великої кількості відносно крупних лімфатичних магістралей з підвищеним ризиком витоку лімфи у вільну черевну порожнину та як наслідок потенційним ризиком інтраперитонеальної дисемінації вільних злоякісних клітин в рамках I фази ІМК.

Даний аналіз проведено на основі достатньої вибірки хворих в умовах адекватно проведених об'ємів лімфодисекції – середня кількість видалених лімфатичних вузлів склала $22,94 \pm 11,46$. Також, зафіксовано вірогідну різницю медіани кількості видалених лімфовузлів при проведенні різних об'ємів лімфодисекції ($\chi^2=110,75$; $p=0,0001$) в діапазоні від 10 (D0) до 30 (D2)

лімфовузлів, що склало основу вірогідності подальшого статистичного аналізу. Результати нашого дослідження підтвердили традиційну залежність частоти ураження регіонарних лімфатичних вузлів від глибини інвазії первинної пухлини. Відзначено відсутність статистично вірогідної різниці ураження регіонарних лімфовузлів при обох морфологічних типах за Лоурен ($\chi^2 = 2,382$; $p = 0,304$), що констатує теоретичні можливості реалізації впливу лімфогенного фактору на процеси ІМК в рамках тропного до імплантаційного метастазування дифузного типу раку шлунка. Окрім того, в нашому дослідженні зафіксовано вірогідне зростання рівня пролонгованих післяопераційних лімфореї до 21,55% в групі розширених лімфодисекцій D1+,2 порівняно із 1,82% в групі D0,1 ($p < 0.001$). Це створює теоретичні передумови для ініціації I фази ІМК в ранньому післяопераційному періоді.

Відтак, отримані нами віддалені результати підтверджують ефективність розширеної лімфодисекції продемонстровану клінічними дослідженнями, що свого часу стали основою для стандартизації таких об'ємів лімфодисекції [15, 39, 179]. Так, при проведенні D1+,2 лімфодисекції нами зафіксовано зменшення рівня локо-регіонарних рецидивів вдвічі (з 14,55% до 7,76%), а також продемонстровано чітку тенденцію до росту загальної виживаності хворих – зростання показника 5-річної виживаності на 8,3 %.

Нами не виявлено вірогідного зростання рівня ІПР при проведенні розширених об'ємів лімфодисекції. Даний показник склав 20,9% при D0,1 та 19% при D1+,2 лімфодисекції ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$). Окрім того не було зафіксовано вірогідного впливу проведення D1+,2 лімфодисекції на показник виживаності без інтраперитонеального рецидиву в загальній групі. Не виявлено такого впливу навіть у такій «небезпечній» щодо імплантаційного метастазування групі як у хворих на дифузний рак шлунка з регіонарними лімфогенними метастазами (pN+). Більше того, навіть в межах підгрупи хворих з високим індексом лімфогенного регіонарного ураження ($> 0,2$), що продемонструвала в попередніх розділах рукопису вірогідно вищий ризик імплантаційного метастазування, не продемонстровано зростання рівня ІПР при виконанні D1+,2 лімфодисекції ($p = 0,81$). Таким чином, отримані нами результати є вкрай актуальними та дають

підстави робити висновок про відсутність ризику інтраперитонеального «розсіювання» злоякісних клітин під час проведення розширених лімфодисекцій тобто відсутність вірогідного впливу D1+,2 лімфодисекції на ініціацію процесів ІМК в I його фазі.

З іншого боку, нами виявлено статистично вірогідний ріст загальної виживаності при проведенні D1+,2 лімфодисекцій у хворих на дифузний+змішаний тип раку шлунка у загальній підгрупі, але водночас зафіксовано втрату ефективності такого об'єму лімфодисекцій при інвазії серозної оболонки шлунка у таких хворих. Також нами зафіксовано відсутність ефективності проведення D1+,2 лімфодисекцій у хворих на ІІВ, ІІС стадії раку шлунка. Втрату ефективності розширених об'ємів лімфодисекції в згаданих когортах пацієнтів можна пояснити стрімким збільшенням рівнів інтраперитонеальних рецидивів. Як було досліджено нами в попередніх розділах рукопису, факт настання ІІР визначає швидкий фатальний прогноз для пацієнта, що очевидно нівелює позитивний вплив на виживаність D1+,2 лімфодисекції у пацієнтів із великими значеннями площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки. Отже, розширений об'єм лімфодисекцій згідно наших результатів не впливає на процеси ІМК, проте навпаки, ІМК в групах хворих з підвищеним ризиком ІІР нівелює ефективність D1+,2 лімфодисекцій, що має важливе практичне значення в клінічній роботі.

Герміномні чи соматичні мутації гену CDH1 чи його посттрансляційні порушення призводять в ході канцерогенезу до втрати експресії Е-кадгерину клітинами карциноми шлунка, ініціації їх мобільності та десквамації з поверхні первинної пухлини [174]. Поява у черевній порожнині вільних злоякісних клітин з потенціалом до мезотеліальної адгезії (чи прямої абсорбції до субмезотеліальних шарів через стомати) є невід'ємною складовою частиною ініціації початкових етапів ІМК. Реалізація подальших етапів ІМК залежить від «сприятливих» для пухлини чинників, які регулюються аутокринним та паракринним шляхами. На нашу думку, втрата експресії Е-кадгерину та формування фенотипу геномностабільного молекулярного типу РІШ є ключовим патогенетичним механізмом запуску процесу імплантаційного метастазування

РШ на етапах I-II фаз ІМК. Іншими словами, можливість реалізації сценарію каскадних подій ІМК при раку шлунка обумовлена радше не клінічними та хірургічними факторами, а закладеними на рівні геному альтераціями, тобто такий сценарій в першу чергу запрограмований «біологією» первинної пухлини.

З клінічної точки зору геномностабільний молекулярний тип РШ характеризується високою тропністю до імплантаційного шляху прогресування, що статистично вірогідно підтверджують результати нашого дослідження. Двох-річна виживаність без інтраперитонеального рецидиву хворих на Е-кадгерин аберантний тип РШ склала 31,6 %, тоді як хворих на Е-кадгерин дикий тип РШ - 71,4 % ($p=0,022$). Підвищений ризик ІПР та зниження прогнозу у хворих із аберантним типом Е-кадгерину відзначалися також іншими авторами [31, 36, 197]. Наше дослідження демонструє також, що Е-кадгерин аберантний тип здатний реалізувати свій потенціал до імплантаційного метастазування навіть в умовах кишкового типу РШ. Тому, лише гістологічне визначення дифузного типу РШ, як предиктора інтраперитонеального рецидиву є недостатнім, необхідні молекулярні дослідження.

Отже, в клінічній практиці є всі підстави розглядати геномностабільний молекулярний тип в якості предиктивного фактору розвитку ІПР після радикального хірургічного лікування РШ. Такі молекулярні дані дають нам можливість продовжувати процес формування когорти хворих на рак шлунка «з високим ризиком інтраперитонеального прогресування», що вимагає включення в програму комбінованого лікування інтраперитонеальних методів ад'ювантного впливу [42, 231].

В рамках даного дослідження нами не отримано доказів інгібуючого впливу ЧНП- α та ТФР- β на процеси інтраперитонеального прогресування РШ. Більше того, продемонстровано підтвердження участі ЧНП- α в процесах загальної ініціації прогресування РШ. Таку аутокринну регуляцію ілюструє ріст експресії ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур при збільшенні стадії РШ. Окрім того, така аутокринна активність пухлини може модифікувати стан клітин організму у віддалених сайтах та «готувати» їх до участі в наступних фазах ІМК. Зокрема ЧНП- α та ТФР- β серед іншого можуть модифікувати стан

мезотелію очеревини та підвищуючи експресію молекул адгезії готувати їх до мезотеліальної адгезії (II фази ІМК). На основі отриманих нами результатів складається враження про цитокінову підтримку процесу інтраперитонеального прогресування на II-III фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очеревини. Так, при клінічних формах, що характеризуються високим ризиком наявності мікроскопічної перитонеальної дисемінації, виявлено вірогідний ріст концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини при невисокій концентрації в супернатантах первинних пухлинних культур.

З точки зору клінічної практики не підтверджено вірогідної кореляції ризику інтраперитонеального рецидиву з рівнями експресії досліджуваних цитокінів. Проте, продемонстровано статистично вірогідний вплив ЧНП- α на прогноз хворих, що підтверджує вищеописаний стимулюючий вплив даного цитокіну в процесах ІМК. Про подібний негативний прогностичний вплив цього цитокіну повідомлялося раніше [206].

Оригінальним результатом даного дослідження стало вивчення стану мезотелію очеревини як «преметастатичної ніші». Аутокринна активність пухлини на початкових стадіях окрім регуляції власного росту може модифікувати стан клітин організму у віддалених сайтах та «готувати» їх до «зустрічі» з мікрометастазами на етапах подальшого метастатичного каскаду [236]. Зокрема, наприклад ЧНП- α серед іншого може модифікувати стан мезотелію очеревини та підвищуючи експресію молекул адгезії готувати його до процесів мезотеліальної адгезії на II фазі ІМК [24, 199]. Так, підвищення експресії мезотеліоцитами молекули адгезії ICAM-1 (під дією аутокринного та парактинного ЧНП- α на початкових стадіях РШ), що комплементарно з'єднується із CD43 та інтегринами на поверхні ракової клітини-мікрометастазу під час II-III фази ІМК [24], є ілюстрацією теорії «зерна та сприятливого ґрунту», що передбачає цитокінову підготовку пухлиною преметастатичної ніші очеревини для подальшого метастазування.

На підтвердження вищесказаного, результати нашого дослідження продемонстрували статистично вірогідний вплив рівня експресії супернатантами мезотелію молекули адгезії ICAM-1 на момент радикального хірургічного

лікування на рівень виживаності без інтраперитонеального рецидиву. У пацієнтів із концентрацією ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл ІПР зафіксовано у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. Продemonстровано також чітку тенденцію до збільшення експресії мезотеліоцитами ICAM-1 при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокіновий регуляторний вплив первинної пухлини шлунку на преметастатичну нішу очеревини, де пізніше будуть реалізовуватись події ІМК. Отже, згадані елементи пухлинного мікродовкілля є складовими ланками мікроекосистеми пухлинного процесу, що забезпечує умови для виживання популяції вільних інтраперитонеальних ракових клітин та реалізації їх метастатичного потенціалу на етапах ІМК. Про участь ЧНП- α в якості промотора меастатичної прогресії повідомлялося раніше для інших пухлин [234]. Отримані нами експериментальні результати можуть мати практичне значення в якості теоретичної основи для подальшого обґрунтування групи хворих на РШ з високим ризиком інтраперитонеального рецидивування, що вимагають ад'ювантних методів впливу.

В контексті фінальних етапів процесу імплантаційного метастазування результати даного дослідження констатують вкрай несприятливий прогноз для хворих на рак шлунка в IV фазі ІМК – медіана загальної виживаності склала всього 5,4 міс (95 % СІ: 4,4 – 6,8), а 1-річна загальна виживаність – 18,4 % (95 % СІ: 13,0 – 24,6). Подібні результати виживаності хворих на РШ з маніфестованими перитонеальними метастазами повідомляються також іншими авторами [168, 191]. Бурхлива динаміка процесів ІМК в його IV фазі призводить до агресивної проліферації мікрометастазів в стромі субмезотеліальних шарів очеревини під стимулюючим впливом паракринних цитокінів перитонеальних макрофагів та мезотеліоцитів. З клінічного погляду такі процеси характеризуються швидкою маніфестацією макроскопових перитонеальних метастазів та низькою ефективністю стандартних методів лікування. Власне агресивність процесів цієї фази ІМК є головною причиною відмови більшості хірургів від оперативного лікування хворих на РШ з імплантаційними метастазами, які розцінюються як абсолютний протипоказ до втручання. Дійсно,

в рандомізованих дослідженнях продемонстровано неефективність паліативних хірургічних втручань в резекційному об'ємі у хворих на метастатичний РШ [51]. Але чи дійсно оперативне лікування однаково неефективне у таких хворих? Ступінь розповсюдженості перитонеальних метастазів раку шлунка потенційно може вплинути на прогноз та ефективність методів лікування таких хворих.

Результати даного дослідження засвідчили вірогідне прогресивне зниження прогнозу хворих з ростом ступеню карциноматозу згідно класифікації JGCA. Несподіваний несприятливий прогноз у хворих без макроскопової дисемінації з позитивними цитологічними змивами (P0Cyt+) пов'язаний із наявністю субклінічного мікроскопічного проте дифузного карциноматозу очеревини в умовах бурхливої активації усіх механізмів ІМК. Отже, незважаючи на відсутність маніфестованих імплантаційних метастазів, цитологічна верифікація мікрометастазів дозволяє вести мову про IV фазу ІМК. Проте хворі з P1 дисемінацією продемонстрували в нашому дослідженні вірогідно кращий прогноз – 1-річна виживаність склала 47,2 %. Очевидно, така підгрупа хворих є еквівалентом олігометастатичного статусу ітраперитонеально дисемінованого раку шлунка, що ілюструє більш індолентний варіант перебігу подій ІМК у таких хворих. Аналогічно підгрупа хворих з PCI в межах 1-6 балів продемонструвала прогноз, що відповідає олігометастатичному характеру перебігу дисемінованого РШ. Перевищення показника PCI більше 7 балів прогностично демонструвало агресивну імплементацію механізмів IV фази ІМК. Відтак, на підтвердження цієї тези, оригінальним результатом нашого дослідження стала констатація відсутності різниці виживаності хворих на РШ з PCI 7-12 та ≥ 13 балів. Літературний наратив публікацій щодо раку шлунка [162] та інших локалізацій злоякісних пухлин свідчить про наявність різниці виживаності для таких підгруп хворих [45, 159, 181].

Отже, результати даного дослідження засвідчили, що застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечує вірогідне зростання виживаності лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування (P1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів), що часто є відображенням олігометастатичного характеру перебігу захворювання.

Нами продемонстровано також, що паліативні втручання із масивним резидуальним інтраперитонеальним процесом (характер резидуальних метастазів СС-2) не забезпечують зростання прогнозу та показово відповідають прогнозу хворих із консервативним підходом лікування. У хворих із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (РЗ згідно JGCA, PCI ≥ 13 балів) паліативні втручання в резекційному об'ємі не продемонстрували ефективності, натомість проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне, проте вірогідне, зростання виживаності. Низька ефективність системної хіміотерапії у хворих на етапі IV фази ІМК раку шлунка обумовлена наявністю перитонео-плазматичного бар'єру, що не дозволяє забезпечити високі концентрації хіміопрепаратів внутрішньочеревно та ефективно впливати на мікрометастази [48, 66], що знаходяться у вільному інтраперитонеальному стані; а також наявними механізмами хіміорезистентності клітин маніфестованих імплантаційних метастазів, що знаходяться в стромі очеревини [21, 160].

Результати даного рукопису демонструють також наявність експресії Е-кадгерину в імплантаційних метастазах у 36,4 % хворих. Така експресія цієї молекули адгезії в фінальній фазі ІМК за відсутності її експресії на початкових етапах процесу імплантаційного метастазування може свідчити про ініціювання експресії гену *CDH1* на рівні посттрансляційних механізмів, або про реалізацію ІМК за механізмами відмінними від сценарію Е-кадгерин аберантного типу в рамках інших молекулярних типів РШ.

Одним із можливих варіантів інтраперитонеальної терапії у хворих на рак шлунка із маніфестованими імплантаційними метастазами чи високим ризиком їх метакронного розвитку є НІРЕС, що широко сьогодні застосовується в клінічній практиці [20, 44, 63, 112]. Проте, беручи до уваги наявність макрометастазів необхідним є застосування їх повної макроскопової хірургічної циторедукції з очеревини з метою переведення процесу в мікроскопічний резидуальний характер з ефективною його елімінацією інтраперитонеальною хіміогіпертермією. З іншого боку враховуючи наявність мікрометастазів в двох компартментах – у вільному інтраперитонеальному просторі а також в глибоких недосяжних для інтраперитонеальної хіміотерапії шарах субмезотеліальної

строми очеревини (куди клітини потрапляють як шляхом мезотеліальної транслокації так і прямим шляхом через стомати до субмезотеліальних лімфатичних цистерн) очевидним стає застосування HIPEC в бідирекційному режимі. В режимі бідирекційного введення цитостатиків (одночасно внутрішньочеревного та внутрішньовенного) створюється найефективніша їх концентрація у всіх компартментах системи вільної черевної порожнини та структур очеревини з найвищими теоретичними шансами на ефективну клінічну імплементацію. Бідирекційний режим проведення HIPEC було раніше апробовано для інших злоякісних пухлин з імплантаційними метастазами (колоректального раку, псевдоміксоми очеревини) [58, 137, 181], проте, в рамках даного дослідження вперше клінічно апробований для хворих на рак шлунка.

Незважаючи на наявність перитонео-плазматичного бар'єру частина дози інтраперитонеально введених хіміопрепаратів під час процедури HIPEC резорбується в системний кровотік та може асоціюватися із явищами гематологічної та інших видів токсичності. Окрім того, бідирекційний характер проведення HIPEC передбачає безпосереднє внутрішньовенне введення 5-фторурацилу, що ще більше підвищує ризик системної токсичності. Відтак, результати даного дослідження зафіксували доволі високий рівень гематологічної токсичності – 40,82 %, проте, випадки лейкопенії важких ступенів (III та IV ступенів) зустрічалися доволі рідко – 8,16 % та 4,08 %, відповідно. За умови підтримання належного темпу діурезу протягом всієї процедури бідирекційної HIPEC продемонстрованого в даному дослідженні, ризик нефротоксичності I ступеня склав 20,41 % без зафіксованих випадків важких нефропатій. Отже, наведені в рукописі дані щодо рівнів хірургічних ускладнень та небажаних явищ токсичності свідчать про безпечний профіль застосування методики HIPEC в бідирекційному режимі в клінічній практиці.

В підгрупі ад'ювантного застосування бідирекційної HIPEC серед випадків прогресування захворювання 30 % склали випадки екстраперитонеального метастазування. Даний факт є непрямим свідченням ефективності бідирекційної HIPEC в ад'ювантному режимі на етапі I-II фаз ІМК раку шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Цю ж тезу

також підтверджує відсутність вірогідного впливу площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки хворих 3А підгрупи на БІПРВ та загальну виживаність в умовах застосування бідирекційної НІРЕС, що потенційно здатна до ефективної елімінації вільних інтраперитонеальних чи в стані адгезії до мезотелію злоякісних клітин на етапах I-II фази ІМК. Варто зазначити, що фактор значної площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка вірогідно впливав на ризик ІПР та виживаність у попередніх розділах рукопису у хворих без ад'ювантного інтраперитонеального лікування.

Моноваріаційний аналіз підгрупи ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС засвідчив статистично вірогідний вплив на загальну виживаність статусу регіонарних лімфатичних вузлів, що підвищує ризик екстраперитонеального метакронного метастазування у віддалені лімфовузли після радикального лікування. Показовим в цьому сенсі є підгрупа хворих з стадією ІІВ без ураження регіонарних лімфатичних вузлів, та відтак можливості прогресування по лімфогенному шляху, однак із субтотальним ураженням серозної оболонки та отже, як визначено у попередніх розділах рукопису, вкрай високим ризиком ІПР – де після ад'ювантного застосування бідирекційної НІРЕС досягнуто загальну виживаність на рівні 59 міс. Отже, беручи до уваги, що підгрупу 3А складали хворі з дифузним типом раку шлунка та ураженням серозної оболонки шлунка на значній площі, показник ІПР на рівні 33,3% після застосування бідирекційної НІРЕС свідчить про перспективні результати даної методики в реальній клінічній практиці в ад'ювантному режимі.

В терапевтичній підгрупі застосування бідирекційної НІРЕС в умовах активації процесів всіх чотирьох фаз ІМК більшість випадків прогресування після лікування складали інтраперитонеальні рецидиви. Медіана ЗВ склала 15 міс, що для хворих з маніфестованими імплантаційними метастазами є очевидно вищим результатом за ефективність системного лікування. Подібні результати виживаності повідомляються іншими авторами при застосуванні «класичного» режиму НІРЕС [17, 57, 163, 198]. Найвищі показники медіани ЗВ в нашому дослідженні досягнуто в підгрупах хворих з P0(Cyt+) та P1 ступенями карциноматозу – 29 міс та 13,5 міс, відповідно. Даний факт потенційно може

свідчити про застосування HIPEC в умовах наближених до ад'ювантних після переводу макроскопового карциноматозу в мікроскопічний. Підтвердженням цього є практично однакові рівні медіани загальної виживаності в підгрупах хворих: з стадією IIIB-IIIC з ад'ювантним застосуванням бідирекційної HIPEC та хворих на IV стадію після повної циторедукції та терапевтичного застосування бідирекційної HIPEC.

Найгірший прогноз було зафіксовано для кількох хворих із дифузним карциноматозом очеревини, де бурхливо реалізують себе різні механізми IV фази ІМК, і застосування бідирекційної HIPEC не впливає на перебіг захворювання. Отже, на перший план майбутніх досліджень виходить проблема сегрегації групи хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами та олігометастатичним характером їх поведінки. Формування такої групи хворих на інтраперитонеально поширений рак шлунка з індолентним типом перебігу, що потенційно можуть отримати найбільшу користь від агресивного хірургічного та локо-регіонарного хіміотерапевтичного впливу, можливе в першу чергу за допомогою молекулярних предикторних маркерів.

Позаяк, результати даного рукопису засвідчили ефективність застосування HIPEC в бідирекційному режимі у хворих з маніфестованими перитонеальними імплантами після хірургічної циторедукції. Оскільки рівень ППР в групі хворих з уже реалізованим імплантаційним шляхом метастазування після комбінованого лікування склав лише 50 % (14 хворих). У решти 50 % хворих можна робити висновок про якісні ультраструктурні зміни на рівні усіх чотирьох етапів ІМК внаслідок застосування комбінованого лікування: від ліквідації маніфестованих макроскопових імплантів на очеревині, до елімінації мікроскопічних метастазів на етапах їх десквамації, міграції чи адгезії до дистантних сайтів очеревини, а також мікрометастазів розміщених глибоко в субмезотеліальних лімфатичних протоках. Окрім того, можна робити висновок щодо потенційного впливу синергії гіпертермії та цитостатиків на інтраперитонеальний ландшафт цитокінів, активності перитонеальних макрофагів та інших факторів пухлинного мікрооточення, тощо. Зокрема нами продемонстровано цитокін-модуючий вплив HIPEC в умовах прозапального цитокінового інтраперитонеального фону

для пухлин інших локалізацій [254]. Отже, клінічні результати застосування циторедуктивних втручань в комбінації із НІРЕС в бідирекційному режимі та системною хіміотерапією дозволяють робити принциповий висновок щодо потенційної можливості дефрагментації чи дезорганізації гармонійного, комплементарного, однонаправленого та незворотнього каскаду молекулярних подій ІМК принаймі у частини хворих на РШ з маніфестованими імплантаційними метастазами, що раніше не мали жодних шансів на куративне лікування за умови консервативної тактики.

ВИСНОВКИ

Рак шлунка залишається однією із актуальних проблем сучасної клінічної онкології, зважаючи на чільні місця в структурі онкологічної захворюваності та смертності. Перитонеальний карциноматоз є одним із найчастіших шляхів синхронного та метакронного метастазування раку шлунка. Системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія не забезпечують тривалих термінів виживаності таких хворих. Подальший поступ в підвищенні ефективності лікування хворих на рак шлунка з перитонеальними метастазами лежить в площині вивчення фундаментальних механізмів імплантаційного метастазування та відтак створення нових стратегій комбінованого лікування на засадах персоніфікації.

У дисертаційній роботі ідентифіковано вірогідні клініко-морфологічні чинники інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, розкрита вагома роль деяких молекулярних факторів в процесах інтраперитонеального метастатичного каскаду. Такий підхід відкриває можливість персоніфікованої терапії хворих групи високого ризику із застосуванням ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу. Обґрунтовано та вивчено клінічну ефективність бідирекційного способу методики НІРЕС в комбінованому лікуванні хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами.

1. Встановлено, що, імплантаційний шлях метастазування є найчастішим шляхом рецидивування раку шлунка після радикального хірургічного лікування (50,56%). Пік випадків інтраперитонеальних рецидивів (37,8 %) зафіксовано в перші 6 міс після лікування. Геометричний та прецизійний способи обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка характеризуються чітким корелятивним зв'язком. Ініціація початкових фаз ІМК раку шлунка прямо корелює із пухлиноасоційованими факторами, такими як: локалізація пухлини в шлунку (JGCA) ($p < 0,0001$), макроскопічна форма пухлини за Borrmann ($p < 0,0001$), глибина інвазії пухлини (pT) ($p < 0,0001$), інвазія серозної оболонки шлунка ($p < 0,0001$), інвазія обидвох стінок шлунка ($p < 0,0001$), площа пухлинної інвазії серозної оболонки ($p < 0,00001$), пухлинна перигастральна інфільтрація сальників у хворих із дифузним та змішаним типом раку шлунка за Лоурен

($p < 0,0001$), гістологічна форма ($p < 0,0001$), морфологічний тип за Лоурен ($p < 0,0001$) та індекс ураження регіонарних лімфовузлів ($p < 0,0001$); а також терапевтично асоційованими факторами: тривалість операції ($p < 0,019$) та трансфузії свіжозамороженої плазми ($p < 0,011$).

2. В результаті мультифакторного аналізу виділено 4 незалежних предиктивних чинники інтраперитонеального рецидиву раку шлунка: інвазія серозної оболонки (HR 9,36, $p < 0,001$), морфологічний тип за Лоурен (HR 5,3, $p < 0,001$), індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів (HR 2,23, $p < 0,015$) та локалізація пухлини шлунка (HR 3,98, $p < 0,001$). На основі визначених вірогідних факторів розроблено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, що має важливе клінічне значення в якості інструменту сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантних методів інтраперитонеального впливу.
3. Зафіксовано чітку тенденцію до зменшення рівнів локо-регіонарних рецидивів раку шлунка та росту 5-річної виживаності при виконанні розширених об'ємів лімфодисекції. Рівень показника інтраперитонеального рецидиву склав 20,9% при D0,1 та 19% при D1+,2 лімфодисекції ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,72$). Не встановлено вірогідного впливу проведення розширеної лімфодисекції на показник виживаності без інтраперитонеального рецидиву в загальній групі хворих (HR 0,36 (95% CI 0,5-3,68), $p = 0,6$), а також у групах підвищеного ризику імплантаційного метастазування – у хворих на дифузний рак шлунка з регіонарними лімфогенними метастазами (pN+) ($p = 0,62$) та у хворих з високим індексом лімфогенного регіонарного ураження ($> 0,2$) ($p = 0,81$). Розширений об'єм лімфодисекцій не впливає на процес ініціації ІМК, проте в групах хворих з підвищеним ризиком інтраперитонеального рецидиву нівелюється ефективність D1+,2 лімфодисекцій.
4. Встановлено зв'язок між аберантним типом експресії Е-кадгерину та появою інтраперитонеального рецидиву раку шлунка після радикального хірургічного лікування, який виникав у 68,4 % пацієнтів, тоді як за відсутності такого – у 33,3% ($p = 0,022$, $\chi^2 = 5,22$). При Е-кадгерин аберантному типі (геномностабільному молекулярному типі) раку шлунка 2-річна виживаність без інтраперитонеального

рецидиву склала 31,6 %, тоді як за наявності експресії Е-кадгерину – 71,4% ($p=0,022$). Загальна та безрецидивна виживаність хворих на рак шлунка є вірогідно нижчою при аберантній експресії Е-кадгерину.

5. Встановлено, що за наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах та при ПА-ІІС стадії раку шлунка супернатанти первинних пухлинних культур містять вищі концентрації ЧНП- α , аніж за відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,0052$) та при стадії І-ІІВ ($p=0,011$). Відтак можна допустити участь даного цитокіну в процесах загальної ініціації прогресування раку шлунка. Виявлено залежність 2-річної загальної та безрецидивної виживаності хворих від вмісту ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур, які при концентраціях ЧНП- α вище 0,13 нг/мл є достовірно нижчими. При клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації (дифузно-інфільтративний тип раку шлунка) виявлено найвищий вміст ЧНП- α в супернатантах клітин змивів з очеревини при невисокій концентрації в первинних пухлинних культурах, що свідчить про формування прозапального цитокінового профілю та підтримку інтраперитонеального прогресування на ІІ-ІІІ фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очеревини.
6. Встановлено статистично вірогідний зв'язок між показниками виживаності без інтраперитонеального рецидиву та вмістом розчинної форми ІСАМ-1 в супернатантах клітин мезотелію ($\chi^2=4,44$, $p=0,035$). У пацієнтів із концентрацією ІСАМ-1 $< 0,1$ нг/мл розвиток інтраперитонеального рецидиву зафіксовано у 5% випадків, тоді як при концентрації ІСАМ-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. Виявлено чітку тенденцію до збільшення концентрації ІСАМ-1 в супернатантах клітин мезотелію при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокіновий прозапальний регуляторний вплив первинної пухлини на преметастатичну нішу очеревини.
7. Застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечує вірогідне зростання виживаності ($p=0,03$) лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування (Р1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів), що окреслює категорію хворих з олігометастатичним характером перебігу захворювання та можливістю агресивного комбінованого лікування. У хворих із

розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (P3 згідно JGCA, PCI ≥ 13 балів) паліативні втручання в резекційному об'ємі не продемонстрували ефективності, позаяк проведення системної паліативної хіміотерапії забезпечило незначне вірогідне ($p=0,0008$) зростання виживаності.

8. Отримані клінічні дані щодо рівнів хірургічних ускладнень та небажаних явищ токсичності свідчать про безпечний профіль застосування методики НІРЕС в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка. Показник інтраперитонеального рецидиву на рівні 33,3 % після застосування бідирекційної НІРЕС в підгрупі хворих з високим ризиком такого шляху рецидивування свідчить про перспективні результати даної методики в клінічній практиці в ад'ювантному режимі. Рівень інтраперитонеального рецидиву в підгрупі хворих з маніфестованими імплантаційними метастазами склав 50 %. Такі результати клінічного застосування НІРЕС в бідирекційному режимі в складі комбінованого лікування дозволяють робити принциповий висновок щодо потенційної можливості дефрагментації комплементарного та незворотного каскаду молекулярних подій ІМК у частини хворих на рак шлунка з реалізованими імплантаційними метастазами. Сформульовано алгоритми клінічного застосування НІРЕС в бідирекційному режимі з врахуванням факторів ІМК.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При оцінці ступеню ризику інтраперитонеального рецидиву необхідно брати до уваги морфологічні аспекти пухлини (IV тип за Borrmann, локалізація у верхній третині шлунка, дифузний тип за Лоурен, індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів $> 0,2$) та площу пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка $> 5 \text{ см}^2$ безвідносно щодо ураження передньої чи задньої його стінки.

2. Для виділення групи хворих на локалізований та місцево-поширений рак шлунка, які після радикального хірургічного лікування потребують застосування інтраперитонеальної хіміотерапії в ад'ювантному режимі, слід використовувати розроблену номограму ризику інтраперитонеального рецидиву раку шлунка з врахуванням 4 незалежних предиктивних чинників: інвазія серозної оболонки $> 5 \text{ см}^2$ (2 бали), дифузний морфологічний тип за Лоурен (1 бал), індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів $> 0,2$ (1 бал) та проксимальна локалізація пухлини шлунка (1 бал). При сумі ≥ 3 балів рівень інтраперитонеальних рецидивів становить 40% та більше, відтак такі хворі вимагають ад'ювантної інтраперитонеальної терапії.

3. В контексті персоніфікованого лікування хворих на рак шлунка необхідно проводити молекулярне профілювання пухлини для визначення наявності геномностабільного молекулярного типу, який є вірогідним предиктором інтраперитонеального рецидиву ($p=0,022$, $\chi^2=5,22$) і здатний реалізувати свій потенціал до імплантаційного метастазування навіть в умовах кишкового типу раку шлунка.

4. Проведення D1+,2 лімфодисекції вірогідно не впливає на ризик інтраперитонеального рецидиву порівняно з D0,1 об'ємом ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$), відтак не вимагає застосування ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії.

5. Хворим з початковими ступенями імплантаційного метастазування (P1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів) рекомендовано хірургічне лікування в резекційному об'ємі, тоді як хворим із розповсюдженими ступенями перитонеального карциноматозу (P3 згідно JGCA, PCI ≥ 13 балів) – проведення лише системної паліативної хіміотерапії

6. У хворих із маніфестованими перитонеальними імплантами олігометастатичного характеру (P1 згідно JGCA та PCI в межах 1-6 балів) за умови відсутності екстраперитонеальних метастазів та досягнення повного характеру циторедукції після хірургічного лікування слід застосовувати HIPEC в бідирекційному режимі, яку також необхідно використовувати з ад'ювантною метою у хворих із високим ризиком інтраперитонеального рецидиву після радикальних хірургічних втручань.

ДОДАТКИ

Класифікація раку шлунка TNM 7-го видання (2009)

pT1	Інвазія підслизового шару
pT2	Інвазія м'язового шару
pT3	Інвазія субсерозного шару
pT4a	Інвазія серозної оболонки
pT4b	Інвазія суміжних органів
pN0	Відсутність ураження регіонарних лімфатичних вузлів
pN1	Ураження 1-2 регіонарних лімфатичних вузлів
pN2	Ураження 3-6 регіонарних лімфатичних вузлів
pN3a	Ураження 7-15 регіонарних лімфатичних вузлів
pN3b	Ураження 6 та більше регіонарних лімфатичних вузлів

стадія 0	pTis	pN0	M0
стадія IA	pT1	pN0	M0
стадія IB	pT2	pN0	M0
	pT1	pN1	M0
стадія IIA	pT3	pN0	M0
	pT2	pN1	M0
	pT1	pN2	M0
стадія IIB	pT4a	pN0	M0
	pT3	pN1	M0
	pT2	pN2	M0
	pT1	pN3	M0
стадія IIIA	pT4a	pN1	M0
	pT3	pN2	M0
	pT2	pN3	M0
стадія IIIB	pT4b	pN0, pN1	M0
	pT4a	pN2	M0
	pT3	pN3	M0
стадія IIIC	pT4a	pN3	M0
	pT4b	pN2, pN3	M0
стадія IV	будь-який T	будь-який N	M1

Гістологічна класифікація раку шлунка BOO3 (2019)

Високодиференційована аденокарцинома (тубулярна, папілярна)
Помірnodиференційована аденокарцинома (тубулярна, папілярна)
Низькодиференційована аденокарцинома
Дискогезивна карцинома
Дискогезивна карцинома з персневидно-клітинним фенотипом (> 10% клітин)

Класифікація післяопераційних ускладнень Clavien-Dindo (2004) [33]

Ступінь I	Відхилення від нормального перебігу післяопераційного періоду, що може лікуватися консервативно та не вимагає хірургічних, ендоскопічних чи інтервенційних радіологічних втручань
Ступінь II	Відхилення, що вимагають фармакологічного лікування іншого ніж при ступені I, включно із гемотрансфузіями та парентеральним харчуванням
Ступінь III	Ускладнення, що вимагають хірургічних, ендоскопічних чи радіологічних втручань
Ступінь IV	Загрожуючі життю ускладнення, що вимагають перебування у відділеннях інтенсивної терапії
Ступінь V	Смерть пацієнта

Критерії загальної термінології побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) версія 4.0 (2009)

Явища токсичності		Критерії
Лейкопенія	ступінь I	$3 - 3,9 \times 10^9/\text{л}$
	ступінь II	$2 - 2,9 \times 10^9/\text{л}$
	ступінь III	$1 - 1,9 \times 10^9/\text{л}$
	ступінь IV	$< 1 \times 10^9/\text{л}$
Анемія	ступінь I	норма – 100 г/л
	ступінь II	99 – 80 г/л
	ступінь III	79 – 65 г/л
	ступінь IV	< 65 г/л

<i>Продовження таблиці - Критерії загальної термінології побічних явищ</i>		
Тромбоцитопенія	ступінь I	норма – $75 \times 10^9/\text{л}$
	ступінь II	$74,9 - 50 \times 10^9/\text{л}$
Гіпертрансаміназемія	ступінь I	$\leq 2,5$ норми
	ступінь II	2,6-5 норми
Нефротоксичність	ступінь I	креатинін 1,5-2 норми
	ступінь II	креатинін 2-3 норми
Гіперамілаземія	ступінь I	-
	ступінь II	гіперамілаземія без клінічних симптомів панкреатиту
Тошнота	ступінь I	споживає помірну кількість їжі
	ступінь II	кількість їжі значно зменшена

Схеми системної хіміотерапії

5-FU

Лейковорин 20 мг/м^2 в/в струминно в 1-5 день, 5-фторурацил 425 мг/м^2 в/в струминно після введення лейковорину в 1-5 день, повтори циклів через 3 тиж.

CF

Цисплатин 100 мг/м^2 в/в протягом 2 год в 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в/в постійна інфузія в 1-5 день, повтори циклів через 4 тиж.

CX

Цисплатин 80 мг/м^2 в/в протягом 2 год в 1 день, капецитабін $2000 \text{ мг/м}^2/\text{добу}$ 1-14 день, повтори циклів через 3 тиж.

ECF

Епірубін 50 мг/м² в/в в 1 день, цисплатин 60 мг/м² в/в протягом 2 год в 1 день, 5-фторурацил 750 мг/м² в/в постійна інфузія в 1-5 день, повтори циклів через 3 тиж.

CAF

Доксорубін 50 мг/м² в/в в 1 день, цисплатин 60 мг/м² в/в протягом 2 год в 1 день, 5-фторурацил 750 мг/м² в/в постійна інфузія в 1-5 день, повтори циклів через 3 тиж.

XELOX

Оксаліплатин 135 мг/м² в/в крапельно в 1 день, капецитабін 2000 мг/м² /добу всередину за 2 прийоми з 1 по 15 день, повтори циклів через 3 тиж.

FOLFIRI

Іринотекан 180 мг/м² в/в крапельно в 1 день, фторурацил 400 мг/м² в 1 день струминно, 46-годинна інфузія 2400 мг/м² в 1 та 2 день, лейковорин 200 мг/м² інфузія до фторурацилу, повтори циклів через 2 тиж.

FLOT

Доцетаксель 60 мг/м², Оксаліплатин 85 мг/м², Лейковорин 200 мг/м² в/в крапельно в 1 день, фторурацил 2600 мг/м² 24-годинна інфузія, повтори циклів через 2 тиж.

Tegafur

Тегафур 300 мг/м² /добу всередину за 3 прийоми з 1 по 21 день, повтори циклів через 2 тиж.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdel Mageed H, Van Der Speeten K, Sugarbaker P. The many faces of intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol.* 2022 Mar;40:101676. doi: 10.1016/j.suronc.2021.101676.
2. Acs M, Piso P, Glockzin G. Peritoneal Metastatic Gastric Cancer: Local Treatment Options and Recommendations. *Curr Oncol.* 2024 Mar 9;31(3):1445-1459. doi: 10.3390/curroncol31030109.
3. Agnes A, Biondi A, Persiani R, Laurino A, Reddavid R, De Giuli M, Sicoli F, Cananzi F, De Pascale S, Fumagalli U, Galli F, Rausei S, Lorenzon L, D'Ugo D. Development of the PERI-Gastric (PERitoneal Recurrence Index) and PERI-Gram (Peritoneal Recurrence Index NomoGRAM) for predicting the risk of metachronous peritoneal carcinomatosis after gastrectomy with curative intent for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2022 May;25(3):629-639. doi: 10.1007/s10120-021-01268-4.
4. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, Das P, Enzinger PC, Enzler T, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson MK, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kim S, Kleinberg LR, Klemptner SJ, Lacy J, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Outlaw D, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Reznik S, Roses RE, Strong VE, Su S, Wang HL, Wiesner G, Willett CG, Yakoub D, Yoon H, McMillian N, Pluchino LA. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(2): 167-192. doi: 10.6004/jnccn.2022.0008.
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10184): 1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
6. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, Schmalenberg H, Luley KB, Prasnikar N, Egger M, Probst S, Messmann H, Moehler M, Fischbach W, Hartmann JT, Mayer F, Höffkes HG, Koenigsmann M, Arnold D, Kraus TW, Grimm K, Berkhoff S, Post S, Jäger E, Bechstein W, Ronellenfitsch U,

- Mönig S, Hofheinz RD. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(9): 1237-1244. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
7. Alkhamesi NA, Ziprin P, Pfistermuller K, Peck DH, Darzi AW. ICAM-1 mediated peritoneal carcinomatosis, a target for therapeutic intervention. *Clin Exp Metastasis.* 2005;22(6):449-59. doi: 10.1007/s10585-005-2893-8.
 8. Alyami M, Mercier F, Siebert M, Bonnot PE, Laplace N, Villeneuve L, Passot G, Glehen O, Bakrin N, Kepenekian V. Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jan;47(1):128-133. doi: 10.1016/j.ejso.2019.06.028.
 9. Arai H, Inoue E, Yamaguchi K, Boku N, Hara H, Nishina T, Tsuda M, Shitara K, Shinozaki K, Nakamura S, Hyodo I, Muro K, Sasako M, Terashima M, Nakajima TE. Clinical implications of using both fluoropyrimidine and paclitaxel in patients with severe peritoneal metastasis of gastric cancer: A post hoc study of JCOG1108/WJOG7312G. *Cancer Med.* 2021; 10(21): 7673-7682. doi: 10.1002/cam4.4303.
 10. Ardavin C, Alvarez-Ladrón N, Ferriz M, Gutiérrez-González A, Vega-Pérez A. Mouse Tissue-Resident Peritoneal Macrophages in Homeostasis, Repair, Infection, and Tumor Metastasis. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Apr;10(11):e2206617. doi: 10.1002/advs.202206617.
 11. Badia-Ramentol J, Linares J, Gómez-Llonin A, Calon A. Minimal Residual Disease, Metastasis and Immunity. *Biomolecules.* 2021 Jan 20;11(2):130. doi: 10.3390/biom11020130.
 12. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, Yao XX, Yan M, Zhu ZG. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 932. doi:10.1186/s12885-019-6125-z.
 13. Bernards R. Cancer: cues for migration. *Nature.* 2003 Sep 18;425(6955):247-8. doi: 10.1038/425247a.

14. Bertazza L, Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. *Curr Med Chem.* 2010;17(29):3337-3352. doi: 10.2174/092986710793176339.
15. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):908-14. doi: 10.1056/NEJM199903253401202.
16. Bonnot PE, Lintis A, Mercier F, Benzerdjeb N, Passot G, Pocard M, Meunier B, Bereder JM, Abboud K, Marchal F, Quenet F, Goere D, Msika S, Arvieux C, Pirro N, Wernert R, Rat P, Gagnière J, Lefevre JH, Courvoisier T, Kianmanesh R, Vaudoyer D, Rivoire M, Meeus P, Villeneuve L, Piessen G, Glehen O; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. Prognosis of poorly cohesive gastric cancer after complete cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CYTO-CHIP study). *Br J Surg.* 2021 Oct 23;108(10):1225-1235. doi: 10.1093/bjs/znab200.
17. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, Bereder JM, Abboud K, Marchal F, Quenet F, Goere D, Msika S, Arvieux C, Pirro N, Wernert R, Rat P, Gagnière J, Lefevre JH, Courvoisier T, Kianmanesh R, Vaudoyer D, Rivoire M, Meeus P, Passot G, Glehen O; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. 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; 37(23): 2028-2040. doi: 10.1200/JCO.18.01688.
18. Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, Sugarbaker P, Rau B. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(1): 172-180. doi: 10.1016/j.ejso.2020.10.006.
19. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun;74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834.
20. Brenkman HJF, Pæeva M, van Hillegersberg R, Ruurda JP, Haj Mohammad N. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1685. doi: 10.3390/jcm8101685.
 21. Butera G, Pacchiana R, Donadelli M. Autocrine mechanisms of cancer chemoresistance. *Semin Cell Dev Biol.* 2018 Jun; 78:3-12. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.07.019.
 22. Caldeira J, Figueiredo J, Brás-Pereira C, Carneiro P, Moreira AM, Pinto MT, Relvas JB, Carneiro F, Barbosa M, Casares F, Janody F, Seruca R. E-cadherin-defective gastric cancer cells depend on Laminin to survive and invade. *Hum Mol Genet.* 2015 Oct 15;24(20):5891-900. doi: 10.1093/hmg/ddv312.
 23. Ceelen W, Pattyn P, Mareel M. Surgery, wound healing, and metastasis: recent insights and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 Jan;89(1):16-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.008.
 24. Ceelen W.P. Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach. New York: Springer Science, 2007. 533 p.
 25. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, Yuan A, Chen HY, Shun CT, Tsai MF, Chen CH, Yang PC. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 10;23(5):953-64. doi: 10.1200/JCO.2005.12.172.
 26. Chen S, Cai MY, Chen YB, Li YF, Feng XY, Zhou ZW. Serosa-penetration in human T4aN0M0 gastric carcinoma correlates with worse prognosis after D2 gastrectomy. *Chin Med J (Engl).* 2012; 25(6): 1158-1162. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.06.034
 27. Chen X, Chen S, Wang X, Nie R, Chen D, Xiang J, Lin Y, Chen Y, Peng J. Analysis and external validation of a nomogram to predict peritoneal dissemination in gastric cancer. *Chin J Cancer Res.* 2020 Apr;32(2):197-207. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.07.
 28. Chen X, Wu Z, He Y, Hao Z, Wang Q, Zhou K, Zhou W, Wang P, Shan F, Li Z, Ji J, Fan Y, Li Z, Yue S. Accurate and Rapid Detection of Peritoneal Metastasis from

- Gastric Cancer by AI-Assisted Stimulated Raman Molecular Cytology. *Adv Sci (Weinh)*. 2023 Jul;10(21):e2300961. doi: 10.1002/advs.202300961.
- 29.Chen Y, Zhou Q, Wang H, Zhuo W, Ding Y, Lu J, Wu G, Xu N, Teng L. Predicting Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer in the Era of Precision Medicine: Molecular Characterization and Biomarkers. *Cancers*. 2020; 12: 2236. doi:10.3390/cancers12082236.
 - 30.Chiva L, Vergote I. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first, do no harm. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Dec 12:ijgc-2023-005148. doi: 10.1136/ijgc-2023-005148.
 - 31.Cho SY, Park JW, Liu Y, Park YS, Kim JH, Yang H, Um H, Ko WR, Lee BI, Kwon SY, Ryu SW, Kwon CH, Park DY, Lee JH, Lee SI, Song KS, Hur H, Han SU, Chang H, Kim SJ, Kim BS, Yook JH, Yoo MW, Kim BS, Lee IS, Kook MC, Thiessen N, He A, Stewart C, Dunford A, Kim J, Shih J, Saksena G, Cherniack AD, Schumacher S, Weiner AT, Rosenberg M, Getz G, Yang EG, Ryu MH, Bass AJ, Kim HK. Sporadic Early-Onset Diffuse Gastric Cancers Have High Frequency of Somatic CDH1 Alterations, but Low Frequency of Somatic RHOA Mutations Compared With Late-Onset Cancers. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):536-549.e26. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.012.
 - 32.Clark R, Krishnan V, Schoof M, Rodriguez I, Theriault B, Chekmareva M, Rinker-Schaeffer C. Milky spots promote ovarian cancer metastatic colonization of peritoneal adipose in experimental models. *Am J Pathol*. 2013 Aug;183(2):576-91. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.04.023.
 - 33.Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):187-96. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
 - 34.Coccolini F, Catena F, Glehen O, Yonemura Y, Sugarbaker PH, Piso P, Ceresoli M, Montori G, Ansaloni L. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42(9):1261-1267. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.035.

- 35.Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003 Dec;4(12):760-8. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01282-8.
- 36.Corso G, Comelli G, Veronesi P, Bianchi B, Petitto S, Polizzi A, Girardi A, Cioffi A, La Vecchia C, Bagnardi V, Magnoni F. Germline CDH1 variants in hereditary diffuse gastric cancer syndrome with focus on younger women. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023 Nov;149(17):16147-16155. doi: 10.1007/s00432-023-05318-5.
- 37.Cruz LS, Robinson M, Stevenson D, Amador IC, Jordan GJ, Valencia S, Navarrete C, House CD. Chemotherapy Enriches for Proinflammatory Macrophage Phenotypes that Support Cancer Stem-Like Cells and Disease Progression in Ovarian Cancer. *Cancer Res Commun.* 2024 Oct 1;4(10):2638-2652. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0311.
- 38.Cui Y, Yu Y, Zheng S, Ying J, Du Y, Wang Y, Wang X, Shen Z, Liu F, Lv M, Sun Y, Liu T. Does resection after neoadjuvant chemotherapy of docetaxel, oxaliplatin, and S-1 (DOS regimen) benefit for gastric cancer patients with single non-curable factor? a multicenter, prospective cohort study (Neo-REGATTA). *BMC Cancer.* 2023; 23(1): 308. doi: 10.1186/s12885-023-10773-x.
- 39.Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999 Mar;79(9-10):1522-30. doi: 10.1038/sj.bjc.6690243.
- 40.D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2004;240(5):808–16. doi.org/10.1097/01.sla.00001-43245.28656.15.
- 41.Deshet-Unger N, Horn G, Rawet-Slobodkin M, Waks T, Laskov I, Michaan N, Raz Y, Bar V, Zundeleovich A, Aharon S, Turovsky L, Mallel G, Salpeter S, Neev G, Hollander KS, Katz BZ, Grisaru D, Globerson Levin A. Comparing Intraperitoneal and Intravenous Personalized ErbB2CAR-T for the Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *Biomedicines.* 2022 Sep 7;10(9):2216. doi: 10.3390/biomedicines10092216.
- 42.Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised

- studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2017; 79: 1-14. doi: 10.1016/j.ejca.2017.03.030.
43. Ding P, Yang P, Tian Y, Guo H, Liu Y, Zhang Z, Zheng T, Tan B, Zhang Z, Wang D, Li Y, Zhao Q. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic paclitaxel combined with apatinib and S-1 chemotherapy for conversion therapy in gastric cancer patients with positive exfoliative cytology: a prospective study. *J Gastrointest Oncol*. 2021 Aug;12(4):1416-1427. doi: 10.21037/jgo-21-375.
 44. Dominic JL, Kannan A, Tara A, Hakim Mohammed AR, Win M, Khorochkov A, Sultan W, Ahmed A, Kantamaneni K, Syzmanski MW, Singh R, Marquez RA, Asarian A, Thirunavukarasu P, Keckeisen G. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials. *EXCLI J*. 2021; 20: 1328-1345. doi: 10.17179/excli2021-4108.
 45. Elias D, Quenet F, Goéré D. Current status and future directions in the treatment of peritoneal dissemination from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012 Oct;21(4):611-23. doi: 10.1016/j.soc.2012.07.014.
 46. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588.
 47. Figueiredo J, Ferreira RM, Xu H, Gonçalves M, Barros-Carvalho A, Cravo J, Maia AF, Carneiro P, Figueiredo C, Smith ML, Stamenović D, Morais-de-Sá E, Seruca R. Integrin $\beta 1$ orchestrates the abnormal cell-matrix attachment and invasive behaviour of E-cadherin dysfunctional cells. *Gastric Cancer*. 2022 Jan;25(1):124-137. doi: 10.1007/s10120-021-01239-9.
 48. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Mar;288(3):F433-42. doi: 10.1152/ajprenal.00313.2004.
 49. Foster JM, Zhang C, Rehman S, Sharma P, Alexander HR. The contemporary management of peritoneal metastasis: A journey from the cold past of treatment futility to a warm present and a bright future. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):49-71. doi: 10.3322/caac.21749.

- 50.Freeman J, Connolly C, Buggy D. Mechanisms of Metastasis of Solid Organ Tumors in the Perioperative Period. *Int Anesthesiol Clin*. 2016 Fall;54(4):29-47. doi: 10.1097/AIA.0000000000000124.
- 51.Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, Iwasaki Y, Hyung WJ, Takagane A, Park DJ, Yoshikawa T, Hahn S, Nakamura K, Park CH, Kurokawa Y, Bang YJ, Park BJ, Sasako M, Tsujinaka T; REGATTA study investigators. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3): 309-318. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- 52.Fukagawa T, Katai H, Saka M, Morita S, Sasajima Y, Taniguchi H, Sano T, Sasako M. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg* 2010, 34(3): 563-568. doi: 10.1007/s00268-009-0355-1.
- 53.Gao J, Liang Y, Wang L. Shaping Polarization Of Tumor-Associated Macrophages In Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2022 Jun 30;13:888713. doi: 10.3389/fimmu.2022.888713.
- 54.Gao Y, Bado I, Wang H, Zhang W, Rosen JM, Zhang XH. Metastasis Organotropism: Redefining the Congenial Soil. *Dev Cell*. 2019 May 6;49(3):375-391. doi: 10.1016/j.devcel.2019.04.012.
- 55.Gęca K, Rawicz-Pruszyński K, Mielko J, Mlak R, Sędlak K, Polkowski WP. Rapid Detection of Free Cancer Cells in Intraoperative Peritoneal Lavage Using One-Step Nucleic Acid Amplification (OSNA) in Gastric Cancer Patients. *Cells*. 2020 Sep 25;9(10):2168. doi: 10.3390/cells9102168.
- 56.Ghirardi V, Trozzi R, Scambia G, Fagotti A. Current and future trials about HIPEC in ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2024 Mar;111(3):254-260. doi: 10.1016/j.bulcan.2023.01.016.
- 57.Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D; Association Française de Chirurgie. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(9): 2370-7. doi: 10.1245/s10434-010-1039-7.

58. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Bidirectional intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in the context of CRS and HIPEC in patients with peritoneal carcinomatosis. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29, abstract 568-568. DOI: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.568.
59. Gong J, Hendifar A, Gangi A, Zaghiyan K, Atkins K, Nasser Y, Murrell Z, Figueiredo JC, Salvy S, Haile R, Hitchins M. Clinical Applications of Minimal Residual Disease Assessments by Tumor-Informed and Tumor-Uninformed Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 10;13(18):4547. doi: 10.3390/cancers13184547.
60. Gordon MA, Gundacker HM, Benedetti J, Macdonald JS, Baranda JC, Levin WJ, Blanke CD, Elatre W, Weng P, Zhou JY, Lenz HJ, Press MF. Assessment of HER2 gene amplification in adenocarcinomas of the stomach or gastroesophageal junction in the INT-0116/SWOG9008 clinical trial. *Ann Oncol.* 2013; 24(7): 1754-1761. doi: 10.1093/annonc/mdt106.
61. Götze TO, Piso P, Lorenzen S, Bankstahl US, Pauligk C, Elshafei M, Amato G, Reim D, Bechstein WO, Königsrainer A, Mönig SP, Rau B, Schwarzbach M, Al-Batran SE. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma - the phase III "PREVENT"- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer*. 2021 Oct 29;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8.
62. Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, Van der Speeten K, Villeneuve L, Kusamura S, Kepenekian V, Deraco M, Glehen O, Moran BJ; PSOGI. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jan;47(1):11-35. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.012.
63. Granieri S, Bonomi A, Frassini S, Chierici AP, Bruno F, Paleino S, Kusamura S, Germini A, Facciorusso A, Deraco M, Cotsoglou C. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* 2021; 47(11): 2757-2767. doi: 10.1016/j.ejso.2021.05.016.

64. Graziosi L, Marino E, Bencivenga M, D'Ignazio A, Solaini L, Ministrini S, Caprioli M, Sacco M, Marrelli D, Mura G, Degiuli M, Morgagni P, Tiberio GAM, De Manzoni G, Roviello F, Donini A. Looking for a strategy in treating peritoneal gastric cancer carcinomatosis: an Italian multicenter Gastric Cancer Research group's analysis. *World J Surg Oncol*. 2021 Nov 24;19(1):334. doi: 10.1186/s12957-021-02442-9.
65. Gregory SN, Davis JL. CDH1 and hereditary diffuse gastric cancer: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2023 Jun;12(3):25. doi: 10.21037/cco-23-36.
66. Guchelaar, N. A. D., Noordman, B. J., Koolen, S. L. W., Mostert, B., Madsen, E. V. E., Burger, J. W. A., Brandt-Kerkhof, A. R. M., Creemers, G. J., de Hingh, I. H. J. T., Luyer, M., Bins, S., van Meerten, E., Lagarde, S. M., Verhoef, C., Wijnhoven, B. P. L., & Mathijssen, R. H. J. Intraperitoneal Chemotherapy for Unresectable Peritoneal Surface Malignancies. *Drugs*. 2023; 83(2): 159-180. doi.org/10.1007/s40265-022-01828-7.
67. Gwee YX, Chia DKA, So J, Ceelen W, Yong WP, Tan P, Ong CJ, Sundar R. Integration of Genomic Biology Into Therapeutic Strategies of Gastric Cancer Peritoneal Metastasis. *J Clin Oncol*. 2022; 40(24): 2830. doi: 10.1200/JCO.21.02745.
68. Ha SY, Shin J, Kim JH, Kang MS, Yoo HY, Kim HH, Um SH, Kim SH. Overexpression of integrin αv correlates with poor prognosis in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2014 Jul;67(7):576-81. doi: 10.1136/jclinpath-2013-202163.
69. Harter P, Bogner G, Chiva L, Cibula D, Concin N, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Guyon F, Heinzelmann-Schwarz V, Kridelka F, Mahner S, Marmé F, Marth C, Morice P, Novák Z, Papadia A, Ray-Coquard I, Redecha M, Redondo A, Schwameis R, Sehouli J, Undurraga M, Van Gorp T, Vergote I. Statement of the AGO Kommission Ovar, AGO Study Group, NOGGO, AGO Austria, Swiss AGO, BGOG, CEEGOG, GEICO, and SFOG regarding the use of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in epithelial ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2024 Mar;111(3):277-284. doi: 10.1016/j.bulcan.2023.02.011.
70. Hassn Mesrati M, Syafruddin SE, Mohtar MA, Syahir A. CD44: A Multifunctional Mediator of Cancer Progression. *Biomolecules*. 2021 Dec 9;11(12):1850. doi: 10.3390/biom11121850.

- 71.Helderman RFCPA, Löke DR, Verhoeff J, Rodermond HM, van Bochove GGW, Boon M, van Kesteren S, Garcia Vallejo JJ, Kok HP, Tanis PJ, Franken NAP, Crezee J, Oei AL. The Temperature-Dependent Effectiveness of Platinum-Based Drugs Mitomycin-C and 5-FU during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Cell Lines. *Cells*. 2020; 9(8): 1775. doi: 10.3390/cells9081775.
- 72.Honoré C, Goéré D, Messenger M, Souadka A, Dumont F, Piessen G, Elias D, Mariette C; FREGAT Working Group – FRENCH. Risk factors of peritoneal recurrence in eso-gastric signet ring cell adenocarcinoma: results of a multicentre retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2013, 39(3): 235-41. doi: 10.1016/j.ejso.2012.12.013.
- 73.Huang B, Rouvelas I, Nilsson M. Gastric and gastroesophageal junction cancer: Risk factors and prophylactic treatments for prevention of peritoneal recurrence after curative intent surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022 Mar 24;6(4):474-485. doi: 10.1002/ags3.12565.
- 74.Huang XZ, Yang YC, Chen Y, Wu CC, Lin RF, Wang ZN, Zhang X. Preoperative Anemia or Low Hemoglobin Predicts Poor Prognosis in Gastric Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2019 Jan 2;2019:7606128. doi: 10.1155/2019/7606128.
- 75.Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer Res*. 1994 Sep-Oct;14(5B):2131-4. PMID: 7840512
- 76.Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, Estrella JS, Roy-Chowdhuri S, Fournier K, Mansfield P, Ajani JA, Badgwell BD. Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(13): 4332-4337. doi: 10.1245/s10434-016-5409-7.
- 77.Ikoma N, Chen HC, Wang X, Blum M, Estrella JS, Fournier K, Mansfield P, Ajani J, Badgwell BD. Patterns of Initial Recurrence in Gastric Adenocarcinoma in the Era of Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(9): 2679-2687. doi: 10.1245/s10434-017-5838-y.
- 78.Imai T, Horiuchi A, Shiozawa T, Osada R, Kikuchi N, Ohira S, Oka K, Konishi I. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in

- metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas. *Hum Pathol.* 2004 Dec;35(12):1469-76. doi: 10.1016/j.humpath.2004.09.014.
79. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The Peritoneum: Beyond the Tissue - A Review. *Front Physiol.* 2018 Jun 15;9:738. doi: 10.3389/fphys.2018.00738.
 80. Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, Kodera Y, Kanda M, Yabusaki H, Ito S, Imano M, Yamashita H, Hidemura A, Yamaguchi H, Fukagawa T, Koji Oba K, Kitayama J, Seto Y. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant or perioperative chemotherapy for patients with type 4 scirrhous gastric cancer: PHOENIX-GC2 trial. *J Clin Med* 2021, 10: 5666. doi: 10.3390/jcm10235666.
 81. Jamel S, Markar SR, Malietzis G, Acharya A, Athanasiou T, Hanna GB. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018, 21(1): 10–8. doi: 10.1007/s10120-017-0749-y.
 82. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer* 1998, 1(1): 10-24. doi: 10.1007/s101209800016.
 83. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021; 24(1): 1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y.
 84. Ji ZH, Yu Y, Liu G, Zhang YB, An SL, Li B, Li XB, Yan GJ, Li Y. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Jun;47(6):1411-1419. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.139.
 85. Joosten SPJ, Spaargaren M, Clevers H, Pals ST. Hepatocyte growth factor/MET and CD44 in colorectal cancer: partners in tumorigenesis and therapy resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020 Dec;1874(2):188437. doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188437.
 86. Kaibara N, Hamazoe R, Iitsuka Y, Maeta M, Koga S. Hyperthermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of

- peritoneal recurrence of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 1989 Apr;36(2):75-8. PMID: 2499527.
- 87.Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 14;22(30):6829-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6829.
 - 88.Kang SH, Na HY, Choi Y, Lee E, Yoo M, Hwang D, Min SH, Park YS, Ahn SH, Suh YS, Park DJ, Lee HS, Kim HH. The Shorr Versus Modified Ultrafast Papanicolaou Method for Intraoperative Diagnosis of Peritoneal Washing Cytology in Advanced Gastric Cancer: A Phase II Study. *J Gastric Cancer*. 2023 Oct;23(4):549-560. doi: 10.5230/jgc.2023.23.e34.
 - 89.Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, Lee KW, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Chung IJ, Yamaguchi K, Kato K, Sym SJ, Kadowaki S, Tsuji K, Chen JS, Bai LY, Oh SY, Choda Y, Yasui H, Takeuchi K, Hirashima Y, Hagihara S, Boku N. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(2): 234-247. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00692-6.
 - 90.Karunasena E, Sham J, McMahon KW, Ahuja N. Genomics of Peritoneal Malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018 Jul;27(3):463-475. doi: 10.1016/j.soc.2018.02.004.
 - 91.Kasai S, Kuwayama N, Motoo Y, Kawashima A, Matsumoto K, Yano S, Matsushima K, Yasumoto K. Dual blockade of MET and VEGFR2 signaling pathways as a potential therapeutic maneuver for peritoneal carcinomatosis in scirrhous gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022; 600: 80-86. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.045.
 - 92.Kastelein AW, Vos LMC, de Jong KH, van Baal JOAM, Nieuwland R, van Noorden CJF, Roovers JWR, Lok CAR. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Semin Cell Dev Biol*. 2019 Aug;92:27-36. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.09.007.

93. Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Oda I, Tsujitani S, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Nunobe S, Kakeji Y, Nashimoto A. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: A retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001–2007). *Gastric Cancer* 2018, 21, 144–154. doi: 10.1007/s10120-017-0716-7.
94. Kawamura T, Endo Y, Yonemura Y, Nojima N, Fujita H, Fujimura T, Obata T, Yamaguchi T, Sasaki T. Significance of integrin alpha2/beta1 in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model. *Int J Oncol.* 2001 Apr;18(4):809-15. PMID: 11251178
95. Kawanishi K. Diverse properties of the mesothelial cells in health and disease. *Pleura Peritoneum.* 2016 Jun 1;1(2):79-89. doi: 10.1515/pp-2016-0009.
96. Kepenekian V, Sgarbura O, Marchal F, Villeneuve L, Glehen O, Kusamura S, Deraco M. Peritoneal Mesothelioma: Systematic Review of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Protocol Outcomes. *Indian J Surg Oncol.* 2023 Jun;14(Suppl 1):39-59. doi: 10.1007/s13193-023-01728-6.
97. Kielbik M, Szulc-Kielbik I, Klink M. E-Cadherin Expression in Relation to Clinicopathological Parameters and Survival of Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 19;23(22):14383. doi: 10.3390/ijms232214383.
98. Kiyozumi Y, Iwatsuki M, Kurashige J, Ogata Y, Yamashita K, Koga Y, Toihata T, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Baba Y, Miyamoto Y, Yoshida N, Yanagihara K, Mimori K, Baba H. PLOD2 as a potential regulator of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Int J Cancer.* 2018 Sep 1;143(5):1202-1211. doi: 10.1002/ijc.31410.
99. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol.* 1999 Oct;72(2):60-4; discussion 64-5. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199910)72:2<60::aid-jso3>3.0.co;2-1.
100. Koemans WJ, Lurvink RJ, Grootsholten C, Verhoeven RHA, de Hingh IH, van Sandick JW. Synchronous peritoneal metastases of gastric cancer origin: incidence,

- treatment and survival of a nationwide Dutch cohort. *Gastric Cancer*. 2021; 24(4): 800-809. doi: 10.1007/s10120-021-01160-1.
101. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, Buffart T, Veenhof AAFA, Hartemink KJ, Grootsholten C, Snaebjornsson P, Retel VP, van Tinteren H, Vanhoutvin S, van der Noort V, Houwink A, Hahn C, Huitema ADR, Lahaye M, Los M, van den Barselaar P, Imhof O, Aalbers A, van Dam GM, van Etten B, Wijnhoven BPL, Luyer MDP, Boerma D, van Sandick JW. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 420. doi: 10.1186/s12885-019-5640-2.
 102. Koemans WJ, van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Boerma D, Boot H, Sikorska K, Los M, Grootsholten C, Hartemink KJ, Veenhof AAFA, Kodach L, Snaebjornsson P, van Sandick JW. Tumor characteristics and clinical outcome of peritoneal metastasis of gastric origin treated with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure in the PERISCOPE I trial. *J Surg Oncol*. 2021; 123(4): 904-910. doi: 10.1002/jso.26366.
 103. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer*. 1988; 61(2): 232-7. doi: 10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::aid-cnrcr2820610205>3.0.co;2-u.
 104. Kok HP, Beck M, Löke DR, Helderma RCFPA, van Tienhoven G, Ghadjar P, Wust P, Crezee H. Locoregional peritoneal hyperthermia to enhance the effectiveness of chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: a simulation study comparing different locoregional heating systems. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):76-88. doi: 10.1080/02656736.2019.1710270.
 105. Kotanagi H, Saito Y, Yoshioka T, Koyama K. Characteristics of two cancer cell lines derived from metastatic foci in liver and peritoneum of a patient with colon cancer. *J Gastroenterol*. 1998 Dec;33(6):842-9. doi: 10.1007/s005350050185.
 106. Koyama T, Yashiro M, Inoue T, Nishimura S, Hirakawa-YS Chung K. TGF-beta1 secreted by gastric fibroblasts up-regulates CD44H expression and stimulates

- the peritoneal metastatic ability of scirrhous gastric cancer cells. *Int J Oncol.* 2000 Feb;16(2):355-62. doi: 10.3892/ijo.16.2.355.
107. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, Gould D, Ayhan A, Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007 Jan 15;67(2):585-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941.
 108. Kunte AR, Parray AM, Bhandare MS, Solanki SL. Role of prophylactic HIPEC in non-metastatic, serosa-invasive gastric cancer: a literature review. *Pleura Peritoneum.* 2022 Jul 4;7(3):103-115. doi: 10.1515/pp-2022-0104.
 109. Kusamura S, Baratti D, De Simone M, Pasqual EM, Ansaloni L, Marrelli D, Robella M, Accarpio F, Valle M, Scaringi S, Biacchi D, Palopoli C, Gazzanelli S, Guaglio M, Deraco M. Diagnostic and Therapeutic Pathway in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 21;15(3):662. doi: 10.3390/cancers15030662.
 110. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2011, 11(2): 78-85. doi: 10.5230/jgc.2011.11.2.78.
 111. Lagast N, Carlier C, Ceelen WP. Pharmacokinetics and Tissue Transport of Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):477-494. doi: 10.1016/j.soc.2018.02.003.
 112. Langellotti L, Fiorillo C, D'Annibale G, Panza E, Pacelli F, Alfieri S, Di Giorgio A, Santullo F. Efficacy of Cytoreductive Surgery (CRS) + HIPEC in Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024 May 18;16(10):1929. doi: 10.3390/cancers16101929.
 113. Lee JH, Son SY, Lee CM, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. *Gastric Cancer.* 2014;17(3):529-36. doi: 10.1007/s10120-013-0306-2.
 114. Lee TY, Hsu CH, Fan HL, Liao GS, Chen TW, Chan DC. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with clinical T4 gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2022 Sep;48(9):1972-1979. doi: 10.1016/j.ejso.2022.04.018.

115. Lee TY, Liao GS, Fan HL, Hsieh CB, Chen TW, Chan DC. Conversion Surgery for Patients with Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *J Oncol*. 2021 Nov 10;2021:5459432. doi: 10.1155/2021/5459432.
116. Leiting JL, Cloyd JM, Ahmed A, Fournier K, Lee AJ, Dessureault S, Felder S, Veerapong J, Baumgartner JM, Clarke C, Mogal H, Staley CA, Zaidi MY, Patel SH, Ahmad SA, Hendrix RJ, Lambert L, Abbott DE, Pokrzywa C, Raoof M, LaRocca CJ, Johnston FM, Greer J, Grotz TE. Comparison of open and closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Results from the United States hyperthermic intraperitoneal chemotherapy collaborative. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Jul 15;12(7):756-767. doi: 10.4251/wjgo.v12.i7.756.
117. Lemoine L, Thijssen E, Carleer R, Cops J, Lemmens V, Eyken PV, Sugarbaker P, der Speeten KV. Body surface area-based versus concentration-based intraperitoneal perioperative chemotherapy in a rat model of colorectal peritoneal surface malignancy: pharmacologic guidance towards standardization. *Oncotarget*. 2019; 10(14): 1407-1424. doi: 10.18632/oncotarget.26667.
118. Li Y, Liu C, Xin L, Liu C, Cao J, Yue Z, Sheng J, Yuan Y, Zhou Q, Liu Z. Upregulation of E-cadherin by the combination of methionine restriction and HDAC2 intervention for inhibiting gastric carcinoma metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2024 Jan 25;56(1):62-70. doi: 10.3724/abbs.2023244.
119. Li, Q, Li, B, Li, Q et al. Exosomal miR-21-5p derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via mesothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Death Dis* 9, 854 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0928-8>
120. Liang Y, Sasaki K. Expression of adhesion molecules relevant to leukocyte migration on the microvilli of liver peritoneal mesothelial cells. *Anat Rec*. 2000 Jan 1;258(1):39-46. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(20000101)258:1<39::AID-AR5>3.0.CO;2-#.
121. Lim PQ, Han IH, Seow KM, Chen KH. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): An Overview of the Molecular and Cellular Mechanisms of Actions and Effects on Epithelial Ovarian Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 3;23(17):10078. doi: 10.3390/ijms231710078.

122. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumour Biol.* 2016 May;37(5):5715-26. doi: 10.1007/s13277-016-4887-3.
123. Lo Dico R, Gornet JM, Guglielmo N, Zaanen A, Taieb J, Pocard M. Bidirectional chemotherapy combining intraperitoneal docetaxel with intravenous 5-fluorouracil and oxaliplatin for patients with unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer: the first study in Western countries. *Pleura Peritoneum.* 2020 Apr 17;5(2):20190035. doi: 10.1515/pp-2019-0035.
124. Löke DR, Helderman RFCPA, Franken NAP, Oei AL, Tanis PJ, Crezee J, Kok HP. Simulating drug penetration during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Drug Deliv.* 2021; 28(1): 145-161. doi: 10.1080/10717544.2020.1862364.
125. López-Rojo I, Olmedillas-López S, Villarejo Campos P, Domínguez Prieto V, Barambio Buendía J, Cortés Guiral D, García-Arranz M, García-Olmo D. Liquid biopsy in peritoneal fluid and plasma as a prognostic factor in advanced colorectal and appendiceal tumors after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2020 Dec 18;12:1758835920981351. doi: 10.1177/1758835920981351.
126. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33(10): 1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
127. Ludeman L, Shepherd NA. Pathological evaluation and implications of serosal involvement in gastrointestinal cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:25-38. doi: 10.1007/978-3-540-30760-0_3.
128. Luo S, Yang G, Ye P, Cao N, Chi X, Yang WH, Yan X. Macrophages Are a Double-Edged Sword: Molecular Crosstalk between Tumor-Associated Macrophages and Cancer Stem Cells. *Biomolecules.* 2022 Jun 19;12(6):850. doi: 10.3390/biom12060850.
129. Lv CB, Tong LY, Zeng WM, Chen QX, Fang SY, Sun YQ, Cai LS. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy combined with prophylactic intraperitoneal hyperthermic

- chemotherapy for patients diagnosed with clinical T4 gastric cancer who underwent laparoscopic radical gastrectomy: a retrospective cohort study based on propensity score matching. *World J Surg Oncol*. 2024 Sep 11;22(1):244. doi: 10.1186/s12957-024-03526-y. Erratum in: *World J Surg Oncol*. 2024 Oct 25;22(1):283. doi: 10.1186/s12957-024-03555-7.
130. Lv ZD, Na D, Ma XY, Zhao C, Zhao WJ, Xu HM. Human peritoneal mesothelial cell transformation into myofibroblasts in response to TGF- β 1 in vitro. *Int J Mol Med*. 2011 Feb;27(2):187-93. doi: 10.3892/ijmm.2010.574.
 131. Ma C, Tarnuzzer RW, Chegini N. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in mesothelial cells and their regulation by transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen*. 1999 Nov-Dec;7(6):477-85. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00477.x.
 132. Marano L, Marrelli D, Sammartino P, Biacchi D, Graziosi L, Marino E, Cocolini F, Fugazzola P, Valle M, Federici O, Baratti D, Deraco M, Di Giorgio A, Macrì A, Pasqual EM, Framarini M, Vaira M, Roviello F; Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam (S.I.C.O.). Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Synchronous Peritoneal Metastases: Multicenter Study of 'Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam-S.I.C.O.'. *Ann Surg Oncol*. 2021 Dec;28(13):9060-9070. doi: 10.1245/s10434-021-10157-0.
 133. Mareel MM, Van Roy FM, De Baetselier P. The invasive phenotypes. *Cancer Metastasis Rev*. 1990 Jul;9(1):45-62. doi: 10.1007/BF00047588.
 134. Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A, Folli S, Cordiano C, Pinto E; Italian Research Group for Gastric Cancer. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002, 26(9): 1160-5. doi: 10.1007/s00268-002-6344-2.
 135. Martelli V, Vidal J, Salvans S, Fernández C, Badia-Ramentol J, Linares J, Jiménez M, Sibilio A, Gibert J, Pérez M, Bellosillo B, Calon A, Pietrantonio F, Iglesias M, Pascual M, Montagut C. Liquid Biopsy in Peritoneal Carcinomatosis

- from Colorectal Cancer: Current Evidence and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2025 Apr 26;17(9):1461. doi: 10.3390/cancers17091461.
136. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, Hayashi N, Yagi Y, Yamane T, Ogawa M. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(2): 678-85.
 137. Mehta AM, Huitema AD, Burger JW, Brandt-Kerkhof AR, van den Heuvel SF, Verwaal VJ. Standard Clinical Protocol for Bidirectional Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Systemic Leucovorin, 5-Fluorouracil, and Heated Intraperitoneal Oxaliplatin in a Chloride-Containing Carrier Solution. *Ann Surg Oncol*. 2017 Apr;24(4):990-997. doi: 10.1245/s10434-016-5665-6.
 138. Melo S, Guerrero P, Moreira Soares M, Bordin JR, Carneiro F, Carneiro P, Dias MB, Carvalho J, Figueiredo J, Seruca R, Travasso RDM. The ECM and tissue architecture are major determinants of early invasion mediated by E-cadherin dysfunction. *Commun Biol*. 2023 Nov 8;6(1):1132. doi: 10.1038/s42003-023-05482-x.
 139. Miao ZF, Zhao TT, Wang ZN, Miao F, Xu YY, Mao XY, Gao J, Wu JH, Liu XY, You Y, Xu H, Xu HM. Transforming growth factor-beta1 signaling blockade attenuates gastric cancer cell-induced peritoneal mesothelial cell fibrosis and alleviates peritoneal dissemination both in vitro and in vivo. *Tumour Biol*. 2014 Apr;35(4):3575-83. doi: 10.1007/s13277-013-1472-x.
 140. Miwa T, Kanda M, Umeda S, Tanaka H, Shimizu D, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Yamada S, Nakayama G, Koike M, Kodera Y. Establishment of Peritoneal and Hepatic Metastasis Mouse Xenograft Models Using Gastric Cancer Cell Lines. *In Vivo*. 2019 Nov-Dec;33(6):1785-1792. doi: 10.21873/invivo.11669.
 141. Miyamoto S, Nagano Y, Miyazaki M, Nagamura Y, Sasaki K, Kawamura T, Yanagihara K, Imai T, Ohki R, Yashiro M, Tanaka M, Sakai R, Yamaguchi H. Integrin $\alpha 5$ mediates cancer cell-fibroblast adhesion and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma. *Cancer Lett*. 2022 Feb 1;526:335-345. doi: 10.1016/j.canlet.2021.11.008.

142. Morgan RJ Jr, Synold TW, Xi B, Lim D, Shibata S, Margolin K, Schwarz RE, Leong L, Somlo G, Twardowski P, Yen Y, Chow W, Tetef M, Lin P, Paz B, Koczywas M, Wagman L, Chu D, Frankel P, Stalter S, Doroshow JH. Phase I trial of intraperitoneal gemcitabine in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin Cancer Res.* 2007; 13(4): 1232-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1735.
143. Mutsaers SE, Prêle CM, Pengelly S, Herrick SE. Mesothelial cells and peritoneal homeostasis. *Fertil Steril.* 2016 Oct;106(5):1018-1024. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.005.
144. Na D, Lv ZD, Liu FN, Xu Y, Jiang CG, Sun Z, Miao ZF, Li F, Xu HM. Transforming growth factor beta1 produced in autocrine/paracrine manner affects the morphology and function of mesothelial cells and promotes peritoneal carcinomatosis. *Int J Mol Med.* 2010 Sep;26(3):325-32. PMID: 20664947.
145. Na D, Song Y, Jiang CG, Sun Z, Xu YY, Wang ZN, Zhao ZZ, Xu HM. Induction of apoptosis in human peritoneal mesothelial cells by gastric cancer cell supernatant promotes peritoneal carcinomatosis. *Tumour Biol.* 2014 Aug;35(8):8301-7. doi: 10.1007/s13277-014-2093-8.
146. Ng D, Ali A, Lee K, Eymael D, Abe K, Luu S, Kazazian K, Lu YQ, Brar S, Conner J, Magalhaes M, Swallow CJ. Investigating the mechanisms of peritoneal metastasis in gastric adenocarcinoma using a novel ex vivo peritoneal explant model. *Sci Rep.* 2022 Jul 7;12(1):11499. doi: 10.1038/s41598-022-13948-x.
147. Nicolson GL. Paracrine and autocrine growth mechanisms in tumor metastasis to specific sites with particular emphasis on brain and lung metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 1993 Sep;12(3-4):325-43. doi: 10.1007/BF00665961.
148. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix Metalloproteinases Shape the Tumor Microenvironment in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 23;23(1):146. doi: 10.3390/ijms23010146.
149. Nishimura S, Chung YS, Yashiro M, Inoue T, Sowa M. Role of alpha 2 beta 1- and alpha 3 beta 1-integrin in the peritoneal implantation of scirrhous gastric carcinoma. *Br J Cancer.* 1996 Nov;74(9):1406-12. doi: 10.1038/bjc.1996.556.

150. Oku T, Shimada K, Kenmotsu H, Ando Y, Kurisaka C, Sano R, Tsuiji M, Hasegawa S, Fukui T, Tsuji T. Stimulation of Peritoneal Mesothelial Cells to Secrete Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) by TNF- α : A Role in the Invasion of Gastric Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Dec 9;19(12):3961. doi: 10.3390/ijms19123961.
151. Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, Brandolin D, Mariuzzi L, De Pellegrin A, Bacchetti S, Zoratti L, Petri R, Della Bianca C, Snidero D, Terrosu G, Uzzau A, Risaliti A, Di Loreto C, Pizzolitto S, Zilli M, de Manzoni G. Microscopic peritoneal carcinomatosis in gastric cancer: Prevalence, prognosis and predictive factors. *Oncol Lett*. 2018 Jan;15(1):710-716. doi: 10.3892/ol.2017.7442.
152. Pecchiari M, Sartori P, Conte V, D'Angelo E, Moscheni C. Friction and morphology of pleural mesothelia. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016 Jan;220:17-24. doi: 10.1016/j.resp.2015.09.003.
153. Peng C, Gao H, Niu Z, Wang B, Tan Z, Niu W, Liu E, Wang J, Sun J, Shahbaz M, Agrez M, Niu J. Integrin $\alpha v \beta 6$ and transcriptional factor Ets-1 act as prognostic indicators in colorectal cancer. *Cell Biosci*. 2014 Sep 2;4(1):53. doi: 10.1186/2045-3701-4-53.
154. Piątek S, Sarnowska E, Kacperczyk-Bartnik J, Kołaczowska H, Sobiczewski P, Bidziński M. Discrepancy between recommendations regarding hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer management: a narrative review. *Chin Clin Oncol*. 2024 Jun;13(3):37. doi: 10.21037/cco-23-152.
155. Piessen G, Messenger M, Leteurtre E, Jean-Pierre T, Mariette C. Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. *Ann Surg* 2009, 250(6): 878-87. doi: 0.1097/SLA.0b013e3181b21c7b.
156. Prabhu A, Mishra D, Brandl A, Yonemura Y. Gastric Cancer With Peritoneal Metastasis-A Comprehensive Review of Current Intraperitoneal Treatment Modalities. *Front Oncol*. 2022 May 26;12:864647. doi: 10.3389/fonc.2022.864647.
157. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, Werner J, Angele M. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic

- Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. *J Oncol.* 2019 Sep 19;2019:7407190. doi: 10.1155/2019/7407190.
158. Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T, Bennett B, Punnonen J. Cytokine production profiles in the peritoneal fluids of patients with malignant or benign gynecologic tumors. *Cancer.* 1998 Aug 15;83(4):788-96. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980815)83:4<788::aid-cnrcr24>3.0.co;2-n.
 159. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, Facy O, Arvieux C, Lorimier G, Pezet D, Marchal F, Loi V, Meeus P, Juzyna B, de Forges H, Paineau J, Glehen O; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. 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.
 160. Ramos A, Sadeghi S, Tabatabaeian H. Battling Chemoresistance in Cancer: Root Causes and Strategies to Uproot Them. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 31;22(17):9451. doi: 10.3390/ijms22179451.
 161. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42(9): 1315-21. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.401.
 162. Rau B, Brandl A, Piso P, Pelz J, Busch P, Demtröder C, Schüle S, Schlitt HJ, Roitman M, Tepel J, Sulkowski U, Uzunoglu F, Hünnerbein M, Hörbelt R, Ströhlein M, Beckert S, Königsrainer I, Königsrainer A; Peritoneum Surface Oncology Group and members of the StuDoQ|Peritoneum Registry of the German Society for General and Visceral Surgery (DGAV). Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer.* 2020; 23(1): 11-22. doi: 10.1007/s10120-019-00978-0.
 163. Rau B, Lang H, Königsrainer A, Gockel I, Rau HG, Seeliger H, Lerchenmueller C, Reim D, Wahba R, Angele M, Heeg S, Keck T, Weimann A, Topp S, Piso P, Brandl A, Schuele S, Jo P, Pratschke J, Wegel S, Rehders A, Moosmann N, Gaedcke J, Heinemann V, Trips E, Loeffler M, Schlag PM, Thuss-Patience P. Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric

- Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Oct 31;JCO2202867. doi: 10.1200/JCO.22.02867.
164. Rau B, Lang H, Königsrainer A, Gockel I, Rau H-G, Seeliger H, Lerchenmüller C, Reim D, Wahba R, Angele M, Heeg S, Keck T, Weimann A, Topp S, Piso P, Brandl A, Trips E, Heinemann V, Thuss-Patience PC. 1376O The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): a randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). *Ann Oncol*. 2021; 32 (supl. 5): S1040-S1075. doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1485>.
 165. Rau B, Loeffler M, Rau HG, Sulkowski U, Kuhlmann J, Weimann A, Keck T, Angele M, Topp S, Koenigsrainer A, Kuhnt E, Kretzschmar A, Knoefel WT, Peter C. Perioperative chemotherapy and cytoreductive surgery with versus without HIPEC in gastric cancer with limited peritoneal metastases: A randomized phase III study (GASTRIPEC). *J Clin Oncol*. 2015; 33(suppl 15): TPS4132-TPS4132. doi:10.1200/jco.2015.33.15_suppl.tps4132.
 166. Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(12): 2405-2411. doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.030.
 167. Ribatti D, Mangialardi G, Vacca A. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med*. 2006 Dec;6(4):145-9. doi: 10.1007/s10238-006-0117-4.
 168. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(32): 52307-52316. doi: 10.18632/oncotarget.10740
 169. Rijken A, Pape M, Simkens GA, de Hingh IHJT, Luyer MDP, van Sandick JW, van Laarhoven HWM, Verhoeven RHA, van Erning FN. Peritoneal metastases from gastric cancer in a nationwide cohort: Incidence, treatment and survival. *Int J Cancer*. 2024 Mar 15;154(6):992-1002. doi: 10.1002/ijc.34780.
 170. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg*. 2003 Sep; 90(9):1113-9. doi: 10.1002/bjs.4164

171. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Fukuda K, Tatebe S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Prognostic indicators in node-negative advanced gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010, 101 (7): 622-625. doi: 10.1002/jso.21562.
172. Samarakoon R, Overstreet JM, Higgins PJ. TGF- β signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities. *Cell Signal*. 2013 Jan;25(1):264-8. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.10.003.
173. Sandoval P, Jiménez-Heffernan JA, Rynne-Vidal Á, Pérez-Lozano ML, Gilsanz Á, Ruiz-Carpio V, Reyes R, García-Bordas J, Stamatakis K, Dotor J, Majano PL, Fresno M, Cabañas C, López-Cabrera M. Carcinoma-associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial-to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *J Pathol*. 2013 Dec;231(4):517-31. doi: 10.1002/path.4281.
174. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 13;11:10477-10486. doi: 10.2147/CMAR.S208818.
175. Shidham VB. The panorama of different faces of mesothelial cells. *Cytojournal*. 2021 Dec 6;18:31. doi: 10.25259/CMAS_02_02_2021.
176. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, Inomata M, Kitano S. Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2007 Jul 1;96(1):14-8. doi: 10.1002/jso.20631.
177. Smart JA, Oleksak JE, Hartsough EJ. Cell Adhesion Molecules in Plasticity and Metastasis. *Mol Cancer Res*. 2021 Jan;19(1):25-37. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0595.
178. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* 2020, 396(10251): 635–48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
179. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 May;11(5):439-49. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
180. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*. 1980; 40(2):256-60. PMID: 6766084

181. Sugarbaker P.H. (2013) Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy. Textbook and video atlas. Cine-Med Publishing, Inc. 214 p.
182. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(1): 29-44. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.
183. Sumiyoshi T, Uemura K, Shintakuya R, Okada K, Baba K, Harada T, Serikawa M, Ishii Y, Nakamura S, Arihiro K, Murakami Y, Takahashi S. Prognostic impact of peritoneal washing cytology in patients with biliary tract cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2024 Jan 22;409(1):45. doi: 10.1007/s00423-024-03233-y.
184. Sun L, Guo S, Xie Y, Yao Y. The characteristics and the multiple functions of integrin $\beta 1$ in human cancers. *J Transl Med.* 2023 Nov 6;21(1):787. doi: 10.1186/s12967-023-04696-1.
185. Sundov D, Petric Mise B, Mrklic I, Bacic B, Vrdoljak E, Tomic S. Prognostic significance of MAPK, Topo II α and E-cadherin immunoexpression in ovarian serous carcinomas. *Neoplasma.* 2017;64(2):289-298. doi: 10.4149/neo_2017_217.
186. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
187. Takahashi K, Kurashina K, Yamaguchi H, Kanamaru R, Ohzawa H, Miyato H, Saito S, Hosoya Y, Lefor AK, Sata N, Kitayama J. Altered intraperitoneal immune microenvironment in patients with peritoneal metastases from gastric cancer. *Front Immunol.* 2022 Sep 2;13:969468. doi: 10.3389/fimmu.2022.969468.
188. Takebayashi K, Murata S, Yamamoto H, Ishida M, Yamaguchi T, Kojima M, Shimizu T, Shiomi H, Sonoda H, Naka S, Mekata E, Okabe H, Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(6): 1991-1997. doi: 10.1245/s10434-014-3525-9.
189. Tanaka Y, Chiwaki F, Kojima S, Kawazu M, Komatsu M, Ueno T, Inoue S, Sekine S, Matsusaki K, Matsushita H, Boku N, Kanai Y, Yatabe Y, Sasaki H, Mano

- H. Multi-omic profiling of peritoneal metastases in gastric cancer identifies molecular subtypes and therapeutic vulnerabilities. *Nat Cancer*. 2021; 2(9): 962-977. doi: 10.1038/s43018-021-00240-6.
190. Taniguchi T, Tomita H, Kanayama T, Mogi K, Koya Y, Yamakita Y, Yoshihara M, Kajiyama H, Hara A. Regulation of Mesothelial Cell Fate during Development and Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 8;23(19):11960. doi: 10.3390/ijms231911960.
 191. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134(3): 622-8. doi: 10.1002/ijc.28373
 192. Tran HCM, Mbemba E, Mourot N, Faltas B, Rousseau A, Lefkou E, Sabbah M, van Dreden P, Gerotziafas G. The procoagulant signature of cancer cells drives fibrin network formation in tumor microenvironment and impacts its quality. Implications in cancer cell migration and the resistance to anticancer agents. *Thromb Res*. 2024 Jun;238:172-183. doi: 10.1016/j.thromres.2024.04.015.
 193. Tsoukalas N, Tsapakidis K, Tolia M, Kiakou M, Galanopoulos M, Aravantinou-Fatorou E, Baxevanos P, Papadopoulos V, Tountziaris C, Nikolaou M, Kamposioras K. Pseudomyxoma Peritonei: A Challenging Clinical Diagnosis. Case Report and Review of the Literature. *Cancer Diagn Progn*. 2024 Mar 3;4(2):198-203. doi: 10.21873/cdp.10308.
 194. van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, Kenter GG, Rikkert LG, Lok CA. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell*. 2017 Feb;49(1):95-105. doi: 10.1016/j.tice.2016.11.004.
 195. van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel H. Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):242-8. doi: 10.1097/00000658-199802000-00014.
 196. van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Koemans WJ, Sikorska K, Grootscholten C, Los M, Huitema A, Schellens JHM, Veenhof AAFA, Hartemink KJ, Aalbers AGJ,

- van Ramshorst B, Boerma D, Boot H, van Sandick JW. Treatment of PERItoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *Br J Surg*. 2020; 107(11): 1520-1528. doi: 10.1002/bjs.11588.
197. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, Sijmons R, Aalfs CM, Ausems MG, Gómez García EB, Wagner A, Hes FJ, Arts N, Mensenkamp AR, van Krieken JH, Hoogerbrugge N, Ligtenberg MJ. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(4):897-906.e19. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.003.
 198. Van der Speeten K, Kusamura S, Villeneuve L, Piso P, Verwaal VJ, González-Moreno S, Glehen O. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: HIPEC Technologies. *Ann Surg Oncol*. 2024 Oct;31(10):7090-7110. doi: 10.1245/s10434-024-15513-4.
 199. van Grevenstein WM, Hofland LJ, Jeekel J, van Eijck CH. The expression of adhesion molecules and the influence of inflammatory cytokines on the adhesion of human pancreatic carcinoma cells to mesothelial monolayers. *Pancreas*. 2006 May;32(4):396-402. doi: 10.1097/01.mpa.0000220865.80034.2a.
 200. van Hooitegem SJM, Chmelo J, van der Sluis PC, Lagarde SM, Phillips AW, Wijnhoven BPL. The yield of diagnostic laparoscopy with peritoneal lavage in gastric adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Apr;50(4):108233. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108233.
 201. Vega-Mendoza D, Cañas-Linares A, Flores-Alcantar A, Espinosa-Neira R, Melchy-Perez E, Vera-Estrella R, Auvynet C, Rosenstein Y. CD43 (sialophorin) is involved in the induction of extracellular matrix remodeling and angiogenesis by lung cancer cells. *J Cell Physiol*. 2021 Sep;236(9):6643-6656. doi: 10.1002/jcp.30308.
 202. Vermani L, Kumar R, Kannan RR, Deka MK, Talukdar A, Kumar NS. Expression pattern of ALDH1, E-cadherin, Vimentin and Twist in early and late onset sporadic colorectal cancer. *Biomark Med*. 2020 Oct;14(14):1371-1382. doi: 10.2217/bmm-2020-0206.

203. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, Ho J, Unverzagt S. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8(8): CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub4.
204. Wang Q, Shen K, Fei B, Wei M, Xie Z. Nomogram for predicting occurrence and prognosis of liver metastasis in elderly colorectal cancer patients: a population-based study. *Front Oncol*. 2024 Jan 4;13:1295650. doi: 10.3389/fonc.2023.1295650.
205. Wang R, Guo T, Li J. Mechanisms of Peritoneal Mesothelial Cells in Peritoneal Adhesion. *Biomolecules*. 2022 Oct 17;12(10):1498. doi: 10.3390/biom12101498.
206. Wang W, Wu J, Mukherjee A, He T, Wang XY, Ma Y, Fang X. Lysophosphatidic acid induces tumor necrosis factor-alpha to regulate a pro-inflammatory cytokine network in ovarian cancer. *FASEB J*. 2020 Oct;34(10):13935-13948. doi: 10.1096/fj.202001136R.
207. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor and cancer. *J Pathol*. 2013 Jul;230(3):241-8. doi: 10.1002/path.4188.
208. Whitworth MK, Sheen A, Rosa DD, Duff SE, Ryder D, Burumdayal A, Wiener K, Hawkins RE, Saunders M, Valle JW, Sherlock D, Jayson GC. Impact of laparotomy and liver resection on the peritoneal concentrations of fibroblast growth factor 2, vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Jan;132(1):41-4. doi: 10.1007/s00432-005-0037-9.
209. Wong SY, Hynes RO. Lymphatic or hematogenous dissemination: how does a metastatic tumor cell decide? *Cell Cycle*. 2006 Apr;5(8):812-7. doi: 10.4161/cc.5.8.2646.
210. Wu Y, Zheng X, Sun C, Wang S, Ding S, Wu M, Zhang J, Wang B, Xue L, Yang L, Tian Y, Xie Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer based on laboratory tests is safe: a single Chinese center analysis. *BMC Surg*. 2022 Sep 18;22(1):342. doi: 10.1186/s12893-022-01795-6.
211. Xiang L, Jin S, Zheng P, Maswikiti EP, Yu Y, Gao L, Zhang J, Zhang Y, Chen H. Risk Assessment and Preventive Treatment for Peritoneal Recurrence Following Radical Resection for Gastric Cancer. *Front Oncol*. 2022 Jan 3;11:778152. doi: 10.3389/fonc.2021.778152.

212. Xiao H, Xiao Y, Chen P, et al. Association Among Blood Transfusion, Postoperative Infectious Complications, and Cancer-Specific Survival in Patients with Stage II/III Gastric Cancer After Radical Gastrectomy: Emphasizing Benefit from Adjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2021 Apr;28(4):2394-2404. DOI: 10.1245/s10434-020-09102-4.
213. Yanagihara K, Takigahira M, Tanaka H, Komatsu T, Fukumoto H, Koizumi F, Nishio K, Ochiya T, Ino Y, Hirohashi S. Development and biological analysis of peritoneal metastasis mouse models for human scirrhous stomach cancer. *Cancer Sci*. 2005 Jun;96(6):323-32. doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00054.x.
214. Yang AH, Chen JY, Lin JK. Myofibroblastic conversion of mesothelial cells. *Kidney Int*. 2003 Apr;63(4):1530-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00861.x.
215. Yang KM, Jeong MJ, Yoon KH, Jung YT, Kwak JY. Oncologic outcome of colon cancer with perforation and obstruction. *BMC Gastroenterol*. 2022 May 15;22(1):247. doi: 10.1186/s12876-022-02319-5.
216. Yang ZY, Yuan F, Lu S, Xu W, Wu JW, Xi WQ, Shi M, Wang ZQ, Ni ZT, He CY, Yao XX, Zheng YN, Zhu ZL, Liu WT, Zhang J, Zhang H, Li C, Yan C, Yan M, Zhu ZG. Efficacy and Safety of Conversion Therapy by Intraperitoneal and Intravenous Paclitaxel Plus Oral S-1 in Gastric Cancer Patients With Peritoneal Metastasis: A Prospective Phase II Study. *Front Oncol*. 2022 Jun 20;12:905922. doi: 10.3389/fonc.2022.905922.
217. Yonemura Y, Endou Y, Yamaguchi T, Nojima N, Kawamura T, Fujimura T, Obata T, Kim B, Miyazaki I, Sasaki T. Roles of VLA-2 and VLA-3 on the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Int J Oncol*. 1996 May;8(5):925-31. doi: 10.3892/ijo.8.5.925.
218. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery*. 1996; 119(4): 437-44. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80145-0.
219. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and

- chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg.* 2005; 92(3): 370-5. doi: 10.1002/bjs.4695.
220. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg.* 2000; 87(2): 236-242. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01360.x
 221. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer.* 2016; 19(2): 329-338. doi: 10.1007/s10120-015-0575-z.
 222. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, Kuwano M. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol.* 1997 Jul;17(7):4015-23. doi: 10.1128/MCB.17.7.4015.
 223. Yoshikawa T, Yanoma S, Tsuburaya A, Kobayashi O, Sairenji M, Motohashi H, Miyagi Y, Morinaga S, Noguchi Y, Yamamoto Y. Expression of MMP-7 and MT1-MMP in peritoneal dissemination of gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2006 Nov-Dec;53(72):964-7. PMID: 17153464
 224. Yu J, Jia W, Liu Q, Yuan A, Jia Z, Sun Y, Li Z, Cao S. The association and clinicopathological significance of Integrin alphavbeta6 and Rac1 expression in gastric carcinoma. *Front Oncol.* 2024 Jan 24;14:1347270. doi: 10.3389/fonc.2024.1347270.
 225. Yu XF, Ren ZG, Xue YW, Song HT, Wei YZ, Li CM. D2 lymphadenectomy can disseminate tumor cells into peritoneal cavity in patients with dvanced gastric cancer. *Neoplasma.* 2013; 60(2): 174-81. doi: 10.4149/neo_2013_023.
 226. Yuge T, Murata Y, Noguchi D, Ito T, Hayasaki A, Iizawa Y, Fujii T, Tanemura A, Kuriyama N, Kishiwada M, Mizuno S. Peritoneal washing cytology status as a crucial prognostic determinant in patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent curative-intent resection following preoperative chemoradiotherapy. *PLoS One.* 2024 Sep 6;19(9):e0309834. doi: 10.1371/journal.pone.0309834.

227. Zeng CDD, Jin CC, Gao C, Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Preoperative Folate Receptor-Positive Circulating Tumor Cells Are Associated With Occult Peritoneal Metastasis and Early Recurrence in Gastric Cancer Patients: A Prospective Cohort Study. *Front Oncol.* 2022 Mar 29;12:769203. doi: 10.3389/fonc.2022.769203.
228. Zhang C, Awasthi N, Schwarz MA, Schwarz RE. Establishing a peritoneal dissemination xenograft mouse model for survival outcome assessment of experimental gastric cancer. *J Surg Res.* 2013 Jun 15;182(2):227-34. doi: 10.1016/j.jss.2012.10.052.
229. Zhang Y, Ouyang D, Chen YH, Xia H. Peritoneal resident macrophages in tumor metastasis and immunotherapy. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Aug 11;10:948952. doi: 10.3389/fcell.2022.948952.
230. Zhao H, Hu H, Chen B, Xu W, Zhao J, Huang C, Xing Y, Lv H, Nie C, Wang J, He Y, Wang SQ, Chen XB. Overview on the Role of E-Cadherin in Gastric Cancer: Dysregulation and Clinical Implications. *Front Mol Biosci.* 2021 Jul 30;8:689139. doi: 10.3389/fmolb.2021.689139.
231. Zhuang X, He Y, Ma W. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery. *Sci Rep.* 2022 Feb 16;12(1):2583. doi: 10.1038/s41598-022-06417-y.
232. Ziprin P, Ridgway PF, Pfistermüller KL, Peck DH, Darzi AW. ICAM-1 mediated tumor-mesothelial cell adhesion is modulated by IL-6 and TNF-alpha: a potential mechanism by which surgical trauma increases peritoneal metastases. *Cell Commun Adhes.* 2003 May-Jun;10(3):141-54. PMID: 14668061
233. Zou G, Huang Y, Zhang S, Ko KP, Kim B, Zhang J, Venkatesan V, Pizzi MP, Fan Y, Jun S, Niu N, Wang H, Song S, Ajani JA, Park JI. E-cadherin loss drives diffuse-type gastric tumorigenesis via EZH2-mediated reprogramming. *J Exp Med.* 2024 Apr 1;221(4):e20230561. doi: 10.1084/jem.20230561.
234. Володько Н.А. Метастазування злоякісних пухлин: роль факторів пухлинного мікрооточення. Львів: Медицина світу, 2002. 200 с.
235. Рак в Україні, 2022-2023. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс]. Бюлетень Національного канцер-

http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm

236. Чехун В.Ф., Шербан С.Д. Quo vadis, metastasis? Онкологія. 2014; Т. 16, № 2: С. 84-90.
237. Чехун В.Ф. От системной биологии рака до методологии персонализированного лечения. Онкологія. 2012; Т. 14, № 2: С. 84-88.
238. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Г.П. Зубарев, Ю.Ю. Олійник, М.Б. Матусьяк, М.Г. Зубарев, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян. Інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія в комбінованому лікуванні пацієнтів із місцево-поширеним та дисемінованим раком шлунка // Клінічна Онкологія. – 2013. – №2. – С. 38-42.
239. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, О. Глеен, Ф.Н. Джиллі, М.А. Огорчак, М.Г. Зубарев. Інтраперитонеально дисемінований рак: закінчення ери скептицизму? // Онкологія. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 88-95
240. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Oliynyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.J. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // Int. J. Hyperthermia. – 2014. – 30(3). – С. 159-165. [DOI: 10.3109/02656736.2014.893451](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.893451).
241. Р.Р. Ярема, Д. де Манзоні, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак. D2 лімфодисекція: на шляху до імплементації в європейській популяції хворих на рак шлунка // Клінічна онкологія. – 2015. – № 2(17). – С. 24-29.
242. R. Yarema, G. de Manzoni, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Pliatsko, M. Bencivenga. On the road to standardization of D2 lymph node dissection in a European population of patients with gastric cancer // World J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – 8(6): 489-497. [DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.489](https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.489)
243. Ярема Р.Р. Інтраперитонеальний метастатичний каскад: молекулярні та клітинні чинники, механізми / Онкологія. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 93-103.
244. V.J. Verwaal, B. Rau, F. Jamali, F.N. Gilly, I. de Hingh, H. Takala, I. Syk, J. Pelz, J. Mulsow, K. van der Speeten, S. Kusamura, L.H. Iversen, F. Mohamed, O. Glehen, R. Younan, R. Yarema, S. Gonzalez-Moreno, S. O'Dwyer, Y. Yonemura, P.

- Sugarbaker. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options // *Int. J. Hyperthermia*. – 2017. – 33(5): 528-533. DOI: [10.1080/02656736.2017.1315178](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1315178)
245. Yarema R. Gastric cancer with high risk of intraperitoneal progression: clinical course and current treatments// *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* – 2017. – 30(4): 190-194. DOI: 10.1515/cipms-2017-0036.
 246. С.І. Кіркiлевський, І.В. Жулкевич, А.А. Машуков, В.Є. Максимовський, А.І. Рибін, О.І. Ткаченко, Р.Р. Ярема, Д.М. Осадчий, М.А. Огорчак, В.В. Пирогов, В.А. Лiнькевич. Мiсце внутрiшньочеревної гiпертермiчної хiмiоперфузiї у комплексному лiкуваннi хворих на перитонеально-дисемiнований рак шлунка // *Вiсник наукових дослiджень*. – 2018, № 4: 13-25.
 247. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzewska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, W. Polkowski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, V. Kopetskiy, O. Kolesnik, Y. Kondratskiy, M. Paskonis . 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.
 248. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, S. Ferneza, M. Fetsych, M. Matusyak, Y. Oliynyk, T. Fetsych. Gastric cancer with peritoneal metastases: the efficiency of standard treatment methods // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2020. – 15(5): 569-582. DOI: 10.4251/wjgo.v12.i5.569.
 249. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Н.А. Володько, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, Ю.П. Милян, М.Б. Матусяк, Ю.Ю. Олійник, Т.І. Новіцька, Л.І. Лаба, М.І. Яриш, М.Т. Фецич, С.Р. Фернеза. HIPEC в комбiнованому лiкуваннi iнтраперитонеально дисемiнованого раку: моноцентровий досвiд проведення 215 операцiй // *Клiнiчна онкологiя*. – 2021. – Т.11, №1(41). – С. 1-7.
 250. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilinh, M. Matusyak. A genomically stable molecular type of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical

- treatment // General Surgery (Ukraine). – 2022. - 1: 28-34. DOI: 10.30978/GS-2022-1-28.
251. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, O. Riling, M. Matusyak. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2022. - 69(2): 18-28. DOI: 10.25040/ntsh2022.02.03
 252. Y.V. Dumanskyi, S.I. Kirkilevskyi, O.M. Sulaeva, V.O. Polyasnyi, A.O. Mashukov, L.A. Kovalevska, R.R. Yarema, M.A. Ohorchak. Impact of tumor molecular phenotype on survival of patients with gastric cancer after radical surgery // Exp. Oncol. – 2022. - 44(4): 324-326. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18903
 253. M. Fetsych, N. Igumentseva, S. Ferneza, R. Yarema, N. Volodko. Cytokine-modulating influence of HIPEC on the intraperitoneal homeostasis formation in patients with ovarian cancer // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2023. - 72(2): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.14>
 254. Р.Р. Ярема, М.А. Огорчак, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, О.П. Рілінг, Б. Рау. Рак шлунка з імплантаційними метастазами: сучасні стратегії комбінованого лікування (огляд медичної літератури та результати власних досліджень) // Клінічна онкологія. – 2024. – Т.14, №1(53). – С. 1-8.
 255. V. Kopetskyi, M. Antoniv, R. Yarema, V. Maksymovskiy, V. Chetverikova-Ovchinnik, V. Kryzhevskiy, N. Volodko, V. Gushchin, and A. Nikiforchin. Building an efficient peritoneal surface malignancies program despite the lower-middle-income barriers: Ukraine experience // JCO Glob. Oncol. – 2024. - 10: e2300432. DOI:10.1200/GO.23.00432
 256. Пат. № 90205 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Спосіб лікування хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами з використанням бідирекційної інтраопераційної хіміотерапії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 12.05.2014, Бюл. №9.
 257. Пат. № 90531 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Апарат для гіпертермічної інтраопераційної внутрішньочеревної

- хіміоперфузії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.
258. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Oliynyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer: results of prospective non-randomized study // Eur. J. Cancer. – 2013. – V. 49, suppl. 2. – P. S590. [Special issue: dedicated to 17th ECCO – 38th ESMO – 32th ESTRO European cancer congress, Amsterdam, Nederland, 2013].
 259. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Mylyan, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – V. 25, suppl. 2. – P. ii33. [Special issue: dedicated to the ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2014].
 260. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Oliynyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.Y. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // 9th International congress on peritoneal surface malignancies: abstract book. – Amsterdam (Nederland), 2014. – P. 31.
 261. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Mylyan, Y. Oliynyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of advanced gastric cancer: results of a single-centre study // Eur. J. Cancer. – 2015. – V. 51, suppl. S3. – P. S408. [Special issue: dedicated to the European Cancer Congress, Vienna, Austria, 2015].
 262. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Ю.П. Милян, Ю.Ю. Олійник, М.Г. Зубарєв, М.Б. Матусяк, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, І.О. Карелін. Інтраперитонеально дисемінований рак шлунка: чи існує спосіб

- покращити прогноз? // Укр. радіол. журн. – 2016, №1. – С. 91-92. [Спеціальний випуск: присвячений матеріалам XIII З'їзду онкологів та радіологів України, Київ, 2016].
263. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre study // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – V. 42, issue 9. – P. S75-S76. [Special issue: dedicated to the 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Krakow, Poland, 2016].
 264. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of single-centre study // Ann. Oncol. – 2018. – V. 29, suppl. 5. – P - 087. [Special issue: dedicated to the 20th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2018].
 265. R. Yarema, K. Rawicz-Pruszyński, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, W. Polkowski. Treatment of peritoneal metastases from gastric carcinoma: experience from Central-Eastern Europe // European Gastric Cancer Congress: abstract book. – Leiden, (Netherlands), 2018. – P. 37-39.
 266. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, A. Mashukov, V. Maksimovsky, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski . Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study // Pleura and Peritoneum. – 2018. – V. 3, suppl. 1. – P. sA171 – sA172. [Special issue: dedicated to the 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy, Paris, France, 2018].
 267. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V.

- Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – 45(2). – P. e144. [Special issue: dedicated to the 38th ESSO Congress, Budapest, Hungary, 2018].
268. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study // 13th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Prague, (Czech Republic), 2019. – P. 37-38.
269. M. Ohorchak, R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski A retrospective cooperative Central-Eastern European study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2022. – V. 48. – P. e180, abstract 0033. [Special issue: dedicated to the 40th ESSO Congress, Lisboa, Portugal, 2021].
270. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilingh. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.513>.
271. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilingh. A genomically stable molecular type of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical treatment // *Eur.*

- J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185-E186. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.514>.
272. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilingh, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, O. Trush. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E186. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.515>.
273. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, M. Matusyak, O. Rilingh. Efficacy of standard treatment of gastric cancer with peritoneal metastases // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E197. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.543>.
274. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, M. Matusyak, O. Rilingh, T. Novicka, L. Laba, S. Vorobec, V. Luciv. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // 15th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Yokohama, (Japan), 2023. – P. P44-1.

Додаток А



Додаток Б

Список публікацій здобувача

1. Ярема Р.Р. Рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального метастазування: особливості перебігу та сучасні методи лікування / Р.Р. Ярема // Львівський медичний часопис. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 69-75.
2. Ярема Р.Р. Інтраперитонеальний метастатичний каскад: молекулярні та клітинні чинники, механізми // Онкологія. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 93-103.
3. Yarema R. Gastric cancer with high risk of intraperitoneal progression: clinical course and current treatments // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. – 2017. – 30(4): 190-194. [DOI: 10.1515/cipms-2017-0036](https://doi.org/10.1515/cipms-2017-0036). **SCOPUS, Q3.**
4. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Г.П. Зубарєв, Ю.Ю. Олійник, М.Б. Матусяк, М.Г. Зубарєв, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян. Інтраопераційна гіпертермічна внутрішньочеревна хіміоперфузія в комбінованому лікуванні пацієнтів із місцево-поширеним та дисемінованим раком шлунка // Клінічна Онкологія. – 2013. – №2. – С. 38-5. (*Особистий внесок* – запровадження методик та безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті).
5. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, О. Глеєн, Ф.Н. Джиллі, М.А. Огорчак, М.Г. Зубарєв. Інтраперитонеально дисемінований рак: закінчення ери скептицизму? // Онкологія. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 88-95. (*Особистий внесок* – ідея огляду, аналіз літературних публікацій, написання огляду літератури).
6. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Oliynyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.J. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // Int. J. Hyperthermia. – 2014. – 30(3). – С. 159-165. [DOI: 10.3109/02656736.2014.893451](https://doi.org/10.3109/02656736.2014.893451). (*Особистий внесок* – запровадження методик та безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, формулювання висновків та обговорення, написання статті, подача та процес публікації у виданні Q1). **SCOPUS, Q1.**

7. Р.Р. Ярема, Д. де Манзоні, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак. D2 лімфодисекція: на шляху до імплементації в європейській популяції хворих на рак шлунка // Клінічна онкологія. – 2015. – № 2(17). – С. 24-29. (*Особистий внесок* – аналіз літературних публікацій, написання огляду літератури, формулювання висновків).

8. R. Yarema, G. de Manzoni, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Pliatsko, M. Bencivenga. On the road to standardization of D2 lymph node dissection in a European population of patients with gastric cancer // World J. Gastrointest. Oncol. – 2016. – 8(6): 489-497. [DOI: 10.4251/wjgo.v8.i6.489](https://doi.org/10.4251/wjgo.v8.i6.489) (*Особистий внесок* – аналіз наративу літературних публікацій, написання огляду літератури, формулювання висновків, подача та процес публікації у виданні Q2). **SCOPUS, Q2.**

9. V.J. Verwaal, B. Rau, F. Jamali, F.N. Gilly, I. de Hingh, H. Takala, I. Syk, J. Pelz, J. Mulsow, K. van der Speeten, S. Kusamura, L.H. Iversen, F. Mohamed, O. Glehen, R. Younan, R. Yarema, S. Gonzalez-Moreno, S. O'Dwyer, Y. Yonemura, P. Sugarbaker. Registries on peritoneal surface malignancies throughout the world, their use and their options // Int. J. Hyperthermia. – 2017. – 33(5): 528-533. [DOI: 10.1080/02656736.2017.1315178](https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1315178). (*Особистий внесок* – збір та аналіз клінічних даних, участь в формулюванні обговорення та висновків). **SCOPUS, Q1.**

10. С.І. Кіркільевський, І.В. Жулкевич, А.А. Машуков, В.Є. Максимовський, А. Рибін, О.І. Ткаченко, Р.Р. Ярема, Д.М. Осадчий, М.А. Огорчак, В.В. Пирогов, В.А. Лінкевич. Місце внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у комплексному лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка // Вісник наукових досліджень. - 2018, № 4: 13-25 (*Особистий внесок* – участь в написанні дискусії та формулюванні висновків).

11. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzewska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, W. Polkowski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, V. Kopetskiy, O. Kolesnik, Y. Kondratskiy, M. Paskonis. 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](https://doi.org/10.1002/cam4.2204). (*Особистий внесок* – запровадження методик та

безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, формулювання висновків та обговорення, написання статті, подача та процес публікації у виданні Q1). **SCOPUS, Q1.**

12. Gastric cancer with peritoneal metastases: the efficiency of standard treatment methods / R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, S. Ferneza, M. Fetsych, M. Matusyak, Y. Oliynyk, T. Fetsych // World J. Gastrointest. Oncol. – 2020. – 15(5): 569-582. DOI: [10.4251/wjgo.v12.i5.569](https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i5.569). (*Особистий внесок – участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, формулювання висновків та обговорення, написання статті, подача та процес публікації у виданні Q2*). **SCOPUS, Q2.**

13. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Н.А. Володько, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, Ю.П. Милян, М.Б. Матусяк, Ю.Ю. Олійник, Т.І. Новіцька, Л.І. Лаба, М.І. Яриш, М.Т. Фецич, С.Р. Фернеза НІРЕС в комбінованому лікуванні інтраперитонеально дисемінованого раку: моноцентровий досвід проведення 215 операцій // Клінічна онкологія. – 2021. – Т.11, №1(41). – С. 1-7. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27758](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.41-1.27758) (*Особистий внесок – запровадження методик та безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, статистична обробка, формулювання висновків та обговорення, написання статті*).

14. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilinh, M. Matusyak. A genomically stable molecular type of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical treatment // General Surgery (Ukraine). – 2022. - 1: 28-34. DOI: [10.30978/GS-2022-1-28](https://doi.org/10.30978/GS-2022-1-28) (*Особистий внесок – запровадження методик та безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, статистична обробка, формулювання висновків, написання статті*)

15. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, O. Rilinh, M. Matusyak. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2022. - 69(2): 18-28. DOI: [10.25040/ntsh2022.02.03](https://doi.org/10.25040/ntsh2022.02.03) (*Особистий внесок – запровадження методик*

та безпосередня участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, формулювання висновків та обговорення, написання статті). **SCOPUS, Q4.**

16. Y.V. Dumanskyi, S.I. Kirkilevskyi, O.M. Sulaeva, V.O. Polyasnyi, A.O. Mashukov, L.A. Kovalevska, R.R. Yarema, M.A. Ohorchak Impact of tumor molecular phenotype on survival of patients with gastric cancer after radical surgery // Exp. Oncol. – 2022. - 44(4): 324-326. DOI: [10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18903](https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-4.18903) (*Особистий внесок – участь в написанні дискусії та формулюванні висновків*) **SCOPUS, Q4.**

17. M. Fetsych, N. Igumentseva, S. Ferneza, R. Yarema, N. Volodko. Cytokine-modulating influence of HIPEC on the intraperitoneal homeostasis formation in patients with ovarian cancer // Proc. Shevchenko Sci. Soc. Med. Sci. – 2023. - 72(2): 1-11. DOI: <https://doi.org/10.25040/ntsh2023.02.14> (*Особистий внесок – участь у клінічному процесі, збір та аналіз клінічних даних, формулювання висновків та обговорення*). **SCOPUS, Q4.**

18. Р.Р. Ярема, М.А. Огорчак, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, О.П. Рілінг, Б. Рау. Рак шлунка з імплантаційними метастазами: сучасні стратегії комбінованого лікування (огляд медичної літератури та результати власних досліджень) // Клінічна онкологія. – 2024. – Т.14, №1(53). – С. 1-8. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31940](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.53-1.31940) (*Особистий внесок – ідея огляду та ретроспективного аналізу, аналіз літературних публікацій, написання статті, формулювання дискусії та висновків*).

19. V. Kopetskyi, M. Antoniv, R. Yarema, V. Maksymovskiy, V. Chetverikova-Ovchinnik, V. Kryzhevskiy, N. Volodko, V. Gushchin, and A. Nikiforchin Building an efficient peritoneal surface malignancies program despite the lower-middle-income barriers: Ukraine experience // JCO Glob. Oncol. – 2024. - 10: e2300432. DOI:[10.1200/GO.23.00432](https://doi.org/10.1200/GO.23.00432) (*Особистий внесок – збір та аналіз клінічних даних, участь в формулюванні обговорення, висновків та написанні статті*) **SCOPUS, Q2.**

20. Пат. № 90205 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Спосіб лікування хворих на рак шлунка з імплантаційними метастазами з

використанням бідирекційної інтраопераційної хіміотерапії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 12.05.2014, Бюл. №9.

21. Пат. № 90531 Україна, МПК А 61 В 17/00; А 61 М 5/44; А 61 Р 31/00. Апарат для гіпертермічної інтраопераційної внутрішньочеревної хіміоперфузії / заявник і патентовласник Ярема Р.Р - Опубл. 26.05.2014, Бюл. №10.

22. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Oliynyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer: results of prospective non-randomized study // Eur. J. Cancer. – 2013. – V. 49, suppl. 2. – P. S590. [Special issue: dedicated to 17th ECCO – 38th ESMO – 32th ESTRO European cancer congress, Amsterdam, Nederland, 2013].

23. R. Yarema, T. Fetsych, M. Ohorchak, G. Zubarev, Y. Mylyan, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of local-advanced and peritoneal disseminated gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – V. 25, suppl. 2. – P. ii33. [Special issue: dedicated to the ESMO 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2014].

24. R.R. Yarema, M.A. Ohorchak, G.P. Zubarev, Y.P. Mylyan, Y.Y. Oliynyk, M.G. Zubarev, P.I. Gyrya, Y.Y. Kovalchuk, V.I. Safiyan, T.G. Fetsych Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study // 9th International congress on peritoneal surface malignancies: abstract book. – Amsterdam (Nederland), 2014. – P. 31.

25. R. Yarema, , M. Ohorchak, Y. Mylyan, Y. Oliynyk, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of advanced gastric cancer: results of a single-centre study // Eur. J. Cancer. – 2015. – V. 51, suppl. S3. – P. S408. [Special issue: dedicated to the European Cancer Congress, Vienna, Austria, 2015].

26. Р.Р. Ярема, Т.Г. Фецич, М.А. Огорчак, Ю.П. Милян, Ю.Ю. Олійник, М.Г. Зубарєв, М.Б. Матусяк, П.І. Гиря, Ю.Я. Ковальчук, В.І. Сафіян, І.О. Карелін. Інтраперитонеально дисемінований рак шлунка: чи існує спосіб покращити

прогноз? // Укр. радіол. журн. – 2016, №1. – С. 91-92. [Спеціальний випуск: присвячений матеріалам XIII З'їзду онкологів та радіологів України, Київ, 2016].

27. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, T. Fetsych. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre study // Eur. J. Surg. Oncol. – 2016. – V. 42, issue 9. – P. S75-S76. [Special issue: dedicated to the 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Krakow, Poland, 2016].

28. R. Yarema, M. Ohorchak, Y. Oliynyk, M. Matusak, M. Zubarev, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, T. Semotuk, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of single-centre study // Ann. Oncol. – 2018. – V. 29, suppl. 5. – P. 087. [Special issue: dedicated to the 20th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barselona, Spain, 2018].

29. R. Yarema, K. Rawicz-Pruszyński, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, W. Polkowski. Treatment of peritoneal metastases from gastric carcinoma: experience from Central-Eastern Europe // European Gastric Cancer Congress: abstract book. – Leiden, (Netherlands), 2018. – P. 37-39.

30. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, I. Karelin, A. Mashukov, V. Maksimovsky, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study // Pleura and Peritoneum. – 2018. – V. 3, suppl. 1. – P. sA171 – sA172. [Special issue: dedicated to the 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy, Paris, France, 2018].

31. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-

Eastern European study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2019. – 45(2). – P. e144. [Special issue: dedicated to the 38th ESO Congress, Budapest, Hungary, 2018].

32. R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Ohorchak, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study // 13th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Prague, (Czech Republic), 2019. – P. 37-38.

33. M. Ohorchak, R. Yarema, J. Mielko, T. Fetsych, M. Skorzevska, K. Rawicz-Pruszyński, A. Mashukov, V. Maksimovsky, T. Jastrzębski, P. Gyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, V. Kopetskiy, Y. Kondratskiy, M. Paskonis, W. Polkowski. A retrospective cooperative Central-Eastern European study of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2022. – V. 48. – P. e180, abstract 0033. [Special issue: dedicated to the 40th ESO Congress, Lisboa, Portugal, 2021].

34. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh. Predictive nomogram of the risk of peritoneal relapse following radical gastric cancer surgery // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.513>.

35. R. Yarema, M. Ohorchak, O. Petronchak, R. Huley, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh. A genomically stable molecular type of gastric cancer as a predictor of peritoneal relapse after radical surgical treatment // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E185-E186. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.514>.

36. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rílinh, T. Novicka, L. Laba, M. Yarysh, O. Trush. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E186. [Special issue: dedicated to the 41th

Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.515>.

37. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, Y. Oliynyk, M. Matusyak, O. Rilha. Efficacy of standard treatment of gastric cancer with peritoneal metastases // Eur. J. Surg. Oncol. – 2023. – V. 49, issue 2. – P. E197. [Special issue: dedicated to the 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology, Bordeaux, France, 2022]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.11.543>.

38. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, M. Matusyak, O. Rilha, T. Novicka, L. Laba, S. Vorobec, V. Luciv. Does D2 lymph node dissection increase the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgery? // 15th International Gastric Cancer Congress (IGCC): abstract book. – Yokohama, (Japan), 2023. – P. P44-1.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. 17th ECCO – 38th ESMO – 32nd ESTRO European Cancer Congress “Reinforcing multidisciplinary” (Амстердам, Нідерланди, 2013 р.) – постерна доповідь.
2. 9th International Congress on peritoneal surface malignancies (Амстердам, Нідерланди, 2014 р.) – усна доповідь.
3. ESMO 16th World Congress on gastrointestinal cancer (Барселона, Іспанія, 2014 р.) – постерна доповідь.
4. 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress “Reinforcing multidisciplinary” (Відень, Австрія, 2015 р.) – постерна доповідь.
5. 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Краків, Польща, 2016 р.) – усна доповідь.
6. XIII З’їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016) – усна доповідь.
7. 4th International conference “Advances in surgical oncology” (Люблін, Польща, 2017) – усна доповідь.
8. Міжнародна науково-практична конференція «150 річчя Львівського лікарського товариства» (Львів, 2017 р.) – усна доповідь.

9. European Gastric Cancer Congress (Лейден, Нідерланди, 2018) – постерна доповідь.
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології» (Київ, 2018 р.) – постерна доповідь.
11. 38th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Будапешт, Угорщина, 2018 р.) – постерна доповідь.
12. XXIV З'їзді Польського товариства хірургії онкологічної (Щецин, Польща, 2018) – усна доповідь.
13. ESMO 20th World Congress on gastrointestinal cancer (Барселона, Іспанія, 2018 р.) – постерна доповідь.
14. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні методи лікування в клінічній онкології» (Україна-Греція, Київ, 2018 р.) – усна доповідь.
15. 11th International workshop on peritoneal surface malignancy (Париж, Франція, 2018 р.) – постерна доповідь.
16. 13th International Gastric Cancer Congress (Прага, Чеська Республіка, 2019) – постерна доповідь.
17. XVIII Конгрес Світової федерації Українських лікарських товариств (Львів, 2020 р.) – усна доповідь.
18. 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Лісабон, Португалія, 2021 р.) – постерна доповідь.
19. XIV З'їзд онкологів та радіологів України (Київ, 2021) – постерна доповідь.
20. Науково-практична on-line конференція «Мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка» (Запоріжжя-Київ-Львів, 2021 р.) – усна доповідь.
21. Спільне засідання обласних осередків Асоціації хірургів та Асоціації онкологів України (Львів, 2022 р.) – усна доповідь.
22. 41th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Бордо, Франція, 2022 р.) – постерна доповідь.

23. 4-ий онкологічний конгрес UPTODATE 4.0 + Молекулярні зустрічі (Київ, 2023 р.) – усна доповідь.
24. 15th International Gastric Cancer Congress (Йокогама, Японія, 2023) – постерна доповідь.
25. Науково-практична конференція «Гнатишаківські читання 2023: мультидисциплінарний підхід в комбінованому лікуванні раку шлунка та підшлункової залози» (Львів, 2023 р.) – усна доповідь.
26. Науково-практична конференція «Виклики і можливості персоналізованої протипухлинної терапії» (Рівне, 2023 р.) – усна доповідь.
27. Науково-практична конференція «Актуальні питання хірургії в умовах військового стану» (Львів, 2024 р.) – усна доповідь.
28. 5-ий онкологічний конгрес UPTODATE 5.0 (Київ, 2024 р.) – усна доповідь.
29. 16th International Gastric Cancer Congress (Амстердам, Нідерланди, 2025) – постерна доповідь.
30. XXXI З'їзд Польського товариства хірургії онкологічної (Люблін, Польща, 2025) – усна доповідь.