

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І
РАДІОБІОЛОГІЇ ім. Р.Є. КАВЕЦЬКОГО**

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

РЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2025

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук
Лукашенко Андрій Володимирович,
заступник генерального директора з наукової роботи ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України;
- доктор медичних наук, професор
Крижанівська Анна Євстахівна,
завідувачка кафедри онкології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України;
- доктор медичних наук, професор
Чешук Валерій Євгенович,
професор навчально-наукового центру неперервної професійної освіти Інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Захист відбудеться «1» жовтня 2025 р. о 13 годині 30 хвилин на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.155.01 Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (03022, м. Київ, вул. Васильківська, 45). З дисертацією можна ознайомитись на веб-сайті в мережах Інтернет за адресою https://www.iepor.site/?page_id=179 та в науковій бібліотеці ІЕПОР ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Автореферат розісланий « » вересня 2025 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук



Л.М. Шлапацька

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на зниження рівнів захворюваності, рак шлунка (РШ) посідає п'яте місце в глобальній структурі онкологічної захворюваності та є четвертою найчастішою причиною онкологічної смертності [Bray F. et al., 2024; Ferlay J. et al., 2021]. У 2022 році в Україні діагностовано близько 5,5 тис. нових випадків захворювання, серед яких метастатичні випадки склали 44,5% [Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 2024].

Перитонеальний карциноматоз залишається одним із найчастіших шляхів метастазування РШ, зустрічається у 20-30% хворих та складає до 32-35% серед всіх метастатичних випадків [Riihimäki M. et al., 2016; Rijken A. et al., 2024; Thomassen I. et al., 2014]. 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 [van Hooitegem S.J.M. et al., 2024]. Метакхронний інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування [Roviello F. et al., 2003; Yoo C.H. et al., 2000], що розвивається у 44,8% хворих з інвазією серозної оболонки [Chen S. et al., 2012] та у 69% хворих з інвазією серозної оболонки та дифузним типом РШ [Roviello F. et al., 2003]. Системна паліативна хіміо/таргетна/імунна терапія є можливою терапевтичною опцією відповідно до сучасних клінічних стандартів [Ajani J.A. et al., 2022; Lordick F. et al., 2022], що однак не забезпечує тривалих термінів виживаності [Arai H. et al., 2021; Koemans W.J. et al., 2021; Riihimäki M. et al., 2016; Thomassen I. et al., 2014].

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 [Badia-Ramentol J. et al., 2021; Zeng C.D.D. et al., 2022]. Інтраперитонеальний рецидив є найчастішим шляхом рецидивування РШ після радикального хірургічного лікування навіть при застосуванні післяопераційної ад'ювантної системної хіміотерапії [Lee J.H. et al., 2014] через лімітовану здатність більшості цитостатичних препаратів проникати у вільну черевну порожнину у значних концентраціях при їх системному застосуванні [Lagast N. et al., 2018].

Визначення клініко-морфологічних та молекулярних факторів метакхронного імплантаційного метастазування РШ необхідне з точки зору сегрегації групи хворих із високим ризиком інтраперитонеального рецидиву. Такі пацієнти після радикального хірургічного лікування можуть отримати користь від ад'ювантного застосування методів інтраперитонеальної хіміотерапії, зокрема hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [Desiderio J. et al., 2017]. Проактивна стратегія ад'ювантної інтраперитонеальної боротьби з імплантаційними мікрометастазами видається сьогодні доволі привабливою альтернативою реактивному підходу боротьби з реалізованим метакхронним карциноматозом очеревини, що частіше носить паліативний характер.

Подальший прогрес у вивченні клініко-морфологічних та молекулярних факторів інтраперитонеального рецидиву РШ, в контексті створення персоналізованої ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії, очевидно лежить у площині вивчення фундаментальних механізмів перитонеального метастазування

[Чехун В.Ф., 2012]. Імплантаційне метастазування є відображенням комплексу поетапних ультраструктурних процесів, що об'єднані терміном інтраперитонеальний метастатичний каскад (ІМК), ключову роль в якому відіграють молекулярні медіатори пухлинного мікрооточення [Ceelen W.P., 2007; Karunasena E. et al., 2018; Володько Н.А., 2002]. 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 злоякісних клітин з очервиною модулюють стан її структур, готуючи їх до майбутньої «сприятливої» зустрічі із мікрометастазами, їх імплантації та прогресування, одночасно пригнічуючи механізми природної протипухлинної резистентності [Чехун В.Ф. зі спіавт., 2014; Володько Н.А., 2002; Gao Y. et al., 2019; Pretzsch E. et al., 2019].

РШ з реалізованими імплантаційними метастазами до сьогодні залишається вкрай складним викликом у клінічній практиці онколога, зважаючи на несприятливий прогноз. В мета-аналізах опублікованих досліджень підтверджено зростання показників виживаності при застосуванні циторедуктивних хірургічних втручань та HIPEC у таких хворих порівняно із системною паліативною хіміотерапією [Granieri S. et al., 2021; Langellotti L et al., 2024], однак питання застосування такого лікування за межами клінічних досліджень залишається контроверсійним через обмежений клінічний досвід [Graziosi L. et al., 2021]. Актуальним постає питання сегрегації групи хворих на олігометастатичний інтраперитонеально дисемінований РШ з точки зору ідентифікації групи хворих, 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 [Coffey J.C. et al., 2003]. Мікрометастази, що потрапляють у глибокі субмезотеліальні шари очеревини через мікроскопічні «молочні плями», є недосяжними для дії інтраперитонеальної хіміотерапії через її об'єктивні обмеження в частині незначної глибини пенетрації. Відтак очевидно є необхідність вивчення використання 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. Клінічну ефективність бідирекційного режиму проведення HIPEC вже сьогодні підтверджено для лікування колоректального раку з імплантаційними метастазами [Glockzin G. et al., 2011; Mehta A.M. et al., 2017] та псевдоміксоми очеревини [Sugarbaker P.H., 2013], в той час як для РШ повідомлено про бідирекційну хіміотерапію лише в нормотермічному режимі [Lo Dico R. et al., 2020]. Враховуючи зазначене, актуальність дослідження бідирекційного режиму HIPEC в терапії РШ є безсумнівною.

Отже, 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 з метою створення інноваційних 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-дослідних робіт 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 сформувати алгоритми комбінованого лікування даної категорії хворих з урахуванням 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) – для комплексного обстеження хворих та визначення ступеня поширення пухлинного процесу; цитологічні, гістологічні – для дослідження біологічного матеріалу хворих; імуногістохімічні дослідження – для визначення експресії Е-кадгерину в клітинах первинної карциноми шлунка; імуноферментний аналіз – для визначення концентрації розчинної форми молекули адгезії ICAM-1 у супернатантах мезотелію; визначення рівня цитокінів (ЧНП- α , ТФР- β) в супернатантах первинних пухлинних культур, клітин змивів з очередини, мезотелію за цитотоксичною дією на клітини ліній MI L-929 та CCL-64. 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 характеристик хворих із тривалістю виживаності в рамках мультиваріаційного аналізу використовували пропорційну модель Кокса.

Наукова новизна отриманих 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 сформувати 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 цитокиновий 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 очеревини при клінічних формах високого ризику мікроскопічної перитонеальної дисемінації, що є свідченням цитокинової підтримки процесів інтраперитонеального метастатичного каскаду паракриновим шляхом клітинами очеревини.

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

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 HIPEC в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка. Розроблено алгоритми комбінованого лікування хворих на рак шлунка з субклінічними та маніфестованими перитонеальними метастазами з використанням HIPEC в бідирекційному режимі.

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 HIPEC в бідирекційному режимі. Дисертант виконав 15% та приймав участь у 60% оперативних втручань з приводу раку шлунка. Дисертант самостійно провів 100% процедур HIPEC, 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 p.), 9th International Congress on peritoneal surface malignancies (Амстердам, Нідерланди, 2014 p.), ESMO 16th World Congress on gastrointestinal cancer (Барселона, Іспанія, 2014 p.), 18th ECCO – 40th ESMO European Cancer Congress “Reinforcing multidisciplinary” (Відень, Австрія, 2015 p.), 36th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Краків, Польща, 2016 p.), 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 p.), European Gastric Cancer Congress (Лейден, Нідерланди, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології» (Київ, 2018 p.), 38th Congress of the European Society of Surgical Oncology (Будапешт, Угорщина, 2018 p.) 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 у міжнародних наукометричних базах (7 із яких віднесені до Q1-Q3 кuartилів), 17 тез у матеріалах конференцій, конгресів, з'їздів, в тому числі міжнародних, одержано 2 патенти на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 354 сторінках комп'ютерного набору. Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи досліджень», чотирьох розділів результатів власних досліджень, розділу «Узагальнення та обговорення результатів», висновків, практичних рекомендацій, додатків та списку використаних джерел, який налічує 274 посилання, з них 14 кирилицею. Роботу ілюстровано 121 рисунком та 130 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведено на кафедрі онкології і радіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького протягом 2013–2021 років. Вивчено результати лікування 475 хворих на РШ 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

здійснювали згідно принципів проспективного нерандомізованого клінічного дослідження. Передумовою включення пацієнтів у дослідження було підписання ними інформованої згоди на участь у дослідженні.

Із 475 досліджуваних хворих **1 групи** склали 226 хворих на локалізований та місцево-поширений РШ, яким проводили радикальне хірургічне лікування, на основі результатів якого вивчено механізми ініціації 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 вивчали фактори сегрегації групи олігометастатичного РШ з перитонеальними метастазами в умовах IV фази ІМК. До **3 групи** віднесено 49 хворих на РШ, які отримали комбіноване лікування, одним із компонентів якого була запропонована оригінальна методика бідирекційного режиму проведення НІРЕС. 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 НІРЕС застосовано в ад'ювантному режимі; та підгрупа 3Б (28 хворих) – хворі на інтраперитонеально дисемінований РШ, яким НІРЕС в бідирекційному режимі застосовано після циторедуктивних втручань.

У **1 групи** 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 очередини без макроскопічних перитонеальних метастазів, яких, відповідно до класифікації TNM 7, віднесено до стадії IV. Хворим 1 групи проводили радикальне хірургічне лікування, в ході якого 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. Враховуючи відсутність чіткого уніфікованого імперативу клінічних рекомендацій щодо периопераційної системної ад'ювантної хіміотерапії, у хворих на РШ в період набору клінічного матеріалу (2013-2018 рр.) системну ад'ювантну хіміотерапію отримали 18 (7,96 %) із 226 хворих 1 групи.

Інвазію серозної оболонки шлунка пухлиною (T4a+T4b) відзначено у 142 (62,83 %) хворих 1 групи. Більшість в 1 групі склали хворі без ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN0) – 49,12 %, pN1 відзначено у 20,8% хворих. 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. 1).

Таблиця 1

Структура стадійності раку шлунка 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 %)

У **2 групу** увійшло 200 хворих на РШ IV стадії з маніфестованими імплантаційними метастазами, яким застосовувався один із варіантів стандартного паліативного лікування: системна паліативна хіміотерапія, паліативні хірургічні втручання в резекційному об'ємі або підтримуюча симптоматична терапія.

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

Таблиця 2

Характеристика хворих 2 групи в залежності від рівня перитонеального ракового індексу (peritoneal cancer index - 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 %)

Більшість в **3 групі** складали хворі з виразково-інфільтративною (тип III за Borrmann) та дифузно-інфільтративною (тип IV за Borrmann) формами росту первинної пухлини шлунка, що є найбільш тропними до імплантаційного метастазування: 20,41 % та 61,22 %, відповідно. Первинна пухлина у хворих даної групи в більшості випадків локалізувалась в середній + дистальній третинах шлунка (42,86 %). Значну частку групи складали хворі із ураженням усіх третин шлунка (субтотальне ураження шлунка) – 12 (24,49 %) хворих.

Абсолютну більшість хворих 3Б підгрупи складала випадки з початковим рівнем PCI 1-6 балів – 22 (78,57 %) пацієнти, PCI 0(Сут +) – 2 (7,14 %), тоді як з рівнем PCI 7-12 балів та 13 + балів – по 2 (7,14 %) хворих, відповідно. У абсолютної більшості хворих досягнуто повного характеру циторедукції (CC-0 характер циторедукції) – у 26 (92,86 %) пацієнтів. CC-1 циторедукцію костатовано у 1 (3,57 %) хворого та CC-2 – також у 1 (3,57 %).

Процедуру HIPEC (рис. 1) проводили за закритою методикою протягом 90 хв з середньою інтраабдомінальною температурою $43,6 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$ (від $38,2$ до $45,05^{\circ}\text{C}$) 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. З метою забезпечення бідирекційного режиму, на початку процедури HIPEC внутрішньовенно болюсно вводили 5-фторурацил в дозі 400 мг/м^2 та попередньо протягом 2 годин до початку HIPEC внутрішньовенно крапельно вводили лейковорин 200 мг/м^2 .

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) та міжнародну гістологічну класифікацію BOOЗ (2019). Для гістологічної характеристики раку шлунка використовували також класифікацію Лоурена (1965), яка виділяє кишковий та дифузний тип.

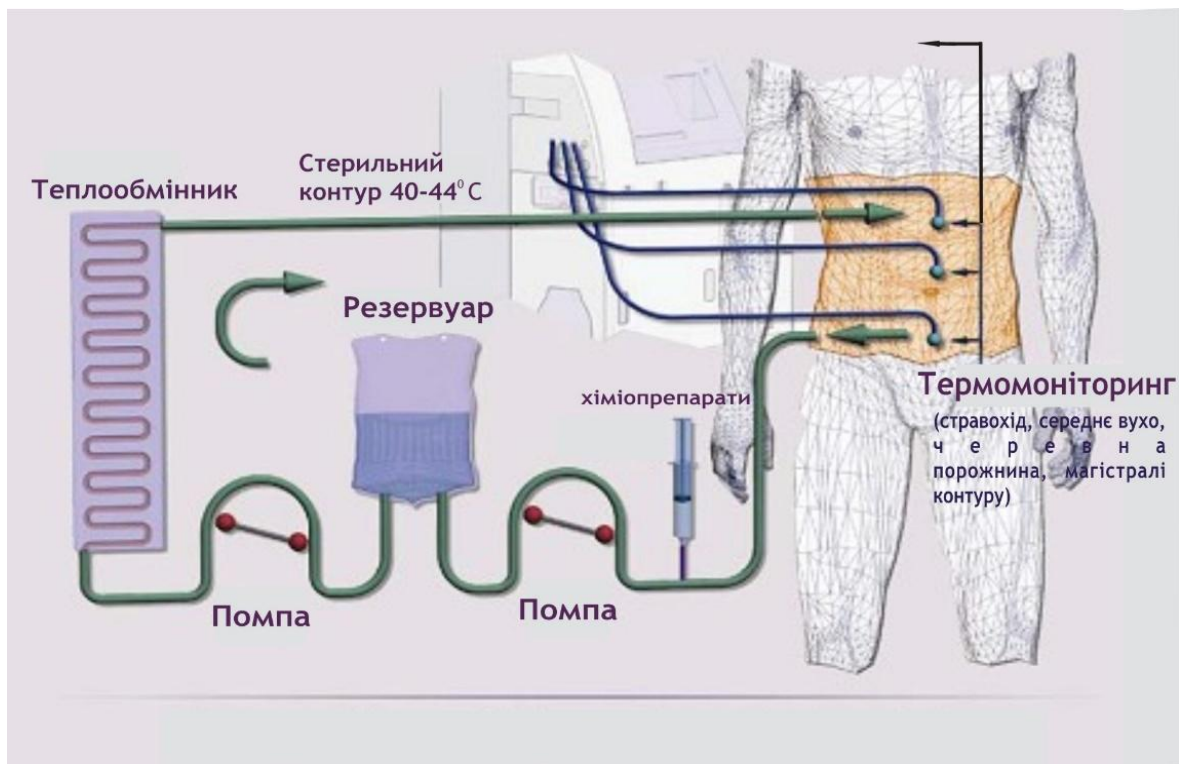


Рис. 1. Принципова схема проведення HIPEC

Локалізацію первинної пухлини в шлунку визначали відповідно до класифікації Японської Асоціації з раку шлунка (JGCA) (1998). Для макроскопічної характеристики первинної пухлини при раку шлунка застосовували класифікацію Borrmann (1926).

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 передбачає 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.

Діагноз імплантаційних метастазів встановлювали шляхом планового гістологічного дослідження імплантів з очередини чи термінового інтраопераційного гістологічного дослідження. З метою адекватного стадіювання РШ без макроскопічної маніфестації карциноматозу очередини проводили цитологічне дослідження змивних вод із очередини, взятих під час стадіюючої лапароскопії. Ступінь інтраперитонеальної дисемінації визначали інтраопераційно під час лапаротомії чи лапароскопії відповідно до класифікації JGCA (1998): P0 – метастази на очередині відсутні, P1 – поодинокі дисемінати у верхньому поверсі черевної порожнини (вище рівня поперечно ободової кишки), P2 – поодинокі дисемінати у всіх відділах черевної порожнини, P3 – дифузний карциноматоз черевної порожнини, в тому числі наявність асцити, та CY1 – наявність злоякісних клітин у змивах з очередини без макроскопічного карциноматозу. При обчисленні PCI черевну порожнину розділяли на 13 тазово-абдомінальних ділянок, в кожній із яких в залежності від розмірів метастазів оцінювали ступінь карциноматозу (від 1 до 3 балів) з подальшим сумуванням балів всіх ділянок; максимальне значення якого становить 39 балів [Sugarbaker PH, 2013].

На доопераційному етапі обрахунок PCI здійснювався також фахівцями 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/).

Характер та градацію післяопераційних ускладнень проводили згідно класифікації ускладнень Clavien-Dindo (2004). 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).

З метою дослідження різних аспектів клінічної імплементації факторів ІМК проведено серію досліджень, серед яких:

- **імуногістохімічне дослідження** експресії Е-кадгерину (клон HECD-1, Thermo Fisher Scientific, USA) із системою виявлення «UltraVision Quanto HRP» (Thermo Fisher Scientific, USA) на клітинах первинної карциноми шлунка, яке дозволило виділити геномностабільний молекулярний тип (Е-кадгерин аберантний тип) раку шлунка за відсутності або наявності <10% Е-кадгерин позитивних клітин;
- **імуноферментний аналіз** щодо визначення концентрації розчинної форми молекули адгезії ICAM-1 в супернатантах мезотелію проведено із використанням набору Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive фірми Bender MedSystem GmbH (Австрія) згідно інструкції виробника з подальшим вимірюванням інтенсивності кольору при 450 нм.
- **визначення рівня факторів пухлинного мікрооточення** – чинника некрозу пухлин- α (ЧНП- α) та трансформуючого фактору росту- β (ТФР- β), в супернатантах первинних пухлинних культур, клітин змивів з очередини та мезотелію визначали за цитотоксичною дією на культуру трансформованих фібробластів мишей L-929 та культуру епітелію легень норки CCL-64 (American Type Culture Collection, Rockville, Md.)

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 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.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення клініко-морфологічних факторів I, II та III фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду на основі дослідження закономірностей інтраперитонеального рецидивування локалізованого та місцево-поширеного РШ після радикального хірургічного лікування (1 група хворих).

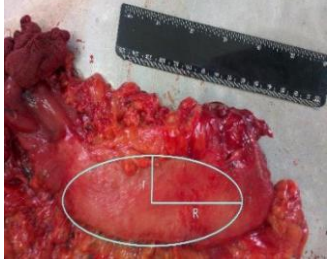
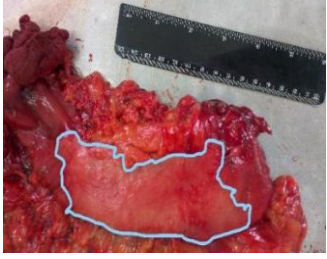
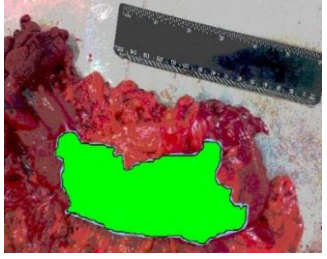
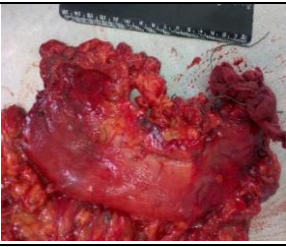
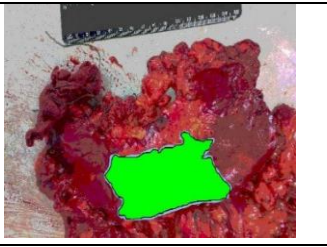
З метою прецизійного визначення площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка у 96 хворих I групи проведено фотофіксацію видалених макропрепаратів шлунка з подальшою цифровою обробкою фотографій – контуруванням зони пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка та визначенням її площі за допомогою програмного забезпечення LpSquare (табл. 3).

Встановлено чіткий корелятивний зв'язок показників площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка при її обрахунку геометричним та прецизійним способами, при їх значущій різниці ($p=0,0042$) лише у випадках суб- та тотального ураження серозної оболонки шлунка. Обрахунок площі пухлинного ураження серозної оболонки шлунка двома способами є практично рівноцінним

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, незалежно 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.

Таблиця 3

Прецизійний спосіб обрахунку площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка 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
			
			
Хвора Д, локалізація “UML”, передня та задня стілки	S = 71,88		S = 93,76

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

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, який діагностовано у 39 (63,93 %) хворих, а кишкового типу РШ – гематогенний шлях, виявлений у 18 (64,29 %)

хворих. Водночас частота лімфогенного прогресування була практично однаковою при обох морфологічних типах РШ – у 21 (34,43 %) та у 8 (28,57 %) випадках, відповідно при дифузному + змішаному та кишковому типах РШ.

Факт наявності інвазії серозної оболонки шлунка статистично вірогідно та значно погіршував прогноз хворих (табл. 4).

Таблиця 4

Виживаність 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

Виживаність хворих 1 групи статистично вірогідно залежала від: площі пухлинної інвазії серозної оболонки шлунка ($p < 0,0001$), гістологічної структури ($p = 0,018$), гістологічної форми пухлини відповідно до класифікації Лоурена ($p = 0,0038$), стадії захворювання ($p < 0,0001$) та індексу метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p < 0,0001$).

З метою визначення достовірних предикторних факторів інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування локалізованого та місцево-поширеного РШ в рамках монофакторного аналізу проведено вивчення виживаності хворих без інтраперитонеального рецидиву (БІПРВ). Серед демографічних показників виявлено зв'язок між БІПРВ та жіночою статтю на межі статистичної вірогідності ($p = 0,047$). Поміж лабораторних показників (загальний білок плазми крові, фібриноген, показники коагулограми, біохімічного аналізу крові та загального аналізу сечі) не встановлено жодного статистично вірогідного зв'язку із БІПРВ, а відтак із ризиком розвитку інтраперитонеального рецидиву.

В рамках монофакторного аналізу виявлено статистично вірогідну залежність ризику розвитку інтраперитонеального рецидиву РШ від деяких пухлиноасоційованих факторів: локалізації пухлини в шлунку (JGCA) ($p < 0,0001$), макроскопічної форми пухлини за Borrmann ($p < 0,0001$), глибини інвазії пухлини (pT) ($p < 0,0001$), інвазії серозної оболонки шлунка як самостійного фактора ($p < 0,0001$), інвазії обидвох стінок шлунка ($p < 0,0001$), площі пухлинної інвазії серозної оболонки ($p < 0,0001$), а також пухлинної перигастральної інфільтрації великого та малого сальника і лише у хворих із дифузним та змішаним типом РШ за Лоурен ($p < 0,0001$). Ускладнений перебіг РШ не продемонстрував зв'язку із БІПРВ ($p = 0,55$) (табл. 5).

Таблиця 5

Пухлиноасоційовані фактори інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з ІПР (n=45)	2-х річна БІПРВ, (%)	БІПРВ (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)	
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)	

Продовження табл.5

Фактори	Кількість хворих (n=226)	Кількість хворих з ІПР (n=45)	2-х річна БІПРВ, (%)	БІПРВ (HR: 95% CI)	p
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)	
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)	

При детальному вивченні в рамках монофакторного аналізу залежності ризику розвитку інтраперитонеального рецидиву від площі пухлинної інфільтрації серозної оболонки шлунка зафіксовано вірогідний зв'язок при стратифікації площі інвазії більше 5 см². Так, 2-х річна БІПРВ знижується до 62,6 % при площі інвазії більше 10 см², та до 18,8 % при площі більше 60 см². Однак, така статистично вірогідна залежність підтверджена лише для дифузного та змішаного типу РІШ за Лоурен (p<0,0001) та не підтверджена для кишкового типу (p=0,65).

Монофакторний аналіз морфологічних факторів, пов'язаних із ризиком розвитку інтраперитонеального рецидиву РІШ, виявив зростання такого при дифузному/змішаному гістологічному типі, аніж кишковому (p=0,003), дискогезивній та дискогезивній персневидно-клітинній карциномі аніж муцинозній та тубулярній G1-G3 карциномі (p<0,0001), за наявності у змивах із очередини злоякісно трансформованих клітин, окрім клітин мезотелію та лімфоцитів (p<0,0001), а також макроскопічній формі росту пухлини типу IV за Borrmann проти типу II при дискогезивній карциномі (p=0,002).

Серед факторів, асоційованих із регіонарним лімфогенним поширенням, статистично вірогідним впливом на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву РІШ відзначено: наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (потенційно пов'язаний із вищими стадіями захворювання) (p=0,0042), ураження перивазального колектора лімфатичних вузлів (0,0071), ураження метастазами 4-х та більше регіонарних лімфатичних вузлів (p<0,0001), а також індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів > 0,2 (p<0,0001) (рис. 2).

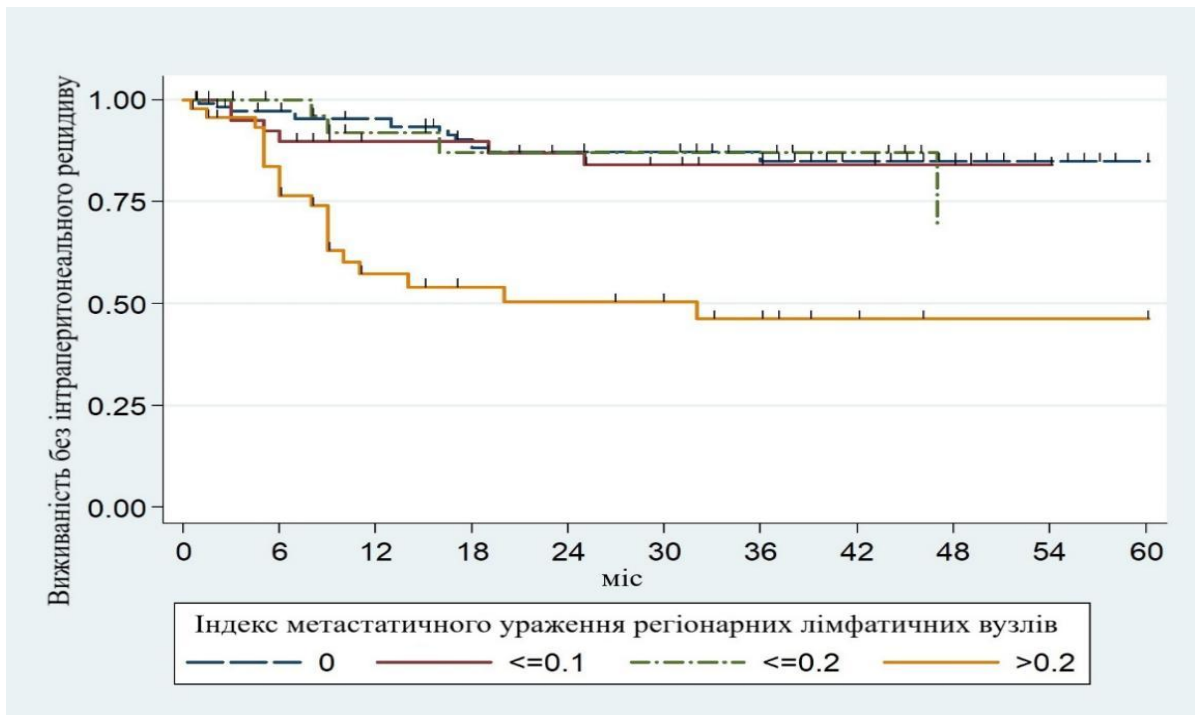


Рис. 2. Вживаність без інтраперитонеального рецидиву у хворих 1 групи в залежності від індексу уражених регіонарних лімфатичних вузлів

Ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів вірогідно підвищує ризик інтраперитонеального рецидиву 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, проведено вивчення зв'язку між індексом метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та ризиком розвитку інтраперитонеального рецидиву серед 123 пацієнтів із площею інвазії серозної оболонки від $0,1 \text{ cm}^2$ до 60 cm^2 (в групу не включено пацієнтів із субтотальним ураженням серозної оболонки ($>60 \text{ cm}^2$), де вкрай високий ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву пов'язаний із масивним ураженням серозної оболонки; а також не включено хворих без інвазії серозної оболонки). В рамках сформованої гомогенної групи хворих повторно проведено монофакторний аналіз, що підтвердив статистично вагому залежність між індексом ураження регіонарних лімфатичних вузлів та виживаністю без інтраперитонеального рецидиву ($p=0,006$, HR 2,95, 95 % CI 1.36-6.36).

Результати монофакторного аналізу терапевтично асоційованих факторів свідчать, що ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву РШ також статистично вірогідно залежить від тривалості операції ($p=0,019$) та трансфузії свіжозамороженої плазми ($p=0,011$). Статистично вірогідного впливу на ризик розвитку інтраперитонеального рецидиву не виявлено для таких чинників як: рівень інтраопераційної крововтрати ($p=0,076$), наявність факту гемотрансфузії в післяопераційному періоді ($p=0,13$), характер лімфодисекції ($p=0,31$), проведення системної ад'ювантної хіміотерапії ($p=0,28$). Наявність в післяопераційному періоді вираженої тривалої (більше 7 діб) лімфореї, як потенційного фактора

інтраперитонеальної дисемінації в ході посиленої лімфореї, також вірогідно не пов'язана із ризиком інтраперитонеального рецидиву ($p=0,44$).

З метою створення моделі предиктивної номограми ризику інтраперитонеального рецидиву РШ після радикального хірургічного лікування проведено мультифакторний аналіз чинників інтраперитонеального рецидиву, що продемонстрували статистичну вірогідність в монофакторному аналізі. Статистичну значимість зберегли 4 фактори: локалізація пухлини у верхній третині шлунка (JGCA) ($p<0,0001$), дифузний/змішаний тип за Лоурен ($p<0,0001$), інвазія серозної оболонки шлунка ($p<0,0001$) та індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів $>0,2$ ($p=0,015$). Відповідно до статистичної значимості кожного з факторів, проведено їх рангування балами та створено предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву РШ з алгоритмом обрахунку для практичного застосування в рамках трьох прогностичних груп (рис. 3).

Для оцінки ризику ініціації I фази інтраперитонеального метастатичного каскаду було з'ясовано можливість використання об'єму лімфодисекції, виконаного під час хірургічного лікування хворих на РШ, в якості потенційного предиктора інтраперитонеального рецидиву. Так, 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). Середня кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів у хворих цієї групи становила $2,65 \pm 4,47$ (від 0 до 26) і залежала від глибини інвазії первинної пухлини в стінці шлунка ($\chi^2=45,35$; $p<0,0001$). Частота метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів не відрізнялась у пацієнтів із різними морфологічними типами РШ згідно класифікації Lauren ($\chi^2 = 2,382$; $p = 0,304$).

У віддаленому періоді спостереження загальний рівень прогресування захворювання був подібним у підгрупах хворих з D0,1 та D1+,2 лімфодисекціями – 40 % та 38,79 %, відповідно ($\chi^2 = 0,03$; $p=0,85$). Проте, частка локо-регіонарних рецидивів (в регіонарних групах лімфатичних вузлів) у підгрупі D0,1 була удвічі вища ніж у підгрупі D1+,2 – 14,55 % та 7,76 %, відповідно ($\chi^2=2,67$; $p=0,102$). Виявлено чітку тенденцію до росту загальної виживаності хворих після проведення D1+,2 лімфодисекцій: зростання показника 5-річної виживаності склало 8,3 % ($p=0,32$).

Зазначимо, що при проведенні розширеного об'єму лімфодисекції (D1+,2) не виявлено статистично вірогідного зростання числа хворих із інтраперитонеальним рецидивом. Так, в підгрупі D0,1 інтраперитонеальний рецидив зафіксовано у 23 (20,9%) хворих, в підгрупі D1+,2 – у 22 (19 %) ($\chi^2=0,13$; $p=0,72$). Вірогідного впливу проведення D1+,2 лімфодисекцій на БІПРВ (а відтак впливу на рівень інтраперитонеальних рецидивів) зафіксовано не було ($p=0,6$). Не знайдено також зв'язку між розширеним характером лімфодисекції та зростанням ризику

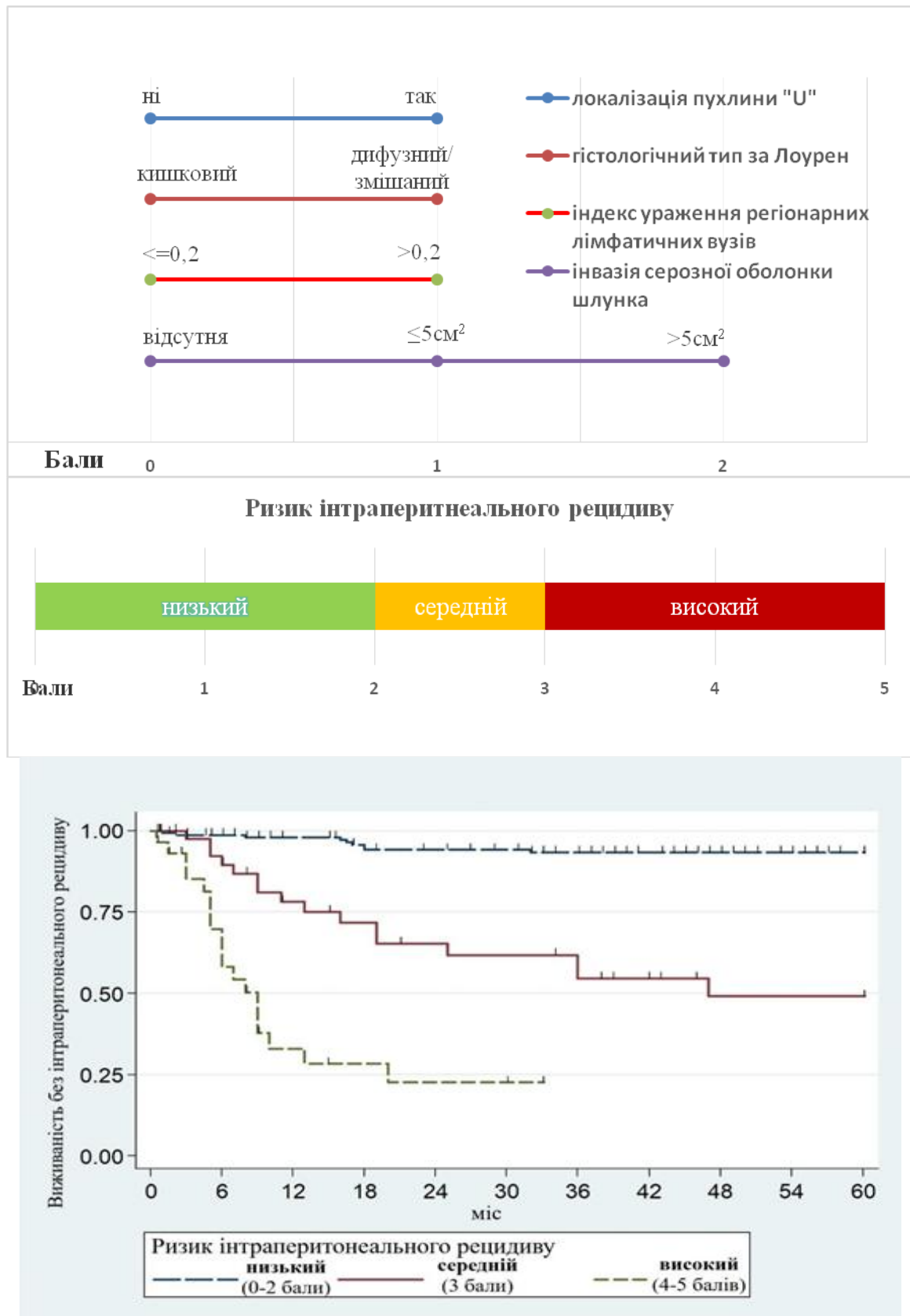


Рис. 3. Алгоритм обрахунку балів та прогностичні групи хворих на рак шлунка відносно ризику розвитку інтраперитонеального рецидиву

інтраперитонеального рецидиву після стратифікації хворих згідно морфологічних типів за Лоурен ($p=0,86$) та ураженням регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,62$). Беручи до уваги встановлену значимість індекса ураження регіонарних лімфатичних вузлів, як фактора ризику інтраперитонеального рецидиву РШ (HR 2.23), було проведено вивчення впливу розширеного характеру лімфодисекції на ризик інтраперитонеального рецидиву в групах хворих, стратифікованих згідно індексу лімфогенного ураження. Підтверджено відсутність зростання рівня інтраперитонеального рецидиву при проведенні D1+, 2 лімфодисекції проти D0,1 як у підгрупі з низьким рівнем індексу ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($\leq 0,2$) ($p=0,65$), так і у небезпечній щодо інтраперитонеального рецидиву підгрупі з високим індексом лімфогенного ураження ($> 0,2$) ($p=0,8$).

З іншого боку, виявлено статистично вірогідний ріст виживаності при проведенні D1+/2 лімфодисекцій у хворих на дифузний/змішаний тип РШ у загальній підгрупі ($p=0,048$) та втрату ефективності такого розширеного об'єму лімфодисекцій при інвазії серозної оболонки шлунка ($p=0,33$). 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. На підтвердження цього виявлено чітку тенденцію до зниження ефективності D1+/2 лімфодисекції зі збільшенням площі ураження серозної оболонки шлунка пухлиною при дифузному та змішаному типі РШ.

Значення деяких факторів пухлинного мікрооточення, залучених до I, II та III фаз інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка. З метою вивчення зв'язку геномнотабільного молекулярного типу РШ (Е-кадгерин аберантний тип/*CDH1*-мутований) із ризиком 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. Встановлено статистично вірогідну різницю ($p=0,022$, $\chi^2=5,22$) наявності аберантного типу експресії Е-кадгерину (відсутність або експресія на <10 % злоскісно трансформованих клітин) у підгрупах хворих із розвитком інтраперитонеального рецидиву та без – 68,4 % проти 33,3 %, відповідно, що вирізняє даний молекулярний тип в якості провідного фактора в ході ініціації процесів ІМК при РШ. У хворих із аберантним типом експресії Е-кадгерину, на відміну від хворих, пухлини яких мали Е-кадгерин позитивний статус, відмічено статистично вірогідно гіршу безрецидивну ($p=0,005$), загальну ($p=0,004$) та 2-річну виживаність без інтраперитонеального рецидиву (31,6% проти 71,4 %, $p=0,022$). Отже, з клінічної точки зору геномнотабільний молекулярний тип РШ характеризується високою тропністю до імплантаційного шляху прогресування і здатний реалізувати свій потенціал навіть в умовах кишкового типу РШ. Тому, лише гістологічне визначення дифузного типу РШ, як предиктора інтраперитонеального рецидиву є недостатнім, і потребує проведення дослідження мутаційного статусу *CDH1* або ІГХ дослідження статусу експресії Е-кадгерину.

З метою обґрунтування ролі деяких факторів пухлинного мікрооточення РШ у ризику розвитку інтраперитонеального рецидиву, у 30 хворих 1 групи проведено визначення концентрації ЧНП- α та ТФР- β у супернатантах клітин первинної пухлини, клітин змивів із очередини та клітин парієтальної очередини (браш-біопсія очередини). З'ясовано, що концентрація ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур вірогідно вища при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (pN+), аніж за відсутності ураження регіонарних лімфатичних вузлів (pN0) – $0,462 \pm 0,44$ нг/мл проти $0,139 \pm 0,44$ нг/мл (p=0,0052). 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). Для ТФР- β не зафіксовано різниці концентрації при лімфогенному поширенні в супернатантах первинних пухлинних культур (p=0,14), клітин змивів з очередини (p=0,3) та клітин очередини (p=0,56).

Зростання вмісту ЧНП- α у первинній пухлині може виступати одним із промоторів початкових етапів лімфогенного регіонарного метастазування РШ (аутокринна підтримка метастазування). Цей факт також підтверджується статистично вірогідним підвищенням концентрації ЧНП- α у 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) такого зростання концентрацій ЧНП- α не зафіксовано в супернатантах клітин змивів із очередини (p=0,262) та клітин очередини (p=0,559).

Відзначено тенденцію до збільшення концентрації ЧНП- α в супернатантах первинної пухлини при I-II типах РШ за Borgmann (що в більшості відповідає кишковому типу РШ) порівняно із випадками РШ III-IV типів за Borgmann, який асоціюється із дифузним типом РШ (p=0,17). Якісно іншу картину зафіксовано при визначенні вмісту ЧНП- α в супернатантах клітин змивів із очередини – концентрація статистично вірогідно (p=0,016) зростала при дифузно-інфільтративному типі РШ (IV тип за Borgmann), що характеризується високою тропністю до прогресування по інтраперитонеальному шляху. Такої закономірності не зафіксовано для ТФР- β в супернатантах клітин змивів із очередини (p=0,43). Таким чином, при дифузно-інфільтративному РШ (з високим ризиком наявності мікроскопічних перитонеальних дисемінатів) на момент радикального втручання підтримка пухлинної прогресії вже не здійснюється аутокринним шляхом, а відбувається паракринним шляхом за рахунок секреторної активності клітин очередини.

Аналіз виживаності хворих на РШ підтверджує попередньо отримані дані щодо участі ЧНП- α в загальній ініціації процесу прогресування РШ: встановлено вірогідний негативний зв'язок між виживаністю хворих та вмістом ЧНП- α вище 0,13 нг/мл у супернатантах первинних культур пухлинних клітин (табл. 6).

Вживаність хворих на рак шлунка 1 групи в залежності від вмісту ЧНП- α у супернатантах первинних культур пухлинних клітин

ЧНП- α , нг/мл	п	2-річна безрецидивна виживаність, %		2-річна загальна виживаність, %		2-річна виживаність без інтраперитонеального рецидиву, %	
$\leq$ медіани ($\leq 0,13$)	12	90	$p=0,027$ $\chi^2=4,88$	90	$p=0,050$ $\chi^2=3,83$	90	$p=0,38$ $\chi^2=0,78$
$>$ медіани ($> 0,13$)	12	48,6		50		74,1	

Клітини мезотелію є ключовими компонентами при формуванні преместатичної ніші за рахунок їх здатності експресувати низку біологічних чинників, серед яких молекули адгезії мають значиму роль. Однією із задач роботи було визначити місце молекули адгезії ICAM-1 у формуванні преместатичної ніші мезотелієм та розвитку інтраперитонеального рецидиву після радикального хірургічного лікування хворих на РШ. Для цього у 28 хворих на РШ 1 групи визначено концентрацію розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотеліоцитів, яка в середньому становила $5,99 \pm 27,62$ нг/мл. У пацієнтів із концентрацією в супернатантах мезотелію ICAM-1 $< 0,1$ нг/мл інтраперитонеальний рецидив розвинувся у 5% випадків, тоді як при концентрації ICAM-1 $\geq 0,1$ нг/мл – у 37,5% хворих. 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). Загальна виживаність хворих на РШ в залежності від концентрації ICAM-1 в супернатантах мезотелію зафіксована на межі статистичної вірогідності ($\chi^2=3,49$, $p=0,062$).

Окрім цього, нами не виявлено достовірного зв'язку між вмістом розчинної фракції ICAM-1 в супернатантах мезотелію та концентрацією ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур РШ ($p=0,48$), проте відмічено тенденцію до збільшення експресії мезотеліоцитами ICAM-1 при підвищенні концентрації ЧНП- α в супернатантах клітин первинної пухлини шлунка, що підтверджує цитокиновий регуляторний вплив первинної пухлини шлунка на преметастатичну нішу очередини як осередка подальшого розвитку ІМК.

Таким чином, результати наших досліджень свідчать про цитокинову підтримку процесу інтраперитонеального прогресування на II-III фазі ІМК паракриновим шляхом клітинами очередини, що сприяє підготовці преметастатичної ніші очередини для подальшого метастазування.

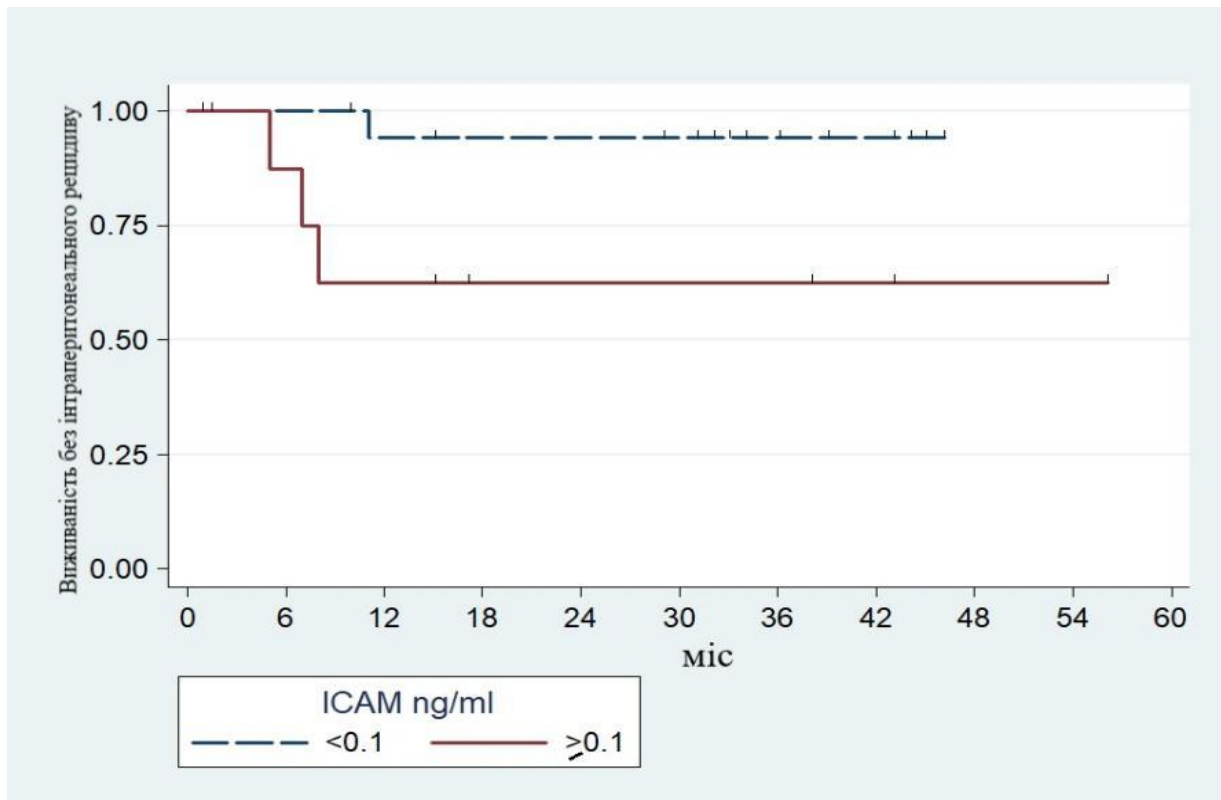


Рис. 4. Виживаність хворих на РШ без інтраперитонеального рецидиву 1 групи (n=28) в залежності від концентрації ICAM-1 у супернатантах мезотелію

Вивчення клінічних аспектів імплементації IV фази інтраперитонеального метастатичного каскаду РШ та дослідження ефективності стандартних методів лікування в умовах маніфестованого перитонеального метастазування (2 група хворих).

Результати аналізу виживаності 200 хворих на РШ з імплантаційними метастазами засвідчили вкрай несприятливий прогноз: 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). Вірогідний негативний зв'язок із виживаністю хворих на РШ з імплантаційними метастазами в рамках моноваріаційного аналізу підтвердили наступні прогностичні фактори: наявність асциту ($p < 0,0001$), наявність екстраперитонеальних метастазів ($p = 0,031$), стадія карциноматозу згідно з JGCA ($p < 0,0001$) та PCI ($p < 0,0001$).

Тривалі терміни виживаності при застосуванні стандартних методів лікування у хворих на інтраперитонеально дисемінований РШ зафіксовано 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 констатовано зменшення медіани загальної виживаності у два рази та суттєве прогресивне зниження 1-річної виживаності (рис. 5). В цей же час не зафіксовано вірогідної різниці прогнозу хворих з PCI 7-12 балів проти ≥ 13 балів ($p = 0,45$), що стало оригінальним результатом даного дослідження.

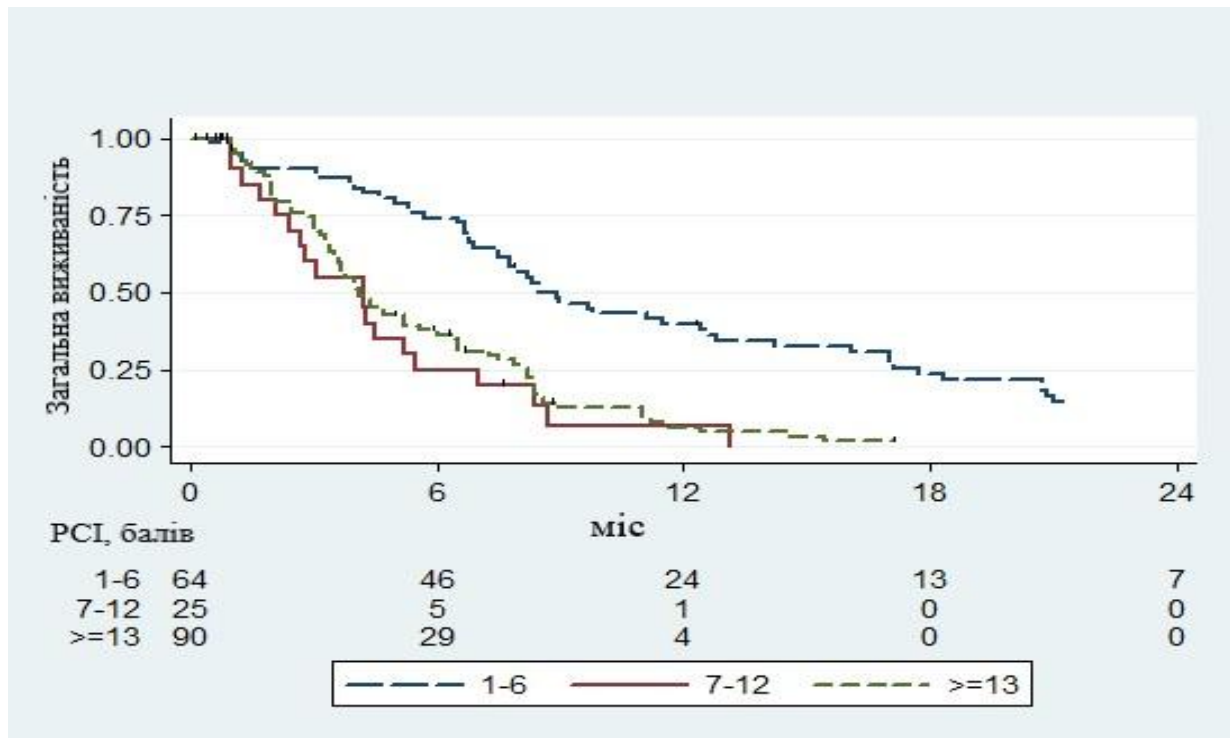


Рис. 5. Загальна виживаність 200 хворих 2 групи в залежності від перитонеального ракового індексу

Аналіз ефективності стандартних методів лікування проведено у групах пацієнтів, стратифікованих на основі стадій карциноматозу очеревини за показником PCI та згідно класифікації JGCA. Аналіз підгрупи хворих на РШ з Р1 ступенем (JGCA) дисемінації ($n=46$) засвідчив медіану загальної виживаності на рівні 9,8 міс (95 % CI: 6,9 – 17,0), 1-річна загальна виживаність складала 47,2 % (95 % CI: 31,9 – 61,1), 2-річна – 15,7 % (95 % CI: 6,5 – 28,9). Встановлено вірогідне зростання виживаності при проведенні паліативних хірургічних втручань в резекційному об'ємі порівняно із консервативними підходами лікування в даній підгрупі ($p=0,05$). При аналізі підгрупи хворих з Р2 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. Аналізуючи підгрупу хворих із Р3 карциноматозом згідно JGCA ($n=110$), констатовано вкрай несприятливий прогноз: медіана загальної виживаності складала 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 сприяла статистично вірогідному зростанню виживаності порівняно із застосуванням симптоматичного лікування у пацієнтів даної підгрупи ($p=0,0006$).

Аналіз ефективності стандартних методів лікування у підгрупах пацієнтів, стратифікованих щодо PCI, встановив, що за наявності PCI на рівні 1-6 балів ($n=64$) медіана загальної виживаності складала 8,5 міс (95 % CI: 7,5 – 12,4), 1-річна виживаність – 39,8 % (95 % CI: 27,6 – 51,8), 2-річна – 12,7 % (95 % CI: 5,6 – 22,7). Застосування паліативних хірургічних втручань у хворих із PCI 1-6 балів у

резекційному об'ємі впливало на статистично вірогідне зростання виживаності порівняно із консервативними методами лікування (табл. 7, рис. 6).

Таблиця 7

Ефективність стандартних методів лікування хворих 2 групи на інтраперитонеально дисемінований рак шлунка з PCI 1-6 балів (n=64)

Метод лікування	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	

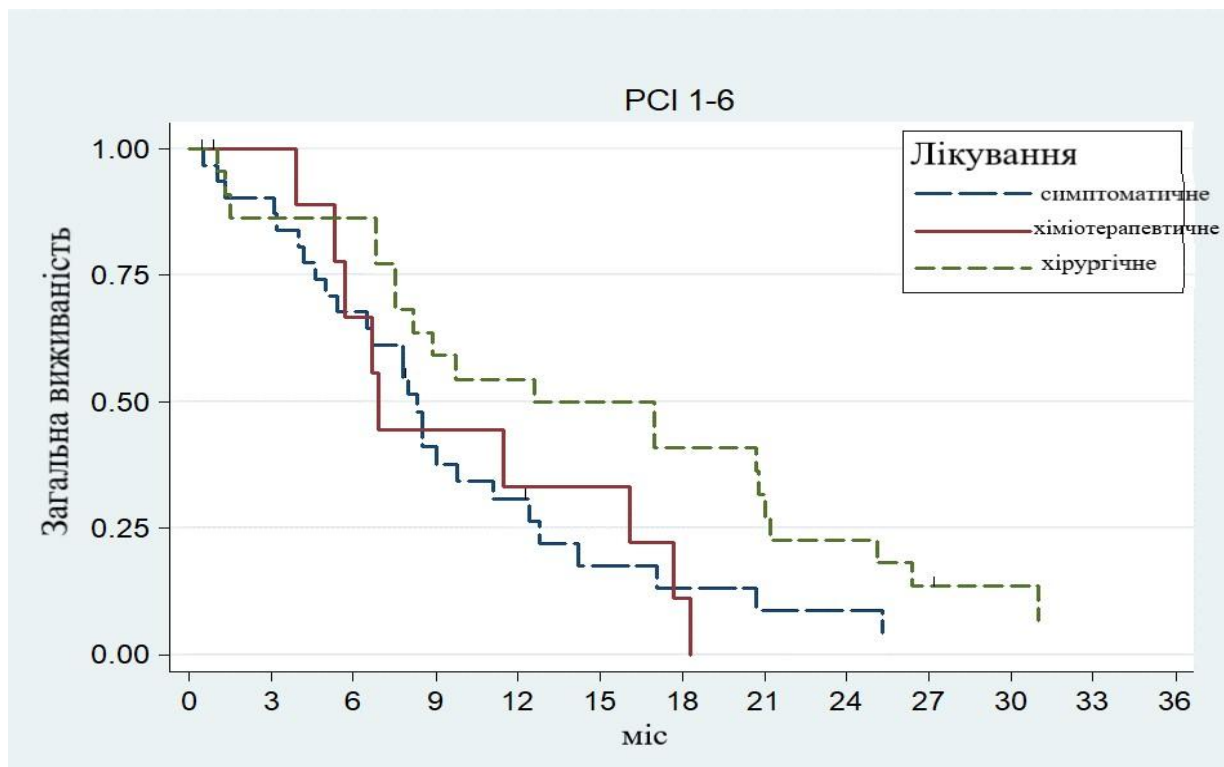


Рис. 6. Загальна виживаність хворих 2 групи з перитонеальним раковим індексом 1-6 балів залежно від методу лікування

У 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 у виживаності хворих. 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 сприяла статистично вірогідному зростанню виживаності порівняно із застосуванням симптоматичної терапії (p=0,0008).

Узагальнюючи отримані дані, можна стверджувати, що хворі з P1 дисемінацією згідно JGCA та PCI 1-6 балів є еквівалентом олігометастатичного статусу ітраперитонеально дисемінованого РШ з більш індолентним варіантом перебігу подій ІМК, вірогідно кращим прогнозом і вимагають тактики активного комбінованого лікування. Перевищення показника PCI більше 7 балів прогностично демонструвало агресивну імплементацію механізмів IV фази ІМК.

Клінічна ефективність застосування бідирекційної гіпертермічної внутрішньочеревної хіміотерапії (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – HIPEC) в умовах ініціації та маніфестації (I-IV фаз) інтраперитонеального метастатичного каскаду раку шлунка була обґрунтована після системного аналізу результатів лікування 49 хворих на місцево-поширений та інтраперитонеально дисемінований РШ, які склали 3-тю групу дослідження.

Встановлено, що 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 HIPEC. Ускладнення III-IV ступеня згідно класифікації Clavien-Dindo зафіксовано у 5 (10,2%) хворих. Післяопераційну летальність після хірургічного лікування із застосуванням бідирекційної HIPEC склав 1 (2,04 %) хворий, що помер внаслідок недостатності швів езофогоєюноанастомозу.

Небажані явища токсичності, як наслідок застосування бідирекційної HIPEC, зафіксовано у 40 (81,63 %) хворих 3 групи. Структуру небажаних явищ згідно з Критеріями загальної термінології побічних явищ (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) у хворих 3 групи подано у табл. 8.

Як видно з табл. 8, лейкопенія після проведення бідирекційної HIPEC зафіксовано більше ніж у третини пацієнтів групи (40,82%), однак, важкого ступеня (III та IV ступінь) лейкопенія зустрічалася рідко – у 8,16 % та 4,08 % хворих, відповідно. Випадки важкого ступеня лейкопенії розвивались в інтервалі від 6-ї до 17-ї доби після операції. 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 HIPEC. 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.

Таблиця 8

Структура явищ токсичності у хворих 3 групи згідно критеріїв СТСАЕ

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 %)	

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'ювантне застосування бідирекційної НІРЕС після радикальних втручань у хворих на місцево-поширений РШ, $n=21$) та 3Б підгрупи (застосування бідирекційної НІРЕС у хворих із маніфестованими перитонеальними метастазами після циторедуктивних втручань, $n=28$).

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 пацієнтів (30 %) зафіксовано розвиток метастазів іншого характеру. Отже, рівень ІПР у 3А підгрупі склав 33,3 % (7 хворих). Віддалені результати лікування хворих 3А підгрупи представлено у табл. 9.

Статистично вірогідну залежність загальної виживаності у хворих 3А підгрупи встановлено по відношенню до рівня ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,0012$) та стадії РШ згідно TNM7 ($p=0,0063$).

Серед 28 хворих 3Б підгрупи зафіксовано 17 (60,71 %) випадків прогресування РШ після проведеного комбінованого лікування

інтраперитонеально дисемінованого РШ. Зокрема, у 14 (82,35 %) хворих було фіксовано розвиток ІПР, а у 3 (17,65 %) випадках – розвиток метастазів іншого характеру. Віддалені результати лікування хворих 3Б підгрупи представлено у табл. 10.

Таблиця 9

Вживаність хворих на рак шлунка 3А підгрупи

Вживаність	Значення, міс	[95 % CI]
Медіана безрецидивної виживаності	50,0 ± 26,2	9 -
Медіана виживаності без інтраперитонеального рецидиву	не досягнута	-
Медіана загальної виживаності	59,0 ± 29,31	12 -

Таблиця 10

Вживаність хворих на рак шлунка 3Б підгрупи

Вживаність	Значення, міс	[95 % CI]
Медіана безрецидивної виживаності	10,0 ± 1,18	8 - 17
Медіана виживаності без інтраперитонеального рецидиву	12,0 ± 1,25	9 - 19
Медіана загальної виживаності	15,0 ± 3,25	12 - 23

Загальна виживаність хворих 3Б підгрупи статистично вірогідно залежала від гістологічної структури пухлини ($p=0,0075$) та на межі статистичної вірогідності – від ступеня карциноматозу згідно JGCA ($p=0,084$).

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. 7).

Клінічні результати застосування циторедуктивних втручань у комбінації із НІРЕС в бідирекційному режимі та системною хіміотерапією дозволяють робити принциповий висновок щодо потенційної можливості дефрагментації 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 хворих на РШ з лімітованими перитонеальними метастазами із застосуванням циторедуктивних втручань та НІРЕС у бідирекційному режимі (рис. 8)

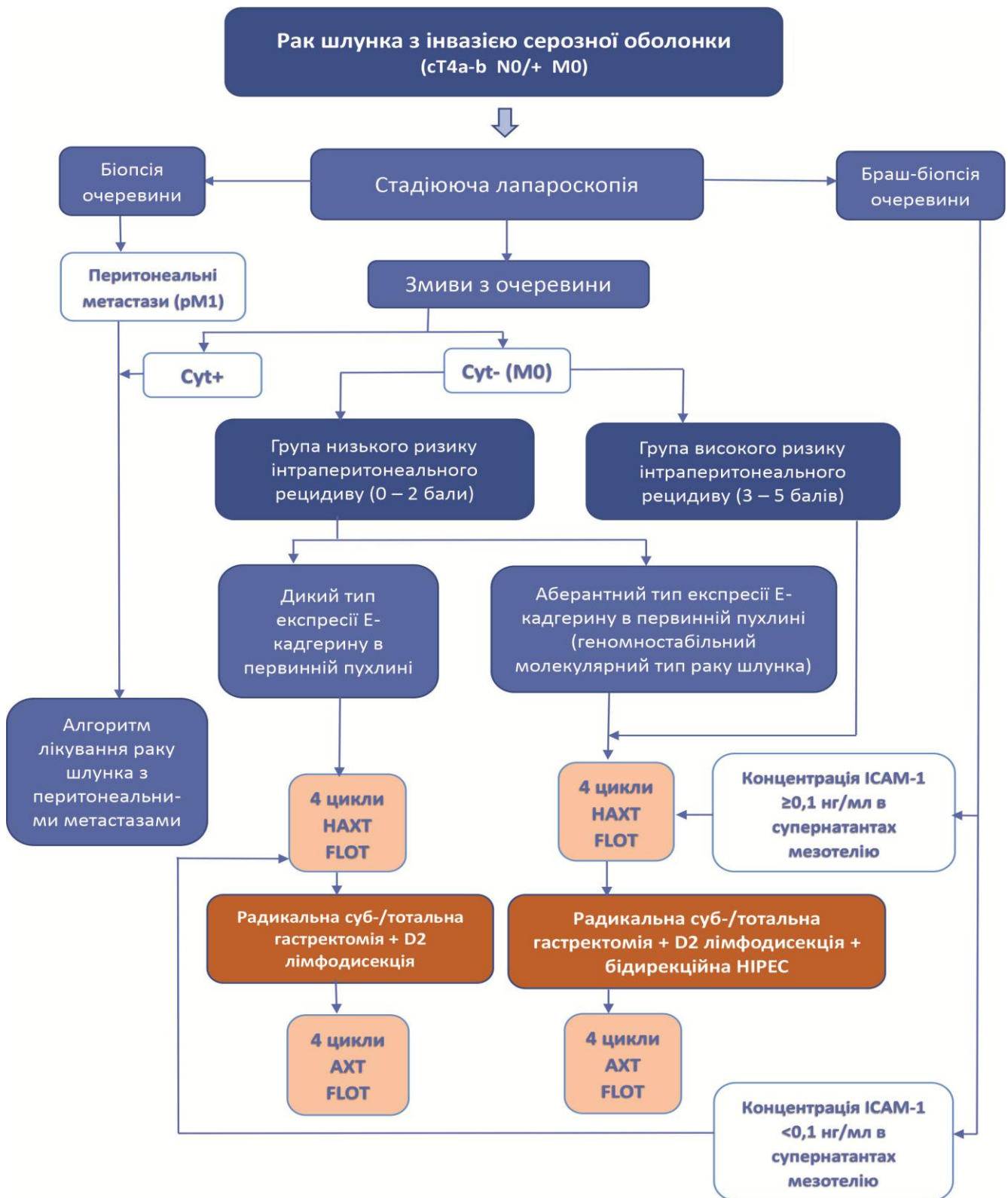


Рис. 7. Алгоритм персоналізованого підходу до комбінованого лікування хворих на рак шлунка з високим ризиком інтраперитонеального рецидиву з використанням HIPEC в бідирекційному режимі.

Примітки: HAXT – неоад’ювантна хіміотерапія, AXT – ад’ювантна хіміотерапія, FLOT – 5-флуороурацил, лейковорин, оксаліплатин, доцетаксел, ICAM-1 - Inter cellular Adhesion Molecule 1, молекула міжклітинної адгезії 1.

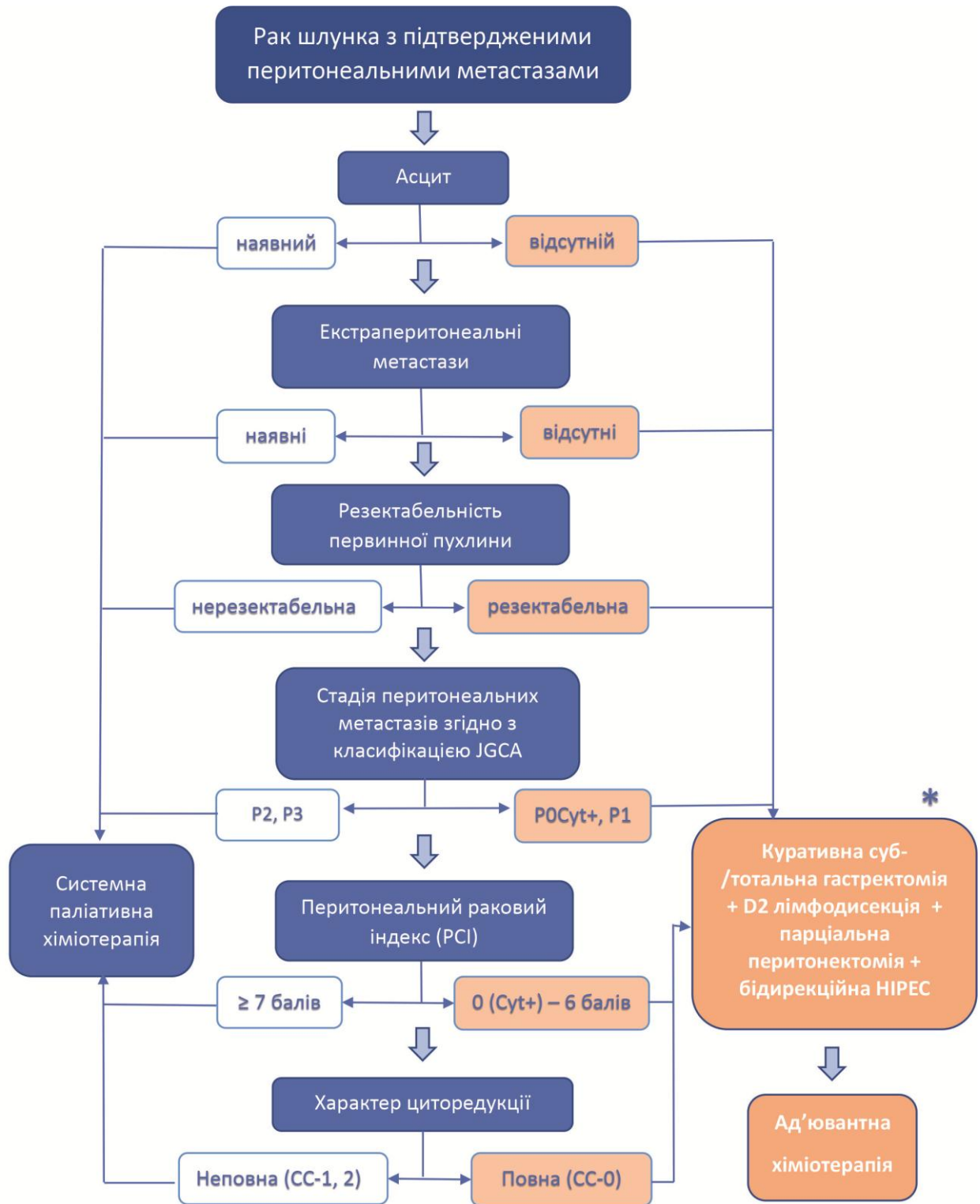


Рис. 8. Алгоритм комбінованого лікування хворих на рак шлунка з перитонеальними метастазами з використанням циторедуктивних втручань та HIPEC в бідирекційному режимі.

Примітки: 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

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 у 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 (геномнотабільному 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 ІА-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 очередини 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 очередини.

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 очередини.

7. Застосування хірургічного методу лікування в резекційному об'ємі забезпечує вірогідне зростання виживаності ($p=0,03$) лише підгруп хворих з початковими ступенями імплантаційного метастазування (P1 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 HIPEC в бідирекційному режимі у хворих на рак шлунка. Показник інтраперитонеального рецидиву на рівні 33,3 % після застосування бідирекційної HIPEC 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 HIPEC 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 HIPEC 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 Wogtman, 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 (HR 9,36, $p<0,001$), дифузний морфологічний тип за Лоурен (HR 5,3, $p<0,001$), індекс ураження регіонарних лімфатичних вузлів $> 0,2$ (HR 2,23, $p<0,015$) та проксимальна локалізація пухлини шлунка (HR 3,98, $p<0,001$).

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.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

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. **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. *(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 (*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. (*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. (*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. (*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 HIPEC 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 (*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. Riling, 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 (*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. 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 (*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 (*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 (*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 (*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 Congres: 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. Skorzewska, 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. Skorzewska, 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].

34. R. Yarema, M. Ohorchak, P. Hyrya, Y. Kovalchuk, V. Safiyan, O. Rilh. 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. Rilh. 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. Rilh, 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.

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. – Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 2025.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної онкології – покращення результатів комбінованого лікування хворих на РШ 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 вивчено результати лікування 475 хворих на РШ з маніфестованими перитонеальними метастазами чи ризиком інтраперитонеального рецидиву. У 226 хворих досліджено клініко-морфологічні та молекулярні фактори інтраперитонеального рецидиву РШ після радикального хірургічного лікування. У 200 хворих на РШ із реалізованими перитонеальними метастазами, які отримували стандартне паліативне лікування, вивчалися можливості сегрегації групи олігометастатичного РШ. Комбіновану терапію з використанням HIPEC в бідирекційному режимі застосовано 49 хворим на РШ з маніфестованими чи субклінічними перитонеальними метастазами. Біологічні зразки хворих досліджувалися за допомогою цитологічного, гістологічного, імуногістохімічного методів, імуноферментного аналізу, а також біологічного методу визначення рівня цитокінів.

Вперше запропоновано предиктивну номограму ризику інтраперитонеального рецидиву РШ після радикального хірургічного лікування, що є інструментом для сегрегації групи хворих з необхідністю ад'ювантної інтраперитонеальної хіміотерапії. Досліджено вплив D2 лімфодисекції на ризик

інтраперитонеального рецидиву. Встановлено вірогідний зв'язок Е-кадгерин аберантного типу РШ (геномностабільний молекулярний тип) із ризиком інтраперитонеального рецидиву та негативним прогнозом хворих. Підтверджено вірогідну залежність ініціації прогресування РШ від рівня ЧНП- α в супернатантах первинних пухлинних культур, а також формування прозапального цитокінового інтраперитонеального профілю та його підтримку процесу інтраперитонеального прогресування РШ паракриновим шляхом клітинами очеревини. Встановлено вірогідний зв'язок між рівнем концентрації в супернатантах мезотелію розчинної фракції ICAM-1 на момент радикального хірургічного лікування та виживаністю хворих без інтраперитонеального рецидиву.

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, Е-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. – R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to solving the urgent problem of modern oncology – improving the results of combined treatment of patients with gastric cancer with subclinical and manifest peritoneal metastases by applying combined treatment with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) in a bidirectional mode taking into account the factors of the intraperitoneal metastatic cascade.

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 peritoneoplasmic 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, the results of treatment of 475 gastric cancer patients with manifest peritoneal metastases or risk of intraperitoneal recurrence were studied. In 226 patients, the clinical, morphological and molecular factors of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgical treatment were studied. In 200 patients with gastric cancer and realized peritoneal metastases who received standard palliative treatment, the possibilities of segregation of the oligometastatic gastric cancer group were studied. Combination therapy using HIPEC in a bidirectional mode was applied to 49 patients with gastric cancer with manifest or subclinical peritoneal metastases. Biological samples of patients were studied using cytological, histological, immunohistochemical methods, enzyme-linked immunosorbent assay, and a biological method for determining the level of cytokines.

For the first time, a predictive nomogram of the risk of intraperitoneal recurrence of gastric cancer after radical surgical treatment was proposed, which is a tool for segregation of a group of patients with the need for adjuvant intraperitoneal chemotherapy. The effect of D2 lymphnode dissection on the risk of intraperitoneal recurrence was studied. A reliable relationship between E-cadherin aberrant type of gastric cancer (genomically stable molecular type) and the risk of intraperitoneal recurrence and a negative prognosis of patients was established. The probable dependence of the initiation of progression of gastric cancer on the level of TNF- α in the supernatants of primary tumor cultures, as well as the formation of a pro-inflammatory cytokine intraperitoneal profile and its support of the process of intraperitoneal progression of gastric cancer in a paracrine manner by peritoneal cells, was confirmed. A probable relationship was established between the concentration level in the supernatants of the soluble fraction of ICAM-1 in the mesothelium at the time of radical surgical treatment and the peritoneal recurrence-free survival of patients.

Based on the concept of the intraperitoneal metastatic cascade, the clinical efficacy of HIPEC in a bidirectional mode in patients with gastric cancer 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 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 , adhesion molecule ICAM-1.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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
РШ –	рак шлунка
ТФР- β –	трансформуючий фактор росту β
УЗД –	ультразвукове дослідження
ЧНП- α –	чинник некрозу пухлин α
CDH1 –	ген кодує білок адгезії E-кадгерин
CI –	confidence interval, довірчий інтервал
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
HIPEC –	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія
HR –	hazard ratio, коефіцієнт ризику
ICAM-1–	Intercellular Adhesion Molecule 1, молекула міжклітинної адгезії 1
JGCA –	Japanese Gastric Cancer Association, Японська Асоціація з раку шлунка
P 0-3 –	“peritoneal”, ступінь карциноматозу очеревини згідно Японської Асоціації з раку шлунка
PCI –	peritoneal cancer index, перитонеальний раковий індекс
TNM 7 –	класифікація злоякісних пухлин 7 перегляду