

DOI: <http://doi.org/10.30978/SU2019-2-7>

УДК 616.37-006.6-089.168-032:616.381-076.5-085.28:615.832.1/8



М. С. Загрійчук, І. І. Булик, Ю. І. Масюк,  
К. П. Тумасова, Я. В. Романів, Ю. В. Неженцева,  
О. О. Підпригора, Д. М. Скрипка, М. В. Різник

Національний інститут хірургії та трансплантології  
імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ

## ІНТРАОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ ГІПЕРТЕРМІЧНИЙ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЛАВАЖ З ДИНАМІЧНИМ ЦИТОЛОГІЧНИМ КОНТРОЛЕМ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Мета роботи** — поліпшити віддалені результати лікування пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози на різних стадіях шляхом впровадження в комплексний лікувальний алгоритм інтраопераційного перитонеального лаважу гіпертермічними розчинами з хіміотерапевтичними агентами з динамічним цитологічним контролем методами перитонеальних змивів і відбитків.

**Матеріали і методи.** В дослідження залучено 14 хворих на помірно диференційовану (G2) аденокарциному підшлункової залози I—II стадії, пролікованих у період з 2015 до 2018 р. Чоловіків було 9, жінок — 5. Середній вік пацієнтів становив  $(62,0 \pm 2,4)$  року. Пацієнтів розподілили на дві групи. В основній групі хірургічне лікування доповнювали інтраопераційним гіпертермічним перитонеальним лаважом з додаванням гемцитабіну та фізіологічного розчину, підігрітого до  $43\text{—}45^\circ\text{C}$ , протягом 40 хв і гемцитабіном як ад'ювантним лікуванням шляхом системного внутрішньовенного введення. В групі порівняння проводили радикальну операцію та неoad'ювантне лікування гемцитабіном за стандартною схемою. Якість перитонеального лаважу контролювали методами перитонеальних відбитків і змивів з цитологічним контролем. В кожній з груп було 5 пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції та 2 особи після дистальної субтотальної резекції підшлункової залози зі спленектомією. В групі порівняння середня тривалість панкреатодуоденальної резекції становила  $(348 \pm 34)$  хв, дистальної резекції підшлункової залози із спленектомією —  $(168 \pm 21)$  хв, в основній групі — відповідно  $(408 \pm 38)$  і  $(228 \pm 23)$  хв. Аналізували статистичну значущість цитологічної оцінки, значення коефіцієнта дисемінації на початку та в кінці операції, до і після проведення перитонеального лаважу, тривалість безрецидивного періоду, медіану виживаності та тривалість періоду від операції до смерті хворого.

**Результати та обговорення.** Проведено дослідження перитонеальної дисемінації в обох групах на початку і в кінці операції. Перитонеальні відбитки брали із 5 зон черевної порожнини. За результатами цитологічного аналізу відбитків розраховували коефіцієнт дисемінації. Із 7 хворих основної групи пухлинні клітини або їх комплекси виявлено в 4 (57,1%), з них в трьох коефіцієнт дисемінації становив 2, а в одного — 3. В інших випадках вільних пухлинних клітин не верифіковано (коефіцієнт дисемінації — 1). У групі порівняння вільні пухлинні клітини в черевній порожнині виявлено в 3 пацієнтів із 7 (42,9%), у всіх трьох коефіцієнт дисемінації — 2. Ускладнень у найближчий післяопераційний період, пов'язаних з проведенням інтраопераційної гіпертермії, не відзначили. Частота інших післяопераційних ускладнень в групах становила 15,4 та 16,2% відповідно. Летальних випадків не було. Середня тривалість післяопераційного періоду в основній групі та групі порівняння становила 12,4 та 11,8 доби відповідно. Середня тривалість безрецидивного періоду в 3 пацієнтів в основній групі та 4 осіб у групі порівняння з коефіцієнтом дисемінації 1 становила відповідно 17,4 та 12,6 міс, у 4 пацієнтів основної групи і 3 осіб групи порівняння з коефіцієнтом дисемінації 2—9,2 та 7,4 міс, в 1 пацієнта основної групи з коефіцієнтом дисемінації 3—6,0 міс. Чотири пацієнти в основній групі та 5 у групі порівняння на момент написання статті живі, тому оцінити медіану виживаності неможливо. За період з 2015 до 2017 р. прооперовано 3 пацієнтів основної групи, один з яких живий протягом 36 міс після операції, двоє померли через 18 та 23 міс. У групі порівняння 2 пацієнтів, прооперованих за аналогічний період, померли через 12 та 14 міс.

**Висновки.** Гіпертермічний перитонеальний лаваж з хіміотерапевтичними препаратами, виконаний під час оперативного втручання, поліпшує тривалість життя і безрецидивного періоду в хворих на рак підшлункової залози. Динамічний цитологічний контроль методами перитонеальних відбитків та змивів є ефективним, зручним і практичним.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, аденокарцинома підшлункової залози, панкреато-дуоденальна резекція, операція Вілла, перитонеальна дисемінація, перитонеальні змиви, перитонеальні відбитки, перитонеальний лаваж.

Загрійчук Михайло Степанович, к. мед. н., наук. співр., лікар-хірург вищої категорії,  
лікар-хірург відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток  
<https://orcid.org/0000-0001-8051-8771>. E-mail: [shalimov-org@ukr.net](mailto:shalimov-org@ukr.net)

© М. С. Загрійчук, І. І. Булик, Ю. І. Масюк, К. П. Тумасова, Я. В. Романів, Ю. В. Неженцева, О. О. Підпригора, Д. М. Скрипка, М. В. Різник, 2019

Серед пухлин підшлункової залози протокова аденокарцинома, або рак підшлункової залози, трапляється з частотою 80—90 %. За ступенем агресивності це захворювання посідає четверте місце серед злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту [14]. Щороку кількість нових випадків захворювання зростає на 0,3—0,5 %. Результати лікування раку підшлункової залози незадовільні (5-річна виживаність становить від 5 до 15 %), тому проблема раку підшлункової залози є актуальною [5]. Кілька десятиліть тому операції при раку підшлункової залози більші за обсягом, ніж біліодигестивні анастомози, вважали неможливими через надзвичайно високу смертність у найближчий післяопераційний період, хоча першу панкреатодуоденальну резекцію виконав італійський хірург Allesandro Codivilla в 1989 р. З того часу радикальна та паліативна хірургія при раку підшлункової залози перебувала у періоді становлення. Нині частота післяопераційних ускладнень та смертність у найближчий післяопераційний період не перевищують 20 і 2—3 % відповідно [12, 13]. При цьому віддалені результати, такі як тривалість періоду з моменту встановлення діагнозу до смерті та безрецидивного періоду, не перевищують 12—14 міс після радикальних операцій, що є найгіршим показником серед усіх злоякісних пухлин черевної порожнини. Це змушує багатьох дослідників визнати той факт, що хірургічні методи у хворих на аденокарциному підшлункової залози вичерпали свої можливості, а поліпшення результатів лікування можливе лише у разі поєднання хірургічних операцій з іншими методиками (хіміотерапія, променева терапія, персоналізовані генетичні дослідження), тобто при використанні мультидисциплінарного підходу [2, 7]. Впровадження хіміотерапевтичних методик і схем поліпшило результати комбінованого лікування хворих на рак підшлункової залози, але суттєвих зрушень не відбулося, лише деякі клініки повідомляють про п'ятирічну виживаність на рівні 25—30 %, хоча в більшості авторів такі показники викликають певний скептицизм через відсутність стандартизованих підходів до наукового обґрунтування отриманих результатів [4, 10].

Наша клініка також дотримується думки про те, що лише комбінація хірургічних методик з усіма наявними засобами сприятиме поліпшенню результатів лікування. Триває пошук максимально ефективного лікувально-діагностичного алгоритму [1, 6]. Ми провели вивчення механізмів перитонеальної, лімфогенної та порталльної дисемінації пухлинних клітин на різних етапах оперативних втручань у пацієнтів з раком підшлункової залози. Перитонеальній пухлинній дисемінації приділяємо велику увагу [3, 11]. Для мінімізації її негативного ефекту проведено дослідження ефективності застосування на етапі операції масивного перитонеального лаважу великими об'ємами підігрітих до

43—45 °С розчинів з додаванням сертифікованих і апробованих хіміотерапевтичних препаратів за типом HIPEC-терапії. Контроль ефективності методу здійснювали за допомогою динамічного цитологічного контролю перитонеальних відбитків та змивів, апробованих у клініці [4, 9].

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 14 хворих на помірно диференційовану (G2) аденокарциному підшлункової залози, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України у період з 2015 до 2018 р. Чоловіків було 9, жінок — 5. Середній вік пацієнтів становив  $(62,0 \pm 2,4)$  року.

Для статистично значущої оцінки були обрані пацієнти з I—II стадією протокової аденокарциноми підшлункової залози. Стадіювання проводили за системою TNM згідно із 7-ю редакцією Японських рекомендацій щодо лікування раку підшлункової залози, які є основою для міжнародних систем NCCN та ESMO. Основним критерієм для визначення стадії був розмір пухлини. З I стадією хвороби (пухлина до 2 см у діаметрі) було 5 пацієнтів, з II (пухлина діаметром 2—4 см) — 9.

Відібрано хворих, котрі не отримували неoad'ювантної терапії, але в післяопераційний період отримували ад'ювантну хіміотерапію за схемою гемцитабін (монотерапія). Групу порівняння утворили пацієнти, яким після радикальної операції в стандартному об'ємі було проведено ад'ювантне лікування шляхом системного внутрішньовенного введення гемцитабіну в дозуваннях згідно з інструкцією. В кожній з груп було 5 пацієнтів після панкреатодуоденальної резекції та 2 особи після дистальної субтотальної резекції підшлункової залози зі спленектомією.

Перитонеальні відбитки для цитологічного контролю отримували на початку та в кінці оперативного втручання.

В основну груп залучено пацієнтів, яким хірургічне лікування доповнювали проведенням масивного інтраопераційного перитонеального лаважу з додаванням гемцитабіну та підігрівання фізіологічного розчину до 43—45 °С протягом 40 хв (рис. 1) і наступним проведенням курсів гемцитабіну як ад'ювантного лікування шляхом системного внутрішньовенного введення за схемою, аналогічною такій у пацієнтів групи порівняння.

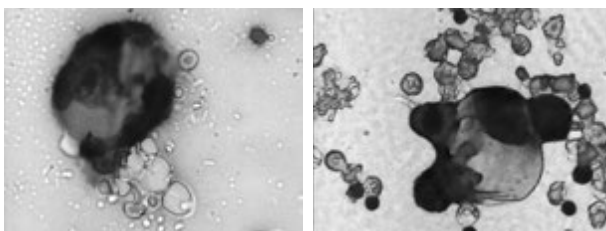
Якість перитонеального лаважу контролювали так: отримували перитонеальні відбитки з 5 зон черевної порожнини (малий сальник та діафрагмальна поверхня печінки, сальникова сумка з передньою поверхнею підшлункової залози, правий і лівий фланки, малий таз) на початку операції та після виконання перитонеального лаважу (рис. 2).



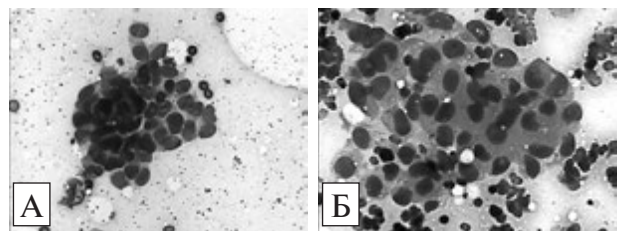
**Рис. 1. Інтраопераційний гіпертермічний перитонеальний лаваж**



**Рис. 2. Перитонеальні відбитки**



**Рис. 3. Клітини протокової аденокарциноми підшлункової залози у вільній черевній порожнині. Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 100**



**Рис. 4. Цитологічна картина на початку операції (А) та після інтраопераційного гіпертермічного хіміотерапевтичного лаважу (Б). Забарвлення гематоксилином-еозином. Зб. 100**

В групі порівняння середня тривалість панкреатодуоденальної резекції становила  $(348 \pm 34)$  хв, дистальної резекції підшлункової залози із спленектомією —  $(168 \pm 21)$  хв, в основній групі — відповідно  $(408 \pm 38)$  і  $(228 \pm 23)$  хв.

Середній об'єм крововтрати при панкреатодуоденальній резекції становив  $(560 \pm 175)$  мл. Летальних наслідків не було. Частота ускладнень у найближчий післяопераційний період становила 28,4%.

Аналізували такі критерії, як статистична значущість цитологічної оцінки, значення коефіцієнта дисемінації на початку та в кінці операції, до та після проведення перитонеального лаважу, тривалість безрецидивного періоду, медіана виживаності та тривалість періоду від операції до смерті хворого.

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Для статистично значущої оцінки проведено дослідження перитонеальної дисемінації в обох групах на початку і в кінці операції (рис. 3). За результатами цитологічного аналізу відбитків розраховували коефіцієнт дисемінації, який безпосередньо залежить від кількості зон, в яких ідентифіковано пухлинні клітини або їх комплекси (таблиця).

Із 7 хворих основної групи пухлинні клітини або їх комплекси виявлено в 4 (57,1%), з них в трьох коефіцієнт дисемінації становив 2 (уражені дві зони), а в одного — 3. В інших випадках вільних пухлинних клітин не верифіковано (коефіцієнт дисемінації — 1). Відсутність пухлинних клітин за результатами цитологічного контролю не

гарантує відсутності вільних пухлинних клітин у черевній порожнині, а лише збільшує статистичну значущість такої відсутності та має хороше прогностичне значення.

У групі порівняння вільні пухлинні клітини в черевній порожнині виявлено в 3 пацієнтів із 7 (42,9%), у всіх трьох коефіцієнт дисемінації — 2, що свідчило про враження 1—2 зон.

В основній групі всім пацієнтам проведено інтраопераційний гіпертермічний перитонеальний лаваж з гемцитабіном в об'ємі 2000 мг та промивання черевної порожнини 5 л нагрітого до 42 °С фізіологічного розчину, після чого знову виконано цитологічний контроль тих самих зон методом перитонеальних відбитків.

Різницю в цитологічній структурі пухлинних комплексів на початку та в кінці операції в одного і того самого пацієнта продемонстровано на рис. 4.

**Таблиця**  
**Значення коефіцієнта дисемінації**  
**залежно від кількості уражених зон**

Кількість уражених зон	Коефіцієнт дисемінації	Прогноз
0	1	Хороший
1—2	2	Задовільний
3—4	3	Поганий
Понад 4	4	Незадовільний

Ускладнень у найближчий післяопераційний період, пов'язаних з проведенням інтраопераційної гіпертермії, не відзначили. Частота інших післяопераційних ускладнень в групах становила 15,4 та 16,2% відповідно. З основних ускладнень відзначено гастростаз у 3 випадках, часткову неспроможність панкреатоєюноанастомозу — в 2, нагноєння післяопераційної рани — в 2. Усі ускладнення ліквідовано консервативно, повторних операцій не проводили. Летальних випадків не було. Середня тривалість післяопераційного періоду в основній групі та групі порівняння становила 12,4 та 11,8 доби відповідно.

Середня тривалість безрецидивного періоду в 3 пацієнтів в основній групі та 4 осіб у групі порівняння з коефіцієнтом дисемінації 1 становила відповідно 17,4 та 12,6 міс, у 4 пацієнтів основної групи і 3 осіб групи порівняння з коефіцієнтом дисемінації 2 — 9,2 та 7,4 міс, в 1 пацієнта основної групи з коефіцієнтом дисемінації 3 — 6,0 міс. Рецидиви констатували за даними комп'ютерної томографії органів черевної порожнини з контрастним підсиленням та негативною динамікою рівня CIA 19-9 та PEA.

Чотири пацієнта в основній групі та 5 у групі порівняння, прооперовані, починаючи з 2017 р., на момент написання статті живі, тому оцінити медіану виживаності неможливо. За період з 2015 до 2017 р. прооперовано 3 пацієнтів основної групи, один з яких живий протягом 36 міс після операції, двоє померли через 18 та 23 міс. У групі порівняння 2 пацієнтів, прооперованих за аналогічний період, померли через 12 та 14 міс.

Усі пацієнти в післяопераційний період отримували ад'ювантну терапію гемцитабіном з однаковим післяопераційним моніторингом.

### ОБГОВОРЕННЯ

Протокова аденокарцинома підшлункової залози є одним з найагресивніших злоякісних захворювань організму. Численні наукові дослідження та розробки, застосовані окремо, не виявили суттєвого поліпшення тривалості життя і тривалості безрецидивного періоду. Хірургічне лікування або хіміотерапевтичні методики, застосовані окремо, за віддаленими результатами значно поступаються комбінації таких методик. Процес лікування має впливати не лише на візуально видимі пухлини та лімфатичні вузли, а й на клітинному рівні. Саме тому застосування хіміотерапевтичних препаратів як на доопераційному та післяопераційному етапах, так і під час операції, сприяє суттєвому поліпшенню результатів лікування.

Актуальною є розробка методик, спрямованих на мінімізацію кількості пухлинних клітин у віль-

ній черевній порожнині при аденокарциномі підшлункової залози та інактивацію і деструкцію клітин, які там містяться. Ідеальним для цього є відкрита лапаротомна рана, яка дає змогу якісно та контрольовано застосувати зазначені лікувальні методики. Локальний деструктивний ефект на пухлинні клітини або їх комплекси може бути досягнутий як експозицією цитостатика у вільну черевну порожнину, так і підсиленням його дії за допомогою підвищення температури середовища до 42—45 °С.

Ми відзначили статистично значуще зменшення кількості пухлинних клітин у вільній черевній порожнині в кінці операції, а також збільшення кількості пухлинних клітин з явними ознаками пухлинної деструкції, тобто нежиттєздатних. У результаті застосування інтраопераційної гіпертермії та масивного інтраопераційного лаважу наприкінці операції в зонах, де пухлинні клітини було виявлено на початку операції, їх не візуалізовано, тобто коефіцієнт дисемінації зменшився, що поліпшило прогноз.

Кращі віддалені результати отримано в основній групі, зокрема щодо тривалості безрецидивного періоду та життя у хворих, які померли на момент написання статті. Ми не стверджуємо, що різниця у віддалених результатах мала місце лише завдяки доповненням на етапі операції, використаним у цьому дослідженні, але додавання в лікувальний інтраопераційний алгоритм гіпертермії з хіміотерапевтичними препаратами та масивного перитонеального лаважу сприяє поліпшенню результатів завдяки зменшенню кількості та деструкції пухлинних клітин і комплексів, які містяться у вільній черевній порожнині. Необхідно провести додаткові наукові дослідження в цьому напрямі.

### ВИСНОВКИ

Перитонеальна дисемінація при раку підшлункової залози значною мірою впливає на прогноз виживаності.

Ретельне цитологічне дослідження перитонеальних змивів та відбитків з різних зон черевної порожнини та розрахунок коефіцієнта дисемінації мають значення для детального стадіювання захворювання.

Інтраопераційний гіпертермічний перитонеальний хіміотерапевтичний лаваж статистично значуще зменшує кількість життєздатних пухлинних клітин у вільній черевній порожнині.

Інтраопераційний гіпертермічний перитонеальний хіміотерапевтичний лаваж як складова мультидисциплінарного підходу поліпшує віддалені результати лікування пацієнтів з протоковою аденокарциномою підшлункової залози.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Д. С.; збір матеріалу — І. Б., К. Т., Я. Р., О. П., М. Р.; обробка матеріалу — І. М., О. П.; написання тексту — М. З.; редагування — Ю. Н.*

## Література

- Arjona-Sanchez A., Muñoz-Casares C., Ortega-Salas R. et al. Long-term survival with peritoneal mucinous carcinomatosis from intra-ductal mucinous papillary pancreatic carcinoma treated with complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *J. Hyperthermia*. — 2014. Vol. 30, N 6. — P. 408—411.
- Basel M. T., Balivada S., Wang H. et al. Cell-delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia-mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model // *Int. J. Nanomedicine*. — 2012. — Vol. 7. — P. 297—306. doi: 10.2147/IJN.S28344.
- Doud A. N., Randle R. W., Clark C. J. et al. Impact of distal pancreatectomy on outcomes of peritoneal surface disease treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Ann. Surg.* — 2015. — Vol. 22, N 5. — P. 1645—1650. doi: 10.1245/s10434-014-3976-z.
- Downs-Canner S., Ding Y., Magge D. R. et al. A comparative analysis of postoperative pancreatic fistulas after surgery with and without hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion // *Ann. Surg.* — 2015. — Vol. 22, N 5. — P. 1651—1657.
- Feng Cao, Jia Li, Ang Li, Fei Li. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in resectable pancreatic cancer: a systemic review and meta-analysis // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, N 9. — P. 15004—15013. doi: 10.18632/oncotarget.14745.
- García-Santos E. P., Padilla-Valverde D., Villarejo-Campos P. et al. The utility of hyperthermic intra-abdominal chemotherapy with gemcitabine for the inhibition of tumor progression in an experimental model of pancreatic peritoneal carcinomatosis, in relation to their behavior with pancreatic cancer stem cells CD133+ CXCR4 // *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16, N 4. — P. 632—639.
- Hoshimoto S., Hishinuma S., Shirakawa H. et al. Pancreatology. Prognostic significance of intraoperative peritoneal washing cytology for patients with potentially resectable pancreatic ductal adenocarcinoma // *Pancreatology*. — 2017. — Vol. 17, N 1. — P. 109—114. doi: 10.1016/j.pan.2016.11.001.
- Kamath A., Yoo D., Stuart O. A. et al. Rationale for an intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer // *Recent. Pat. Anticancer Drug Discov.* — 2009. — Vol. 4, N 2. — P. 174—179. PMID:19519540.
- Kusamura S., Baratti D., Antonucci A. et al. Incidence of postoperative pancreatic fistula and hyperamylasemia after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* — 2007. — Vol. 14, N 12. — P. 3443—3452.
- Satoi S., Murakami Y., Motoi F. et al. Reappraisal of peritoneal washing cytology in 984 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who underwent margin-negative resection // *J. Gastrointest. Surg.* — 2015. — Vol. 19, N 1. — P. 6—14. doi: 10.1007/s11605-014-2637-7.
- Schwarz L., Votanopoulos K., Morris D. et al. Is the combination of distal pancreatectomy and cytoreductive surgery with HIPEC reasonable? Results of an International Multicenter Study // *Ann. Surg.* — 2016. — Vol. 263, N 2. — P. 369—375.
- Sugarbaker P. H., Stuart O. A., Bijelic L. Intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer: rationale and report of early data // *J. Surg. Oncol.* — 2011. — P. 161862. doi: 10.1155/2011/161862.
- Yamada S., Fujii T., Kanda M. et al. Value of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* — 2013. — Vol. 100, N 13. — P. 1791—1796. doi: 10.1002/bjs.9307.
- Yamada S., Takeda S., Fujii T. et al. Clinical implications of peritoneal cytology in potentially resectable pancreatic // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246, N 2. — P. 254—258.

М. С. Загрійчук, И. И. Булик, Ю. И. Масюк, К. П. Тумасова, Я. В. Романив,  
Ю. В. Неженцева, О. О. Подопрігора, Д. М. Скрипка, М. В. Ризник

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, Киев

## ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛАВАЖ С ДИНАМИЧЕСКИМ ЦИТОЛОГИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цель работы** — улучшить отдаленные результаты лечения пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы на разных стадиях путем внедрения в комплексный лечебный алгоритм интраоперационного и послеоперационного перитонеального лаважа гипертермическими растворами с химиотерапевтическими агентами и динамическим цитологическим контролем методами перитонеальных смывов и отпечатков.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 14 пациентов с умеренно дифференцированной (G2) аденокарциномой поджелудочной железы I—II стадии, пролеченных в период с 2015 по 2018 г. Мужчин было 9, женщин — 5. Средний возраст пациентов составил (62,0 ± 2,4) года. Пациентов распределили на две группы. В основной группе хирургическое лечение дополняли интраоперационным перитонеальным лаважом с гемцитабином и физиологическим раствором, подогретым до 43—45 °С, в течение 40 мин и гемцитабином в качестве адьювантного лечения путем системного введения. В группе сравнения проводили радикальную операцию и адьювантное лечение гемцитабином. Качество перитонеального лаважа контролировали методами перитонеальных отпечатков и смывов с цитологическим контролем. В каждую из групп были включены 5 пациентов после панкреатодуоденальной резекции и 2 лица после дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией. В группе сравнения средняя продолжительность панкреатодуоденальной резекции составила (348 ± 34) мин, дистальной резекции поджелудочной железы со спленэктомией — (168 ± 21) мин, в основной группе — соответственно (408 ± 38) и (228 ± 23) мин. Анализировали статистическую значимость цитологической оценки, значение коэффициента диссеминации в начале и в конце операции, до и после перитонеального лаважа, продолжительность безрецидивного периода, медиану выживаемости и продолжительность периода от операции до смерти больного.

**Результаты и обсуждение.** Проведено исследование перитонеальной диссеминации в обеих группах в начале и в конце операции. Перитонеальные отпечатки брали из 5 зон брюшной полости. По результатам цитологического анализа отпечатков рассчитывали коэффициент диссеминации. Из 7 больных основной группы опухолевые клетки или их комплексы обнаружены у 4 (57,1%), из них у трех коэффициент диссеминации составлял 2, а у одного — 3. В других случаях свободных опухолевых клеток не верифицировали (коэффициент диссеминации — 1). В группе сравнения свободные опухолевые клетки в брюшной полости обнаружены у 3 пациентов из 7 (42,9%), у всех троих коэффициент диссеминации — 2. Осложнений в ближайший послеоперационный период, связанных с проведением интраоперационной гипертермии, не отметили.

Частота других послеоперационных осложнений в группах составила 15,4 и 16,2% соответственно. Летальных исходов не было. Средняя продолжительность послеоперационного периода в основной группе и группе сравнения составила 12,4 и 11,8 сут соответственно. Средняя продолжительность безрецидивного периода у 3 пациентов в основной группе и 4 лиц в группе сравнения с коэффициентом диссеминации 1 составила соответственно 17,4 и 12,6 мес, у 4 пациентов основной группы и 3 лиц группы сравнения с коэффициентом диссеминации 2—9,2 и 7,4 мес, у 1 пациента основной группы с коэффициентом диссеминации 3—6,0 мес. Четыре пациента в основной группе и 5 в группе сравнения на момент написания статьи живы, поэтому оценить медиану выживаемости невозможно. За период с 2015 по 2017 г. прооперированы 3 пациента основной группы, один из которых жив в течение 36 мес после операции, двое умерли через 18 и 23 мес. В группе сравнения 2 пациентов, прооперированных за аналогичный период, умерли через 12 и 14 мес.

**Выводы.** Гипертермический перитонеальный лаваж с химиотерапевтическими препаратами, выполненный во время оперативного вмешательства, улучшает продолжительность жизни и безрецидивного периода у больных раком поджелудочной железы. Динамический цитологический контроль методами перитонеальных отпечатков и смывов является эффективным, удобным и практичным.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, аденокарцинома поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, операция Випла, перитонеальная диссеминация, перитонеальные смывы, перитонеальные отпечатки, перитонеальный лаваж.

M. S. Zagrychuk, I. I. Bulik, Y. I. Masyuk, K. P. Tumasova, Y. V. Romaniv,  
Yu. V. Nezhentseva, O. O. Podoprigora, D. M. Skrypka, M. V. Riznyk

O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, NAMS of Ukraine, Kyiv

## SURGICALLY DIRECTED CHEMOTHERAPY: HEATED INTRAPERITONEAL LAVAGE WITH A DYNAMIC CYTOLOGIC CONTROL IN THE COMPLEX TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

**The aim** — to improve the long-term treatment results of patients with pancreatic adenocarcinoma at different stages by introducing into the complex therapeutic algorithm of intraoperative and postoperative peritoneal lavage with hyperthermic solutions with chemotherapeutic agents and dynamic cytological control using peritoneal washings and imprints.

**Materials and methods.** The study included 14 patients with moderately differentiated (G2) adenocarcinoma of the pancreas I and II stage treated from 2015 to 2018. The men were 9, women — 5. The average age of patients was  $62 \pm 2.4$  years. In the main group, surgical treatment was supplemented with intraoperative peritoneal lavage with gemcitabine and saline warmed to  $43-45^\circ\text{C}$  for 40 min and gemcitabine as an adjuvant treatment by systemic administration. In the comparison group, radical surgery and adjuvant gemcitabine treatment was performed. The quality of peritoneal lavage was controlled by methods of peritoneal imprints and swabs with cytological control. 5 patients after pancreatic-duodenal resection and 2 patients after distal subtotal resection of the pancreas with splenectomy were enrolled in each group. The average duration of the Whipple surgery was  $(348 \pm 34)$  minutes, distal resection of the pancreas with splenectomy —  $168 \pm 21$  minutes in the comparison group, the average duration of the Whipple was  $408 \pm 38$  minutes, distal resection of the pancreas with splenectomy  $228 \pm 23$  minutes in the main group. The reliability of the cytological evaluation, the value of the dissemination coefficient at the beginning and at the end of the operation, before and after the peritoneal lavage, the duration of the recurrent free period, the median survival time and the duration of the period from the moment of surgery to the death of the patient were analyzed.

**Results and discussion.** Peritoneal dissemination studies were conducted in both groups at the beginning and at the end of the operation. Peritoneal imprints were taken from 5 zones of the abdominal cavity, according to the results of cytological analysis of the impressions; the coefficient of dissemination was calculated. Of the 7 patients in the main group, tumor cells or their complexes were detected in 4 cases (57.1%) of these, in three cases, the coefficient is equal to 2 and in one case, and the coefficient was 3. In three other cases, free tumor cells were not verified, and therefore the coefficient of dissemination was equal to 1. Free tumor cells in the abdominal cavity were detected in 3 patients from 7 (42.9%), but all three had coefficient 2 in the comparison group. The complications in the immediate postoperative period associated with intraoperative hyperthermia was not noticed. The frequency of other complications was 15.4 and 16.2% respectively. The mortality rate was 0. The average duration of the postoperative period was 12.4 and 11.8 days, respectively. The average duration of a non-recurrent period in 3 patients with a dissemination coefficient equal to 1 from the main group was 17.4 months, in 4 patients with a dissemination coefficient in the comparative group. The mean duration of the non-recurrent period was 12.6 months. In 4 patients in the main group with a coefficient 2, the average duration of the non-recurrent period was 9.2 months, while in the comparison group in 3 similar patients; this criterion did not exceed 7.4 months. One patient in the main group with a coefficient equal to 3, the duration of the non-recurrent period was 6 months. 4 patients in the main group and 5 patients from the comparison group at the time of writing the article are alive, and therefore, it is not possible to assess the median survival. During the period from 2015 to 2017, 3 patients in the main group were operated, one of whom lived for 36 months after the operation, and two died in 18 and 23 months respectively. In the comparison group, 2 patients operated during the analogical period died at 12 and 14 months respectively.

**Conclusions.** Hypothermic peritoneal lavage with chemotherapeutic drugs, which is performed during surgery, improves the life expectancy and duration of the disease free period in patients with pancreatic cancer. Dynamic cytological monitoring of peritoneal imprints and washes is effective, convenient and practical. Further multicenter research is needed for a more detailed study of the proposed methodology effectiveness.

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, pancreatic-duodenal resection, Whipple procedure, lymphadenectomy, lymph node dissection, peritoneal dissemination, peritoneal washing, peritoneal imprints, peritoneal lavage.