

ВИСНОВКИ 1. У результаті довготривало інкубації клітин A-549 при наявності ІФН відбувається підвищення чутливості клітин до цитотоксичних агентів різних за структурою та механізмом дії. Підвищується також і чутливість ІФН-модифікованих клітин до гіпертермії.

2. Підвищення чутливості ІФН-модифікованих клітин до цитотоксичних агентів супроводжується зростанням в клітинах базального та індукованого рівня активно форми каспази-3, збільшенням експресії мРНК топоізомерази II альфа та зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2, що свідчить про зменшення резистентності до індукції апоптозу в модифікованих ІФН клітинах A-549.

Робота виконана при частковому фінансуванні на тему "Фундаментальні основи геноміки і протеоміки" (№ 107U002244), яка виконується в рамках цільової програми НАН України. Автори висловлюють подяку канд. біол. наук Н.М. Храновській за допомогу в аналізі даних цитометричних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Johnstone R.W., Ruefli A.A., Lowe S.W. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy // *Cell*. – 2002. – Vol. 108, N 2. – P. 153-164.
2. Фільченков О.О., Стойка Р.С. Апоптоз і рак: від теорії до практики. – Тернопіль: ТДМУ "Укрмедкнига", 2006. – 524 с.
3. Кудрявцев Ю.Й. Интерферон-б посилює розвиток апоптозу, індукованого різними чинниками в пухлинних клітинах in vitro // *Експерим. онкол.* – 2001. – Т. 4, № 23. – С. 267-273.
4. Jin G., Zhang T., Wang T. et al. Inhibition of alpha-interferon and cinnamic acid on proliferation of human lung cancer cell // *Ai Zheing.* – 2002. – Vol. 21, N 8. – P. 860-862.
5. Lypez Oejo O., Perea S.E., Reyes A., Vígola L., Lypez Saura P. Partial phenotypic reversion of HeLa cells by long-term interferon-alpha treatment // *J. Interferon Res.* – 1993. – Vol. 13, N 5. – P. 369-375.
6. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay // *J. Immunol. Meth.* – 1990. – Vol. 130, N 1. – P. 149-151.
7. Skehan P., Storeng R., Scudiero D. et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82, N 13. – P. 1107-1112.
8. Miracco C., Maellaro E., Pacenti L. et al. Evaluation of MDR1, LRP, MRP, and topoisomerase IIalpha gene mRNA transcripts before and after interferon-alpha, and correlation with the mRNA expression level of the telomerase subunits hTERT and TEP1 in five unselected human melanoma cell lines // *Int. J. Oncol.* – 2003. – Vol. 23, N 1. – P. 213-220.
9. Pritchard K.I., Messersmith H., Elavathil L. et al. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 5. – P. 736-744.

УДК 616.33-006.6-089.166-089.819.8-085.28.

¹Ярема Р.Р., ¹Фецич Т.Г., ¹Зубарев М.Г., ²Огорчак М.А.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНО ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНО ГІПЕРТЕРМІЧНО ХІМІОТЕРАПІ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО ТА ДИСЕМІНОВАНОГО РАКУ ШЛУНКА

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНО ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНО ГІПЕРТЕРМІЧНО ХІМІОТЕРАПІ В КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВОПОШИРЕНОГО ТА ДИСЕМІНОВАНОГО РАКУ ШЛУНКА – Хворі на місцевопоширений рак шлунка з високим ризиком імплантацийного метастазування та хворі на карциноматоз очеревини на ґрунті раку шлунка мають несприятливий прогноз. Накопичений світовий досвід дозволяє розглядати комбінацію хірургічного лікування та інтраопераційно внутрішньочеревно гіпертермічно хіміотерапії (ІВЧГХ) як один з найперспективніших методів лікування хворих цієї категорії. В даній роботі наведено безпосередні результати комбінованого лікування 11 хворих на місцевопоширений та дисемінований рак шлунка з використанням ІВЧГХ. Застосування вказаного методу лікування свідчить про його ефективність, задовільну переносимість хворими, низький рівень післяопераційних ускладнень та летальності.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ВНУТРИБРЮШНОЙ ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО И ДИСЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА – Местнораспространенный рак желудка с высоким риском имплантационного метастазирования и рак желудка осложненный карциноматозом брюшины характеризуются неблагоприятным прогнозом. Накопленный мировой опыт позволяет рассматривать комбинацию хирургического лечения и интраоперационной внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (ИВБГХ) как один из наиболее перспективных методов лечения больных этой категории. В работе приведены непосредственные результаты комбинированного лечения 11 больных с местнораспространенным и дисеминированным раком желудка с использованием ИВБГХ. Применение указанного метода лечения подтверждает его эффективность, удовлетворительную переносимость больными, низкий уровень послеоперационных осложнений и летальности.

APPLICATION OF INTRAOPERATIVE INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOTHERAPY FOR COMBINED TREATMENT OF LOCAL-ADVANCED AND DISSEMINATED GASTRIC CANCER – The patients with local-advanced gastric cancer with high risk of intraperitoneal distribution and patients with gastric cancer complicated with peritoneal carcinomatosis have unfavourable prognosis. However, in selected patients, the natural history of this disease condition may be altered by using the multimodality approach of cytoreductive

surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. A population of 11 patients with local-advanced and disseminated gastric cancer treated by intraoperative intraperitoneal chemohyperthermic perfusion at a temperature of 41-44 °C. Encouraging results which require confirmation in prospective randomized studies were achieved.

Ключові слова: рак шлунка, карциноматоз очеревини, інтраопераційна внутрішньочеревна гіпертермічна хіміотерапія.

Ключевые слова: рак желудка, карциноматоз брюшины, интраоперационная внутрибрюшная гипертермическая химиотерапия.

Key words: gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

ВСТУП Незважаючи на стійку тенденцію до зниження рівнів захворюваності, рак шлунка впевнено посідає друге місце в структурі онкологічно смертності, однак залишається складною медико-соціальною проблемою [1, 2]. Показник летальності до 1 року після встановлення діагнозу раку шлунка в Україні станом на 2007 рік склав 62,6 % [2]. Це пов'язано з тим, що 55,7-90 % хворих госпіталізують в лікувальні установи з місцевопоширеними та генералізованими формами пухлинного процесу, при цьому частка ІV стадії складає 30,9-57 % та не має тенденції до зниження [2, 3].

Імплантацийну дисемінацію або карциноматоз очеревини (КО) при первинній діагностиці виявляють у 5-20 % хворих на рак шлунка [4, 5]. Імплантацийний шлях метастазування характеризується найпесимістичнішим прогнозом з-поміж інших шляхів генералізації, що слугує причиною відмови таким хворим у резекційному об'ємі операції. Так, при виконанні паліативно гастректомії із залишенням поодиноких дисемінатів по очеревині жоден з пацієнтів

не прожив 1 року [6]. Системна паліативна хіміотерапія для лікування КО на ґрунті раку шлунка є малоефективною, при цьому застосування високих доз цитостатиків неминуче призводить до ускладнень, пов'язаних з системною токсичністю препаратів [7]. Медіана виживання пацієнтів при паліативному лікуванні складає 1,9-7,9 міс. та залежить, головним чином, від ступеня ураження очеревини метастатичним процесом [8].

Окрім цього, КО є преваляючим типом прогресування пухлини після хірургічного лікування місцевопоширеного раку шлунка. Така закономірність пов'язана з тим, що інвазія пухлиною серозно оболонки (pT3) є самостійним несприятливим фактором прогнозу, що визначає можливість розповсюдження пухлинних клітин по очеревині та ранню інтраперитонеальну прогресію захворювання [9]. Особливо несприятливим прогнозом характеризуються низько- та недиференційовані форми пухлин з дифузно-інфільтративним типом росту та ураженням значної площі серозно оболонки шлунка, при яких метакронний КО розвивається у 45-70 % [10]. Тісний зв'язок площини ураження серозно оболонки шлунка та виживання продемонстровано N. Kaibara та співавторами [11]: при площі ураження менше 10 см² 5-річне виживання склало 31 %, при площі ураження більше 20 см² – тільки 8 %. На думку багатьох японських авторів [12, 13], наявність вільних пухлинних клітин в змивах з очеревини хворих на рак шлунка є ознакою дисемінації процесу та визначає паліативний характер лікування незалежно від об'єму виконаного втручання. Враховуючи несприятливий прогноз даної групи пацієнтів, що наближається до прогнозу генералізованих пухлин, згідно із клінічною класифікацією Японської асоціації з раку шлунка (JGCA) (на відміну від TNM-класифікації 2002 р.) таких хворих стратифіковано до IV стадії захворювання [14]. Спроби покращення віддалених результатів лікування хворих цієї категорії шляхом застосування ад'ювантно системно хіміотерапі не підтвердили сподівання, мета-аналіз рандомізованих досліджень не продемонстрував переваги ад'ювантно хіміотерапі резектабельного раку шлунка перед лише хірургічним лікуванням [15].

Отже, проблема розробки та впровадження в клінічну практику нових методологічних підходів комбінованого лікування хворих на КО та хворих з високим ризиком імплантатійного метастазування на фоні раку шлунка залишається вкрай актуальною.

Протягом останніх двох десятиліть відбувається переоцінка поглядів на дану патологію, все частіше застосовується агресивний підхід до лікування хворих на КО із застосуванням циторедуктивних втручань [16], спрямованих на максимальну елімінацію пухлинної тканини з організму, в т. ч. метастазів, та інтраопераційно внутрішньочеревно гіпертермічно хіміотерапі (ІВЧГХ) [17, 18]. Комбінацію інтраперитонеального введення хіміопрепаратів та локально гіпертермію вперше застосували J.S. Spratt зі співавторами у 1980 р. для лікування хворого на псевдоміксому очеревини [19]. Починаючи з початку 1990-х років комбінована терапія раку шлунка з використанням ІВЧГХ активно застосовується японськими хірургами [17, 20]. Фармакокінетичні дослідження показали, що при внутрішньочеревному введенні цитостатиків, внаслідок існування очеревинно-плазматичного бар'єру, градієнт х концентрації залишається високим протягом тривалого часу, що дозволяє створювати високу концентрацію хіміопрепаратів у черевній порожнині при низькій системній токсичності [21]. Часткова резорбція хіміопрепаратів відбувається через вісцеральну та парієтальну очеревину, при цьому 80 % препарату поступає через систему ворітної вени, що забезпечує ефективну експозицію в потенційних печінкових мікротастазах. При проведенні ІВЧГХ інтрапортальна концентрація хіміопрепаратів перевищує системну концентрацію в 3-4 рази. Локальна гіпертермія при проведенні

ІВЧГХ проявляє прямий цитотоксичний протипухлинний ефект та дозволяє подолати хіміорезистентність пухлин [22]. Вона посилює проникнення хіміопрепарату в тканину пухлини, сприяє його накопиченню в раковій клітині, при цьому знижує резистентність до цитостатиків. При внутрішньочеревній інстиляції хіміопрепаратів у гіпертермічному режимі глибина х проникнення становить від 1 до 3 мм [23], що визначає необхідність проведення адекватно циторедукції на першому етапі втручання. Експериментальні дослідження доводять, що існує термозалежний синергізм цитотоксичності хіміопрепаратів, наприклад, цитотоксичність цисплатину суттєво зростає вже при 39-41 °С [24].

Результати клінічних досліджень чітко продемонстрували ефективність ІВЧГХ у комбінованій терапії хворих на рак шлунка з дисемінацією по очеревині. Так, Y. Yonemura та співавтори досягнули 5-річного виживання у 11 % хворих, яким проводили циторедуктивні операції (ЦО) та ІВЧГХ [17]. J.J. Hall та співавтори [25] повідомляють про 2-річне виживання 45 % хворих з повною циторедукцією. Важливо підкреслити, що показник повноти циторедукції розглядає більшість авторів як визначальний прогностичний фактор комбінованого лікування – лише за умови макроскопічно повної циторедукції спостерігається довготривале виживання хворих. У пацієнтів із "серозоінвазивними" пухлинами шлунка без макроскопічного КО сприяючими факторами інтраперитонеального канцерогенезу є: вільні внутрішньочеревні пухлинні емболі наванті до операції, дисемінація пухлинних клітин під час мобілізації шлунка, розповсюдження пухлинних клітин з пересічених під час лімфодисекції лімфатичних судин, стимуляція пухлинного росту за рахунок цитокінів та молекул міжклітинно взаємодії, що беруть участь в процесах репарації після травматичних втручань [26]. Тому, ІВЧГХ багатодієвим використовують в ад'ювантному режимі при лікуванні місцевопоширених форм раку шлунка для попередження виникнення КО. Результати цього клінічного досвіду узагальнено шляхом мета-аналізу у 2007 році [27], що засвідчив ефективність ІВЧГХ для профілактики КО у хворих на рак шлунка. У пацієнтів з симптоматикою напруженого асцити на фоні раку шлунка, яким резекційний об'єм операції не показаний внаслідок значного розповсюдження КО, застосування ІВЧГХ з симптоматичною метою дозволяє ліквідувати ознаки асцити у 41-100 % хворих [28].

Метою даного дослідження було оцінити ефективність застосування інтраопераційно внутрішньочеревно гіпертермічно хіміотерапі в комбінованому лікуванні хворих на місцевопоширений рак шлунка з високим ризиком імплантатійного метастазування та хворих на КО на ґрунті раку шлунка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Комбіновану терапію з використанням ІВЧГХ для лікування хворих на місцеворозповсюджений та дисемінований рак шлунка застосовували ми з початку 2008 року. За цей період проліковано 11 пацієнтів віком від 34 до 63 років (середній вік – 53,2 роки). З них п'ятьом пацієнтам ІВЧГХ застосовано з приводу маніфестованого КО після циторедуктивного оперативного втручання (гастректомія, оваріектомія, парціальна перитонектомія), двом пацієнтам з серозоінвазивними пухлинами шлунка ІВЧГХ застосовано в ад'ювантному режимі після закінчення стандартного об'єму операції з метою попередження метакронного КО, та у чотирьох пацієнтів з клінічною картиною напруженого асцити на фоні КО ІВЧГХ застосовано як симптоматичний захід з метою ліквідації асцити. Обсяг циторедуктивно операції включав видалення первинно пухлини згідно з онкологічними нормами (лімфаденектомія, чистота ліній резекції) та перитонектомію ділянок очеревини уражених імплантатійними метастазами. Ступінь повноти виконання циторедукції оцінювали згідно з показниками закінченості циторедукції (completeness of cytoreduction score – "CC") [29]: CC-0 – макроскопічні рези-

дуальні пухлинні вогнища на очеревині після втручання відсутні, СС-1 – резидуальні вогнища після операції в діаметрі не більші 2,5 мм, СС-2 – розмір резидуальних вузликів від 2,5 мм до 2,5 см, та СС-3 – розмір резидуальних пухлинних вузлів більший за 2,5 см. При СС-0 та СС-1 фокуси пухлинного ураження по очеревині при проведенні хіміогіпертермі будуть повністю пенетруватися хіміопрепаратом, тому циторедукцію вважають повною, а пацієнтів потенційно курабельними, натомість при СС-2 та СС-3 циторедукцію розглядають як неповну.

Внутрішньочеревна локорегіонарна гіпертермічна хіміотерапія проводилась відразу після закінчення хірургічного етапу комбінованого лікування в операційній під загальним знеболюванням. Після закінчення оперативного втручання перед зашиванням черевно порожнини через контрапертуру встановлювали два стерильних магістральних катетери (Gambro, Baxter) для проведення ІВЧГХ. Один катетер встановлювали в ділянку видаленого шлунка (лівий піддіафрагмальний простір) для подачі перфузату, другий катетер розміщували в порожнині малого тазу для евакуації розчину. З метою моніторингу інтраабдомінально температури через контрапертуру в черевну порожнину (до кореня брижі тонко кишки) встановлювали термодатчик. Для контролю температури перфузату на вході та на виході з черевно порожнини встановлювали додаткові термодатчики. Після чого лапаротомну рану зашивали. Системну температуру тіла контролювали за допомогою термодатчика, встановленого у верхній третині стравоходу. ІВЧГХ проводили замкнутим стерильним контуром за допомогою спеціального автоматичного обладнання зі швидкістю перфузі черевно порожнини 500 мл/хв відразу після закриття лапаротомної рани. Під час процедури ІВЧГХ використовували мітоміцин С у дозі 12,5 мг/м² та цисплатин у дозі 75 мг/м². Відповідно до фармакодинаміки інтраперитонеально хіміотерапію дві третини дози хіміопрепаратів вводили в розчин безпосередньо перед перфузією черевно порожнини, одну третину – через 60 хв від початку перфузі. В якості носія хіміопрепаратів та тепла використовували ізотонічний розчин натрію хлориду в обсязі 3 літрів. Інтраабдомінальна температура розчину хіміопрепаратів становила 41-44 °С. Процедуру проводили протягом 90 хв з контролем температури на всіх рівнях кожні 10 хв та контролем вітальних функцій. З метою ліквідації циркулюючих потоків нагрітого перфузату в черевній порожнині та, як наслідок неперфузованих ділянок очеревини, на черевну стінку протягом процедури здійснювався перманентний мануальний вплив.

У післяопераційний період через 10-15 діб після операції 7 пацієнтів отримували системну хіміотерапію за стандартними схемами (CF, ECF).

Відбір хворих для проведення комбіновано терапі з використанням ІВЧГХ здійснювався згідно з наступними критеріями: вік хворих не більше 70 років, верифікована резектабельна аденокарцинома шлунка, морфологічно верифікований КО чи інвазія серозно оболонки шлунка, відсутність екстраперитонеальних метастазів (в печінку, віддалені лімфовузли, легені), супутні захворювання в стадії компенсації, індекс Карновського більше 70 %, відсутність відхилень показників крові, згода хворого на проведення лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ У групі пацієнтів з КО після виконання циторедуктивного втручання повноту циторедукції оцінено як СС-0 у трьох хворих, СС-1 – у одного та СС-2 – у одного хворого. Тривалість ЦО без врахування часу проведення ІВЧГХ становила в середньому 5,1 год (4,2-6,5 год).

Відмічено задовільну переносимість хворими процедури ІВЧГХ. Інтраопераційних ускладнень, пов'язаних з агресивністю проведеного лікування, не було. Випадків швидкого росту системно температури тіла та тенденції до

системно гіпертермі не відмічено. Середня температура в стравоході під час пороведення процедури ІВЧГХ становила 37,5 °С (36,2-39,0 °С) та зростала в середньому на 1,5 °С (1,0-3,0 °С) від вихідного рівня протягом процедури. Нормалізація системно температури тіла відбувалася у всіх випадках протягом кількох післяопераційних годин. Ускладнень у ранній післяопераційний період, пов'язаних з проведенням ІВЧГХ, не відмічено. Прояви токсичності III-IV ступеня в післяопераційний період не спостерігалися. Середня тривалість перебування хворого в стаціонарі після операції становила 22,9 (16-32) ліжко-дні.

Медіана виживання хворих з високим ризиком імплантацийного метастазування та хворих на КО на ґрунті раку шлунка, яким застосовували комбіновану терапію з використанням ІВЧГХ, не досягнута.

У 4-х пацієнтів з симптоматичним асцитом на фоні раку шлунка та КО при контрольній ультрасонографії на 14-й день після проведення ІВЧГХ вільно рідини в черевній порожнині не виявлено. У цих пацієнтів до проведеного лікування лапароцентез та евакуацію асциту проводили 1-3 рази, під час втручання з черевно порожнини евакуювали від 4,0 до 8,0 л асцитичної рідини. Медіана виживання хворих в цій групі склала 4,8 міс.

Післяопераційні ускладнення розвинулись у 3-х пацієнтів (27,3 %): мезентерійний тромбоз, антибіотикоасоційований псевдомембранозний коліт та тривале порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Післяопераційну летальність склав 1 випадок (9 %) мезентерійного тромбозу на ґрунті генералізованого атеросклерозу.

Важливо відзначити, що застосування дано агресивної методики лікування підвищує ризик післяопераційних ускладнень, що за даними різних клінік досягає 22,5-37,7 % [30, 31]. Проте більшість авторів пов'язують хірургічні післяопераційні ускладнення з об'ємом та тривалістю ЦО, а не з агресивними факторами локорегіонарно гіпертермічно хіміотерапії.

ВИСНОВКИ 1. Отримані безпосередні результати лікування хворих на місцевопоширений та дисемінований рак шлунка з використанням ІВЧГХ свідчать про задовільну переносимість хворими лікувальної методики, прийнятну частоту післяопераційних ускладнень та летальності.

2. У хворих на рак шлунка з симптоматичним рецидивуючим асцитом застосування ІВЧГХ дозволяє підвищувати якість та позастаціонарну тривалість життя шляхом ліквідації асциту.

3. Ефективність при застосуванні даного агресивного методу лікування досягається ретельним відбором хворих, достатнім технічним забезпеченням, високим рівнем підготовки хірурга та анестезіолога.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kelley J.R. Gastric cancer epidemiology and risk factors / J.R. Kelley, J.M. Duggan // J. Clin. Epidemiol. – 2003. – V. 56. – P. 1-9.
2. Рак в Україні, 2006-2007. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / І.Б. Щепотін, З.П. Федоренко, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2008. – № 9. – С. 22.
3. Рак желудка, 30 лет поиска: успехи и проблемы / Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович [и др.] // Архив клин. и эксперимент. мед. – 2000. – № 4. – С. 520-523.
4. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer / M. Ikeguchi, A. Oka, S. Tsujitani [et al.] // Anticancer Res. – 1994. – V. 14. – P. 2131-2134.
5. Sugarbaker P.H. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure / P.H. Sugarbaker, Y. Yonemura // Oncology. – 2000. – V. 58, № 2. – P. 96-107.
6. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery / S. Fujimoto, I. Takahashi, T. Mutou [et al.] // Cancer. – 1997. – V. 79, № 5. – P. 884 - 891.
7. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancies / D.Z. Chu, N.P. Lang, C. Thompson [et al.] // Cancer. – 1989. – V. 63. – P. 364-367.

8. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi, C. Arvieux, O. Glehen [et al.] // *Cancer*. – 2000. – V. 88. – P. 358 – 363.
9. Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer / Y. Iitsuka, S. Kaneshima, O. Tanioda [et al.] // *Cancer*. – 1979. – V. 44. – P. 1476-1480.
10. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination / M. Deraco, N. Santoro, O. Carraro [et al.] // *Tumori*. – 1999. – V. 85. – P. 1-5.
11. Relationship between the area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma / N. Kaibara, Y. Iitsuka, A. Kimura [et al.] // *Cancer*. – 1987. – V. 60. – P. 136-139.
12. Furukawa H. A rational technique for surgical operation on Borman type 4 gastric carcinoma: left upper abdominal evisceration plus Appleby's method / H. Furukawa, M. Hiratsuka, T. Iwanaga // *Brit. J. Surg.* – 1988. – V. 75, № 2. – P. 116-119.
13. Risk factor which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer / S. Moriguchi, Y. Maehara, D. Karenaga [et al.] // *Surg. Oncol.* – 1992. – V. 1. – P. 341-346.
14. Japanese classification of gastric cancer – 2nd English edition / Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer*. – 1998. – V. 1. – P. 10-24.
15. Adjuvant chemotherapy after curative resections for gastric cancer: Meta-analysis of randomised trials / J. Hermans, J.J. Bonenkamp, M.C. Boon [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – V. 11. – P. 1441-1447.
16. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – V. 221, № 1. – P. 29-42.
17. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, G. Nishimura [et al.] // *Surgery*. – 1996. – V. 119, № 4. – P. 437-444.
18. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study / O. Glehen, F. Mithieux, D. Osinsky [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21, № 5. – P. 799-806.
19. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J.S. Spratt, R.A. Adcock, M. Muskovin [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – V. 40. – P. 256-260.
20. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer / S. Fujimoto, R.D. Shrestha, M. Kokubun [et al.] // *Ann. Surg.* – 1990. – V. 212, № 5. – P. 592-596.
21. Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy / R.L. Dedrick // *Semin. Oncol.* – 1985. – V. 12. – P. 1-6.
22. Suit H.D. Potential for hyperthermia and radiation therapy / H.D. Suit, L.E. Gerweck // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39, № 6. – P. 2290-2298.
23. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination / Y. Yonemura, T. Fujimura, S. Fushida [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 1999. – V. 46, № 25. – P. 601-609.
24. Hahn G.M. Potential for therapy of drugs and hyperthermia / G.M. Hahn // *Cancer Res.* – 1979. – V. 39. – P. 2264-2268.
25. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer / J.J. Hall, B.W. Loggie, P. Shen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2004. – V. 8, № 4. – P. 454-463.
26. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – V. 14. – P. 254-261.
27. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer / T.D. Yan, D. Black, P.H. Sugarbaker [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2007. – V. 14, № 10. – P. 2702-2713.
28. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites / A. Garofalo, M. Valle, J. Garcia [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2006. – V. 32, № 6. – P. 682-685.
29. Sugarbaker P.H. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role / P.H. Sugarbaker // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 1999. – V. 384, № 6. – P. 576-587.
30. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study / F. Cavaliere, M. Valle, M. Simone [et al.] // *In Vivo*. – 2006. – V. 20, № 6A. – P. 747-750.
31. Беляев А.М. Внутривисцеральная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости / А.М. Беляев, С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2007. – 200 с.

УДК 616.33-006+616.34-006.6/053-89

****Бондар Г.В., **Башеев В.Х., **Золотухін С.Е., Семикоз Н.Г., Бережной В.В., *Осауленко Є.І., *Понсе Прадо А.О., **Пономаренко В.А., *Мутик М.Г.**

СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМО КИШКИ

*Донецький обласний протипухлинний центр

**Донецький національний медичний університет імені М. Горького

СПЕЦІАЛЬНЕ ПАЛІАТИВНЕ ЛІКУВАННЯ НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМО КИШКИ – Надано аналіз лікування 682 (100 %) хворих на розповсюджений рак прямо кишки ІV ст. У 395 (58,0 %) випадків на фоні системно хіміотерапі використано променево лікування на первинний осередок. 287 (42,0 %) хворих одержували тільки хіміотерапію. У 246 (36,1%) випадків застосовано ендолімфатичний метод введення хіміопрепаратів, в решті випадків застосовано традиційне внутрішньовенне введення. Найбільш ефективним методом лікування неоперабельних хворих на рак прямо кишки визнано комбінацію локального променевого впливу на первинний осередок на фоні застосування ендолімфатично хіміотерапі 5-фторурацилом, яка дозволила отримати 17-місячне виживання, що не є меншим, ніж у випадках використання препаратів нового покоління.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ – Представлен анализ лечения 682 больных распространенным раком прямой кишки IV ст. В 395 (58,0 %) случаев на фоне проведения системной химиотерапии, использовалось лучевое воздействие на первичный опухолевый очаг. В 287 (42,0 %) – применена только химиотерапия. В 246 (36,1%) случаев использован эндолимфатический метод введения химиопрепаратов, в остальных – 436 (63,9 %) случаях – традиционный внутривенный метод. Наиболее эффективной схемой лечения неоперабельных больных раком прямой кишки явилось сочетание локального лучевого воздействия на первичный опухолевый очаг на фоне эндолимфатической химиотерапии 5-фторурацилом, позволившее достичь 17-месячной выживаемости, что не уступает аналогичному показателю при использовании препаратов нового поколения.

SPECIFIC PALLIATIVE TREATMENT FOR INOPERABLE RECTAL CANCER PATIENTS – It is demonstrated the analysis of treatment of 682 widespread non-resectable rectal cancer IV stage patients. In 395 cases (58,0 %) simultaneously with system chemotherapy was applied radiological affect in the primary focus, in 287 (42,0 %) was applied only chemotherapy. In 246 (36,1 %) cases the endolymphatical way for chemotherapeuticals drugs was utilized. The most effective method of treatment of inoperable rectal cancer patients was the combination of the local radiological effect in the primary tumour with the endolymphatical way for chemotherapy with fluorouracil, allowing to get 17-monthly survival, index that not yield the palm to new generation drugs.

Ключові слова: ерезектабельний рак прямо кишки, спеціальне лікування.

Ключевые слова: нерезектабельный рак прямой кишки, специальное лечение.

Key words: non-resectable rectal cancer, special treatment.

ВСТУП Відомо усім, що останніми роками наголошується на неухильному рості злоякісних пухлин усіх локалізацій. Одним із лідерів у цій сумній статистиці є ректальний рак.

Четверо із п'яти уперше зареєстрованих хворих мають розповсюджену III-IV стадію процесу. Більш ніж у половині пацієнтів виявляють віддалені метастатичні осередки в печінці. Кожний п'ятий хворий має інші локалізації віддалених метастазів. Близько 40 % хворих зустрічаються з