

СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, МАКРО- И МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТАЛАМУСА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Тихолаз В. А., Руцкая И. А., Школьников В. С.

Резюме. Изучение закономерностей развития строения и топографии плода имеет важное значение для понимания процессов органогенеза, механизмов нормального образования органов, возникновения анатомических вариантов и врожденных пороков. Анализ научной литературы указывает на то, что на данный момент исследованы эмбриогенез внутренних органов, закономерности развития сегментов спинного мозга, особенности развития ядер продолговатого мозга во внутриутробном периоде развития плода. В настоящее время изучаются структурная организация мозжечка, среднего мозга, фронтальной доли головного мозга плодов человека в разные сроки внутриутробного развития. В результате анализа источников литературы освещено состояние исследований, касающихся морфогенеза, гистогенеза и топографии структур промежуточного мозга, а именно таламуса, в пренатальном периоде онтогенеза человека, а также очерчены пути дальнейших исследований.

Ключевые слова: головной мозг, промежуточный мозг, таламус, ядра таламуса, пренатальный период.

THE STATE OF THE STUDY OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION, THE MACRO- AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE THALAMUS IN THE PRENATAL PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

Tykhola V. O., Rutska I. A., Shkolnikov V. S.

Abstract. The study of the regularity of the fetus body development to its topography is very important for understanding the processes of organogenesis, mechanisms of normal organs' formation, occurrence of anatomic variations and inherent defects. The available for the survey scientific works for the last decade testify to the deep research (based on modern methods) into embryogenesis and inner organs development in prenatal period of human ontogenesis. With the help of a complex of anatomical, general histological, neurohistological and immunohistochemical methods of research the regularities of the development spinal cord segments, peculiarities of the development of nuclei of the medulla oblongata in perinatal period of human ontogenesis have been studied. The structural organization of the cerebellum, mesencephalon (midbrain), the frontal lobe of the brain of human fetus at different times of fetal development are studied. However, there is scarce information on embryogenesis, peculiarities of histo-architectonics and establishment of the structures of the intermediate brain structures in the embryonic and fetal period. The analysis of the research into morphogenesis, histogenesis and topography of the diencephalon structures and namely of the thalamus in the prenatal period of human ontogenesis enables to draw the following conclusions. Nowadays the chronology of changes in macrometric thalamus parameters and its collateral ventral nuclei morphometric parameters is not studied. There is no research into the periods of accelerated growth of these structures in human fetuses and embryos in prenatal ontogenesis. The age-related peculiarities of the structure of the ependymal cell layer of the third cerebral sinus are not defined and the morphometric research into this layer is not made. The morphology of the radial glia in thalamus as well as its age-related changes in human embryos and fetuses in the prenatal period of the ontogenesis are not well scrutinized. The peculiarities of the form and structure of neuroblasts of collateral ventral nuclei of thalamus require consideration as well as the regularity of their changes in fetuses of different gestation periods. Little is known about the regularity of expression of immunohistochemical vimentin markers, S-100, synaptophysin, Ki-67, Bcl-2 in the thalamus structures of human embryos and fetuses of various gestation periods.

Key words: brain, diencephalon, thalamus, nuclei of the thalamus, prenatal period.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 22.01.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-62-67

УДК 116.33-006.6085.277.3

*Чорнобай А. В., **Чорнобай М. А., **Мясоедов С. Д., **Сорокін Б. В.

РАК ШЛУНКА. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

*ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

**Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

chernobay10@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження ролі поліморфізму генів Toll-подібного рецептора 2(Arg753Gln) в прогнозуванні рецидивів та метастазів злоякісних новоутворень», № державної реєстрації 0114U004770.

За розрахунками, щорічно на земній кулі захворює раком шлунка більше 1 млн. чоловік. У переважній більшості країн захворюваність раком шлунка чоловіків в 2 рази вище, ніж у жінок. Рівень захворюваності коливається в досить широких межах. Так, за даними останнього видання IARC,

«Рак на 5 континентах» (т. 7) [1] максимальний рівень захворюваності раком шлунка відмічений у чоловіків Японії (114,7 на 100 тис), а мінімальний – у білих жінок США (3,1). Абсолютно очевидно, що на величину показника захворюваності населення раком шлунка впливає характер і режим харчування. Наявність в раціоні харчування достатньої кількості рослинної їжі і фруктів, тваринних і рослинних білків істотно знижує ризик виникнення раку шлунка. Найбільш наочний в цьому приклад США, де за останні 70 років пропаганди раціонального харчування багаторазово знизилася захворюваність населення раком шлунка. Важливо відмітити, що істотне зниження ризику виникнення раку шлунка відмічене і у емігрантів з Японії, що постійно проживають в США, особливо в другому і третьому поколіннях [21].

Величезна увага дослідниками при визначенні причини виникнення раку шлунка приділяється ролі *Helicobacter pylori* (HP). Після того, як в 1983 р. В.В. Marshall [12], досліджуючи біоптати слизової оболонки шлунка хворих виразковою хворобою, виявив і описав мікроорганізм, класифікований як *Helicobacter pylori*, згодом визнаний ведучим в етіології хронічного неімунного антрального гастриту. Дослідників зацікавила його роль у виникненні раку шлунка. Проведені в США і Англії дослідження показали, що ризик виникнення раку шлунка у інфікованих хворих в 3,8 разів вище в порівнянні з неінфікованими хворими. Проспективні дослідження, проведені з інтервалом 15 років і більше, виявили інфікованість HP в 90%, а при виключенні раку кардії цей відсоток стає ще вище. Гістологічне дослідження біоптатів, проведене японськими дослідниками на наявність HP у 68 пацієнтів з Ca *in situ*, показало, що HP виявлений у 86% хворих з карциномою *in situ* кишкового типу і менш ніж у половини обстежених з раннім раком шлунка дифузного типу [12]. За класифікацією ВООЗ HP відноситься до групи I (явні канцерогени). У патогенетичному ланцюжку норма – поверхневий гастрит – атрофічний гастрит – тонкокишкова метаплазія – товстокишкова метаплазія – дисплазія – рак шлунка. Необхідно відмітити, що найбільш високий рівень захворюваності раком шлунка характерний для чоловіків у віці 70 років і старше (307,2), що в 68,2 рази більше, ніж у 30 літніх. У жінок відмічена та ж тенденція, але на менших в 2 рази показниках. Згідно класифікації Японського дослідницького товариства під час враження раком шлунка орган розділяється на три частини: верхню, середню і нижню третину [21]. Детальне розділення шлунка на відділи, окрім чіткого уявлення про рівень ураження, дозволяє хірургам оцінити топографоанатомічні взаємовідносини і можливі варіанти пухлинної інвазії в навколишні структури, а також доопераційно характеризувати основний напрям лімфогенного метастазування, що є важливим при плануванні як подальшого обстеження, так і подальшого хірургічного лікування. Локалізація первинної пухлини описується в залежності від розташування в різних відділах (третинах) стінки

шлунка – U (upper third) – проксимальна третина, M (middle third) – тіло і L (lower third) – антральний відділ, а також залежно від розташування по окружності стінки – на передній (ant) або задній (post) стінці, малій (less) або великій (gre) кривизні. При циркулярному ураженні стінки органу вказується індекс Circ (circumferencial involvement). Глибина інвазії стінки шлунка визначається індексом T. Проте у зв'язку зі значним зростанням частоти виявлення раннього раку шлунка і, отже, можливостей ендоскопічного лікування, а також розширенням показань до виконання лапароскопічних втручань обов'язковим є доповнення індексу T даними про глибину проростання – в межах слизової оболонки – m (mucosa) та в межах підслизового шару – sm (submucosa) до м'язової оболонки.

Ендоскопічне дослідження є одним з найбільш інформативних методів діагностики раку шлунка. При ендоскопічному дослідженні визначається межа, характер і форма росту пухлини, поширення інфільтрації на стравохід, наявність ускладнень. В деяких випадках робиться хромоендоскопічне дослідження слизової оболонки шлунка. Для цього виконується забарвлення слизової оболонки 0,1% розчином індигокарміну або метиленового синього. Метод дозволяє детальніше визначити межі інфільтрації, навіть при ендоефітному поширенні по підслизовому шару, наявність синхронної пухлини і інтрамуральних пілоподібних метастазів в стінці шлунка на рівні підслизового шару. Можливо, найбільш перспективним, в плані комплексної діагностики інтрамуральної і лімфогенної поширеності пухлинного процесу являється застосування ендоскопічного ультразвукового дослідження (ЕУЗД). Цей метод акумулює в собі можливості ендоскопічного дослідження у поєднанні з локальним ультразвуковим дослідженням, що дозволяє з високою мірою достовірності визначити інтрамуральну поширеність процесу, включаючи глибину пухлинної інвазії в стінку шлунка, наявність метастатично змінених лімфатичних вузлів, причому не лише перигастральних, але і заочеревних і навіть параортальних. Причому в залежності від датчика, що використовується, може бути виконане не лише ультразвукове дослідження (включаючи доплерівське), але і контрольоване отримання матеріалу пункції з перигастральних лімфатичних вузлів або асцитичної рідини з метою морфологічної верифікації. Згідно даних Y. Murata і співавт. [24], при визначенні глибини пухлинної інвазії (символ cT) достовірність складає 77% для T1, 56% для T2, 83% для T3 і 57% для T4. Дещо краща чутливість і специфічність відмічені при визначенні лімфогенних метастазів: відповідно до 78% і 85% при загальній достовірності методу 82%. На думку авторів при загальній високій роздільній здатності методу в передопераційному стадіюванні раку шлунка він є обов'язковим при проведенні ендоскопічних резекцій слизової оболонки при ранньому раку (при T1 загальна достовірність методу найбільша – 91%. Таким чином, на підставі рентгенологічного і ен-

доскопічного методів можливе отримання вичерпної інформації про особливості пухлинного росту усередині шлунка: визначити локалізацію пухлини, протяжність ураження, анатомічну форму зростання з детальним вивченням характеру виразки, поширення пухлинної інфільтрації по окружності шлункової стінки, а також перехід інфільтрації на стравохід, наявність інтрамуральних метастазів.

Обов'язковим методом дослідження хворих раком шлунка є ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, зачервного простору. У жінок в стандартне дослідження необхідно включати органи малого тазу. Метод не є інвазивним, не має побічних ефектів, характеризується високою чутливістю (до 96%) і специфічністю (до 87%). У стандартний об'єм необхідно включати дослідження лімфоколекторів шийно-надключичної області (на предмет наявності ураження вузлів шийно-надключичної області – вірховська залоза). Останнім часом багато авторів публікують дані досить високої ефективності застосування екстракорпорального УЗД для оцінки глибини інвазії стінки шлунка і передопераційного визначення символу cT [26]. Так, згідно з даними Y. Uenosono і співавт. метод характеризується досить високою чутливістю (76,3%). Причому найбільша достовірність цього дослідження відзначається при пухлинах, обмежених слизовою оболонкою – підслизовим шаром (cT1) – 87,1% також при проростанні серозної оболонки, або залученні навколишніх структур (cT3/T4) – 76,9% випадках, коли глибина інвазії обмежується м'язовою оболонкою, особливо при проростанні до рівня субсерози, часто відбувається гіпердіагностика глибини інвазії, що відбивається на достовірності методу – лише 51,4%. На думку більшості авторів [32], екстракорпоральне УЗД повинно ширше використовуватися з метою доопераційного стадіювання інтрамуральної поширеності процесу.

Місце комп'ютерної томографії (КТ) в передопераційній діагностиці і стадіюванні раку шлунка досі залишається невизначеним. Проте останнім часом, завдяки застосуванню сучасних спіральних томографів і методів контрастування (прийом пероральних контрастних розчинів з одночасним виконанням контрастування судин черевної групи), у поєднанні з можливістю побудови тривимірного зображення, відмічено поліпшення роздільної здатності методу [4]. Так, згідно з даними J.S. Cho [8], при проведенні спіральної КТ і виконанні двофазного дослідження на тлі перорального і внутрішньовенного контрастування загальна достовірність при визначенні символу cT склала 74%. При визначенні метастазів в лімфатичні вузли (згідно з автором критеріями ураження лімфатичних вузлів являються вузли з найменшим вимірюваним діаметром більше 8 мм, або конгломерати вузлів до 8 мм в діаметрі) чутливість, специфічність і загальна точність склали відповідно 84%, 41% та 67%. Ці дані дозволили зробити висновок про достатню перспективність методу для передопераційного стадію-

вання і широкого використання методу в клінічній практиці [1].

Окрім езофагогастроскопічного і рентгенологічного досліджень, з інвазивних методик все більше клінічне застосування знаходить лапароскопія. Обґрунтуванням цього методу як стандартного при проведенні передопераційного обстеження поширеності і стадіювання процесу слід вважати високу частоту інтраперитонеальної дисемінації раку шлунка, часто не діагностовану при неінвазивних методах обстеження, а також підозру на наявність субкапсулярних утворень в печінці, виявлених при УЗ і КТ дослідженнях. Останнім часом з метою підвищення можливостей лапароскопічної діагностики широке застосування знаходить методика лапароскопічної ультразвукової комп'ютерної діагностики. Завдяки застосуванню ультразвукового дослідження значно підвищується роздільна здатність методу (чутливість і специфічність), особливо при дослідженні паренхіми печінки і стану зачервного простору [9]. На сьогодні лапароскопічне дослідження є обов'язковим методом в передопераційному стадіюванні раку шлунка і повинно рутинно виконуватися усім пацієнтам. Проте, незважаючи на значне підвищення роздільної здатності діагностичних процедур, відпрацювання і оптимізацію методик дослідження, остаточний висновок про істинну поширеність процесу з можливістю виконання радикальної операції часто вдається отримати лише при інтраопераційній ревізії.

Лікування раку шлунка на сьогодні є начебто вирішеним питанням, але до цього часу йдуть дискусії про можливість та послідовність використання комбінованого та комплексного методів при цій патології. Мета передопераційного опромінення полягає в зниженні біологічного потенціалу пухлинних клітин і, тим самим, підвищенні аблятичності хірургічного втручання, а також впливом на субклінічні метастази. Незважаючи на більш ніж 50-літню історію розвитку методу і отримані рядом авторів позитивні результати до теперішнього часу багато питань цієї проблеми знаходяться в стані дискусії: параметри курсу, тривалість, величина сумарної осередкової дози і метод фракціонування. Перевага комбінованого лікування із застосуванням променевої терапії перед хірургічним методом не є загально визнаною [2]. Після всебічного обстеження хворого на рак шлунка з урахуванням поширеності пухлинного процесу і функціональної переносимості робиться відбір пацієнтів на радикальне хірургічне втручання. Основним і, як правило, єдиним радикальним методом лікування раку шлунка є хірургічний. Проте радикальність більшості операцій носить умовний характер, що знаходить своє відображення в незадовільних результатах лікування. Так, впродовж 5 років після радикальних операцій 20-50% хворих із локалізованими (T1-2N0) та 40-90% з місцево поширеними пухлинами (T3-4N1-2) помирають від прогресу захворювання. Шляхи поліпшення віддалених результатів лікування раку шлунка багато авторів зв'язують з розробкою ком-

бінованих методів лікування [4,8,28]. Оперативне втручання залишається «золотим стандартом» лікування РШ. Віддалені результати хірургічного лікування місцевопоширеного РШ (МПРШ), представлені в літературі [2,4,8,19,21,22,28], досить суперечливі, що обумовлено як різним трактуванням терміну, так і відсутністю єдиної хірургічної тактики. Суперечливими залишаються не лише показання до комбінованих резекцій, паліативних втручань, але і результати хірургічного лікування, що визначає актуальність дослідження. Так, на думку одних авторів [5,13,14], при розширенні об'єму комбінованих операцій до мультиорганних резекцій відзначається істотне збільшення частоти післяопераційних ускладнень – до 59,4%. Інші дослідники [4,12] стверджують, що це збільшення незначне і складає 20,7-21,5%. Крім того, в літературі є дані про те, що розширення об'єму втручання на частоту ускладнень не впливає, останні при цьому розвиваються не більше ніж 6% випадків [9,24]. У минулому радикальність лікування визначалася сукупністю даних хірургічного втручання («візуально» повне видалення первинної пухлини і зон регіонарного лімфогенного метастазування) у поєднанні з даними морфологічного дослідження препарату (відсутність клітин по лініях резекції). Проте в останньому виданні класифікації характер виконаного втручання визначається як самою первинною пухлиною, так і поширеністю лімфогенного метастазування [21,22,23]. Тому в класифікації вироблено розділення характеру виконаного втручання на: – радикальні операції (Тип А) – відсутність резидуальної пухлини з високою вірогідністю повного лікування; – умовно-радикальні операції (Тип В) – відсутність резидуальної пухлини, але при вірогідності наявності субклінічних пухлинних вогнищ; – паліативні операції (Тип С) – наявність резидуальної пухлини [19]. Характеристики хірургічних втручань з урахуванням характеру первинної пухлини, поширеності лімфогенного метастазування у поєднанні з об'ємом лімфодисекції лімфогенного метастазування дозволяє виконувати достовірне стадіювання поширеності процесу на момент лікування. Сукупність цих взаємозв'язаних чинників дозволяє зрозуміти, що саме класифікація є тим інструментом, який не лише механістично визначає стадію захворювання, але і дозволяє клініцистові визначити найбільш обґрунтовану тактику лікування і прогнозувати подальший перебіг захворювання [17].

Роль хіміотерапії. Більше 80% хворих з T1-2N0M0 видужують після радикальних операцій. Показник 5-річної виживаності падає до 50% за наявності T3 і складає не більше 20% при наявності метастазів в регіонарні лімфатичні вузли. З цих позицій не викликає сумнівів необхідність проведення ад'ювантної системної терапії у хворих операбельним раком шлунка [25]. Ще 20 років тому вважалося, що рак шлунка практично не чутливий до дії хіміопрепаратів. І тому лікування хворих з місцево поширеним та метастатичним РШ хіміопрепаратами було недоцільним. В основі такого скептицизму

лежить нездатність сучасної хіміотерапії виловити хворих на рак шлунка. Однак рандомізовані дослідження, в яких порівнювалися результати хіміотерапії (FAMTX, FEMTX, ELF) і симптоматичної терапії, переконливо продемонстрували той факт, що медикаментозна терапія збільшує тривалість життя у хворих з метастатичним процесом з 3-5 міс. до 10-12 міс. [5,14]. Уведення в практику нових цитостатичних засобів: доцетаксела, іринотекана, кселоди, оксаліплатіна і створення нових схем хіміотерапії дозволило збільшити виживання хворих на метастатичний РШ в 1,7 рази [29]. Сьогодні все більше впроваджується в практику неоад'ювантна терапія у хворих місцевопоширеним раком шлунка. Тому нові комбінації з включенням таксанів, іринотекана кселоди дасть змогу значно покращити результати загального лікування цієї патології.

Імуно- і таргетна терапія РШ. Ці методи лікування виходять на сьогоднішній день на передові позиції в лікуванні злоякісних новоутворень. Зараз проводиться подальше вивчення експресії генів та рецепторів РШ. Рак шлунка експресує ген *MAGE* (кодує антигени, розпізнані цитотоксичними Т-клітинами) в 38% випадків. У доклінічних дослідженнях показано, яким чином *Helicobacter pylori* може індукувати експресію *MAGE-3* [6,7]. Крім того, пухлинні антигени, пов'язані з *HER2/neu*, у 20% випадків експресуються при раку шлунка, можуть відігравати провідну роль в прогресії цієї патології. Не так давно в геномному атласі раку були проаналізовані молекулярні характеристики аденокарциноми шлунка [6,7,10,15]. Були виділені 4 пухлинних підтипу: пухлини, позитивні по вірусу Епштейна-Барр, мікросателітної нестабільності пухлини, геномно-стабільні пухлини і пухлини з хромосомною нестабільністю. У підгрупі з вірусом Епштейн-Барр, що становить 15% від всіх, виявлена підвищена експресія *PD-L1* [16,31]. Ці дані дають можливість застосовувати для лікування РШ моноклональних антитіл: герциптіну, тремеліумаба (повністю гуманізованого моноклонального антигену *CTLA-4*), ніволумабу – (антитіло, яке блокує взаємодію між *PD-1* і відповідним лігандом *PD-L1*), пемброліумабу – (моноклональне *IgG4* антитіло, яке блокує взаємодію *PD-1* з його лігандами *PD-L1* і *PD-L2* [11,20,22,26,27]. Нещодавно було проведено дослідження з безпеки і активності пемброліумабу у хворих на рак шлунка. (40%) хворих були *PD-L1* позитивними. У 41% хворих відзначено зменшення пухлини. Загальна відповідь в азіатській популяції хворих склала 32%, в неазіатського – 30%. Використання пемброліумаба призвело до загальної відповіді у 26% хворих і мало керований профіль токсичності [13,20].

Таким чином подальша розробка цих видів терапії дозволить значно покращити результати лікування місцево поширеного та метастатичного РШ.

Література

1. Bondar GV, Dumansky YuV, Popovich AYU. Stomach cancer: prevention, diagnosis and treatment at the present stage. *Oncology*. 2006;8(2):171-5.
2. Berekhov EI, Privezentsev SA, Kuleshov IYu. Surgical treatment of locally advanced gastric cancer with postoperative radiation therapy: Russian Cancer Journal. 2003;4:24-6.
3. Callahan M, Bendell J, Chan E. Phase I/II, open-label study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) as monotherapy or combined with ipilimumab advanced or metastatic solid tumor. *J Clin Oncol*. 2014;32:5.
4. Carboni F, Lepiane P, Santoro R. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J. Surg. Oncol*. 2005;90(2):95-100.
5. Cocconi G, Carlini P, Gamboni A. PELF is more active than FAMTX in metastatic gastric carcinoma (MGC). *Proc. ASCO*. 2001;20:501.
6. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy: Science*. 2013;342:1432-33.
7. Curran MA, Montalvo W, Yagita H. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:4275-80.
8. Davydov MI, Abdikhakimov AN, Polotsky B.E. On the role of surgery in the treatment of locally advanced with disseminated stomach cancer. *Annals of surgery*. 2002.2:33-41.
9. De Manzoni G, Verlati G, di Leo A. Perigastric lymph node metastasis in gastric cancer: comparison of different staging systems. *Gastric Cancer*. 1999;2:201-5.
10. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H. Cancer immunoediting: from immuno-surveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3:991-8.
11. Duraiswamy J, Kluger H, Callahan MK. Dual blockade of PD-1 and CTLA-4 combined with tumor vaccine effectively restores T-cell rejection function in tumors. *Cancer Res*. 2013;369:122-33.
12. Fukuyama T, Yamazaki T, Fujita T. *Helicobacter pylori*, a carcinogen, induces the expression of melanoma antigen-encoding gene (MAGE)-A3, a cancer/testis antigen. *Tumor Biol*. 2012;33:1881-7.
13. Hamid O, Robert C, Daud A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013;369:134-44.
14. Jiang J, Xu N, Wu C. Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res*. 2006;26:2237-42.
15. Jiang JT, Shen YP, Wu CP. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16:6155-62.
16. Kono K, Takahashi A, Ichihara F. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Clin Cancer Res*. 2002;8:1767-71.
17. Martin RC, Jaques DP, Brennan MF. Achieving R0 resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? *J. Am. Coll. Surg*. 2002;194(5):568-77.
18. Masuzawa T, Fujiwara Y, Okada K. Phase I/II study of S-1 plus cisplatin combined with peptide vaccines for human vascular endothelial growth factor receptor 1 and 2 in patients with advanced gastric cancer. *Int J Oncol*. 2012;41:1297-04.
19. Monig SP, Collet PH, Baldus SE. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. *J. Surg. Oncol*. 2001;76(2):89-92.
20. Muro K, Bang Y, Shankaran V. A phase 1b study of pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer. *Annals Onc*. 2014;5:1-41.
21. Okajima K. Changes in surgical treatment for gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1998;99(6):396-8.
22. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *B. J. Cancer*. 1999;79(11-12):1789-93.
23. Piso P, Werner U, Lang H. Proximal versus distal gastric carcinoma what are the differences? *Ann. Surg. Oncol*. 2000;7(7):520-5.
24. Ryu SY, Joo JK, Park YK. Prognosis of gastric carcinoma invading the mesocolon. *Asian J. Surg*. 2008;31(4):179-84.
25. Ralph C, Elford E, Burt DJ. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008;16:1662-72.
26. Robert C, Ribas A, Wolchok JD. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384:1109.
27. Segal N. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody. *J Clin Oncol*. 2014;(suppl; abstr 3002).
28. Sheleshko PV. Possibilities for improvement of functional results of surgical treatment of precancer and stomach cancer with the help of new methods of antireflux anastomoses and ejinoplasty [dissertation]. Leningrad: 1991. 29 p.
29. Shibata SI, Pezner R, Chu D. A study of radiotherapy modalities combined with continuous 5-FU infusion for locally advanced gastrointestinal malignancies: *Eur. J. Surg. Oncol*. 2004;30:650-7.
30. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202-9.
31. Varennikov AI. Multicomponent treatment of patients with advanced forms of stomach cancer [dissertation]. Ufa: 2003. 32 p.
32. Yang J, Li ZH, Zhou JJ. Preparation and antitumor effects of nanovaccines with MAGE-3 peptides in transplanted gastric cancer in mice. *Chin J Cancer*. 2010;29:359-64.

РАК ШЛУНКА. СУЧАСНИЙ СТАН ЗАХВОРЮВАНOSTІ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Мясоедов С. Д., Сорокін Б. В.

Резюме. Згідно з розрахунками, щороку на Землі більше 1 мільйона людей страждають на рак шлунка. У переважній більшості країн захворюваність на рак шлунка у чоловіків в 2 рази вище, ніж у жінок. *Helicobacter pylori* визнаний лідером в етіології раку шлунка. У пацієнтів із зараженням ця патологія виникає в 3,8 рази частіше. Ендоскопічне дослідження є одним з найбільш інформативних методів діагностики раку шлунка. Загальна інформативність спіральної КТ через впровадження двофазного дослідження на тлі орального та внутрішньовенного контрасту становить 74%. Протягом 5 років після радикальних операцій 20-50% хворих з локалізованими (Т1-2Н0) і 40-90% локально поширеними пухлинами (Т3-4Н1-2) гинуть від прогресування захворювання. Хіміотерапія збільшує тривалість життя пацієнтів з метастатичним процесом від 3-5 місяців до 10-12 місяців. Впровадження нових цитостатиків: доцетакселу, іринотекану, кселоди, оксаліплатина

та створення нових режимів хіміотерапії збільшили показник виживання пацієнтів з метастатичним раком шлунка в 1,7 рази. Імунна- та таргетна терапія раку шлунка є на сьогодні одним із перспективних методів лікування що дозволяє у 40% пацієнтів досягти позитивного ефекту.

Ключові слова: рак шлунка, захворюваність, ендоскопія, ультразвукове дослідження, спіральна комп'ютерна томографія, хірургічне лікування, променева терапія, хіміотерапія, таргетна терапія.

РАК ЖЕЛУДКА. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Мясоедов С. Д., Сорокин Б. В.

Резюме. Согласно расчетам, ежегодно на Земле более 1 миллиона человек страдают раком желудка. В подавляющем большинстве стран заболеваемость раком желудка у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. *Helicobacter pylori* признан лидером в этиологии рака желудка. У пациентов с заражением этой патологией рак возникает в 3,8 раза чаще. Эндоскопическое исследование является одним из наиболее информативных методов диагностики рака желудка. Общая информативность спиральной КТ через внедрение двухфазного исследования на фоне орального и внутривенного контраста составляет 74%. В течение 5 лет после радикальных операций 20-50% больных с локализованными (T1-2N0) и 40-90% локально распространенными опухолями (T3-4N1-2) погибают от прогрессирования заболевания. Химиотерапия увеличивает продолжительность жизни пациентов с метастатическим процессом от 3-5 месяцев до 10-12 месяцев. Внедрение новых цитостатиков: доцетаксела, иринотекана, кселоды, оксалиплатина и создание новых режимов химиотерапии увеличили показатель выживания пациентов с метастабильным раком желудка в 1,7 раза. Иммунная- и таргетная терапия рака желудка является на сегодня одним из перспективных методов лечения, давая возможность у 40% пациентов достичь положительного эффекта.

Ключевые слова: рак желудка, заболеваемость, эндоскопия, УЗИ, спиральная компьютерная томография, хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия.

GASTRIC CANCER. CURRENT STATE OF MORBIDITY, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chornobai A., Chornobai M., Myasoedov S., Sorokin B.

Abstract. According to calculations, every year on the globe with more than 1 million people with stomach cancer. In the vast majority of countries, the incidence of gastric cancer in men is 2 times higher than that of women. The level of disease varies widely enough, the maximum level of gastric cancer is noted in men in Japan (114,7 per 100 thousand), and the minimum – in white women in the United States (3,1). *Helicobacter pylori* is recognized as leading in the etiology of stomach cancer. In infected patients, this pathology arises 3.8 times more compared with uninfected patients. Endoscopic examination is one of the most informative methods for diagnosing gastric cancer. Endoscopic examination determines the boundary, the nature and form of tumor growth, the spread of infiltration to the esophagus, the presence of complications. The most promising, in terms of complex diagnosis of intramural and lymphogenic prevalence of the tumor process is the use of endoscopic ultrasound examination. The overall reliability of a spiral CT due to the implementation of a two-phase study on the background of oral and intravenous contrast 74%. In determining the metastases to the lymph nodes, the sensitivity, specificity and overall precision of SCT were 84%, 41% and 67% respectively. Today laparoscopic examination is a compulsory method in preoperative stomach cancer progression and should be performed routinely by all patients. The treatment of stomach cancer today includes the sequencing of the use of combined and complex methods for this pathology. The main single radical method of treating gastric cancer is surgical. However, the radicals of most operations are conditional, which is reflected in the poor results of treatment. Thus, within 5 years after radical operations, 20-50% of patients with localized (T1-2N0) and 40-90% of locally advanced tumors (T3-4N1-2) die from the progression of the disease. Randomized studies comparing the results of chemotherapy (FAMTX, FEMTX, ELF) and symptomatic therapy convincingly demonstrated that drug therapy increases the longevity of patients with a metastatic process from 3-5 months to 10-12 months. The introduction of new cytostatics: docetaxel, irinotecan, xeloda, oxaliplatin and the creation of new chemo-therapy regimens increased the survival rate of patients with metastable gastric Cancer by 1.7 times. Immune and target therapy gastric cancer as treatment methods are today on advanced positions in the treatment of malignant neoplasms. There is now a further study of the expression of genes and receptors in the gastric Cancer. These data make it possible to apply monoclonal antibodies to Rh monoclonal antibodies: herceptin, tremelimumba (fully humanized CTLA-4 monoclonal antigen), nivolumab – (an antibody that blocks the interaction between Pd-1 and the corresponding Pd-L1 ligand), pemribrolimusab (monoclonal IgG4 antibody, which blocks the interaction of PD-1 with its PD-L1 and PD-L2 ligands. Recently, studies have been conducted on the safety and activity of pemribrolimusab in patients with gastric cancer. (40%) patients were PD-L1 positive. 41% of patients have a tumor reduction.

Key words: gastric cancer, morbidity, endoscopy, ultrasound examination, spiral computed tomography, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy.

Рецензент – проф. Шелешко П. В.

Стаття надійшла 23.01.2018 року