

The specific pathomorphological changes in multiple sclerosis are caused by activation of immunological reactions, including macrophages, B-lymphocytes with production of antibodies, which leads to the myelin sheath damage. Immunopathological reaction in MS leads not only to the destruction of myelin, but also to the development of vascular inflammatory and proliferative processes of the derivatives of mesenchyme and glia with subsequent formation of the multiple sclerosis plaques.

Macroscopically, no specific changes are revealed during the external examination of the brain and spinal cord in multiple sclerosis, though, sometimes, the edema and thickening of pia mater is noted. The mass of the brain can be reduced. Convolutions of brain are narrowed; sulci between them are broad and deep, indicating about growing atrophic processes. Ependyma is usually smooth, shiny, in some cases is tuberous, due to the subependymal gliosis.

Histologically, three types of the plaques are distinguished depending on the stage of morphogenesis: the acute plaques (active foci of demyelination), chronic (inactive foci) and chronic foci with signs of activation.

Edema, inflammation, re- and demyelination, gliosis, damage to axons is observed in the development of multiple sclerosis. Demyelination and death of axons lead to atrophy of the brain and spinal cord. Morphologically, the nature and progress of the pathological process, developed in multiple sclerosis, is heterogeneous. It is known that autoimmune responses in MS, manifested by the foci of demyelination, are involved in the pathogenesis of other diseases of the nervous system (inflammatory, vascular, etc.). In addition, the cause of the myelin disintegration can be a chronic hypoxia and metabolic disorders. They are crucial in the differentiated diagnosis of the disease. Multifactorial nature of multiple sclerosis to a certain extent reflects heterogeneity of the demyelinating process.

Key words: multiple sclerosis, pathogenesis, morphology.

*Рецензент – проф. Старченко І. І.
Стаття надійшла 22.01.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-70-75

УДК 575.174.015.3:618.19-006.6-02

Чорнобай А. В.*, *Чорнобай М. А.*

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ РАКА ШЛУНКА

*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.

Вступ. Рак шлунка (РШ) залишається одним з найпоширеніших онкологічних захворювань і займає четверте місце по частоті в структурі онкозахворюваності, а як причина смерті онкологічних хворих, знаходиться на другому місці і на його частку припадає понад 10% смертей. Щорічно в світі реєструється більше 750 тисяч випадків захворювання і близько 620 000 випадків смерті від РШ. Україна за рівнем захворюваності займає 8-9 місце в десятці країн з найбільш високою захворюваністю РШ – 24, 7 (чоловіки 42, 1, жінки – 16, 2), щорічно вперше діагностується близько 14 000 хворих, переважно в III-VI стадіях, тому однорічна летальність досягає 63% [1].

В США з числа хворих з локальною формою раку шлунка, виявленої при первинній діагностиці, у 45% протягом 5 років розвиваються метастази. Регіонарна форма у 85% пацієнтів прогресує і переходить в метастатичну фазу хвороби. У Великобританії серед пацієнтів з резектабельною пухлиною, які отримали доопераційну хіміотерапію, 5-річна виживаність становить 36%. Однак при поширених або метастатичних формах порога 5-річної виживаності досягають тільки 5-20% хворих. З числа щорічно діагностованих хворих в 85% випадків відразу або протягом 2-3 років хвороба переходить в метастатичний етап. При цьому необхідно зазначити, що медіана виживаності хворих на метастатичний рак шлунка, яких лікували симптоматично, обчислюється терміном на 3-4 місяці [2].

Хірургічне лікування є основним методом при раку шлунка. В даний час у світовій практиці накопичений величезний клінічний матеріал щодо застосування різних варіантів втручання при злоякісних пухлинах шлунка: розширені і супер розширені операції, а також розширені і супер розширені лімфодиссекції (ЛД) (D2, D3, D4) [2,3]. Аналіз результатів показав, що виконання подібних операцій дозволило поліпшити віддалені результати лікування практично при всіх стадіях захворювання [3]. З іншого боку, виникають сумніви в доцільності подальшого нарощування хірургічної агресивності при вирішенні цієї проблеми [4]. Хірургічний метод лікування практично досяг межі своїх можливостей, що відбивається на стабілізації показників виживання прооперованих пацієнтів протягом останнього десятиліття [3,4].

Агресивний перебіг раку шлунка, рання дисемінація вимагають розробки додаткових системних методів лікування, в першу чергу – ад'ювантної хіміотерапії (АХТ). На момент встановлення діагнозу, близько 46% хворих, вже мають III стадію захворювання, тобто відносяться до категорії пацієнтів підлягають в тому числі і медикаментозній терапії. Ад'ювантна хіміотерапія націлена на мікрометастази РШ, що залишилися після хірургічного видалення первинної пухлини. На даний момент не існує стандартів АХТ при РШ, так як результати міжнародних досліджень суперечливі [5,6]. Так, в Японії в ад'ювантному режимі позитивно зарекомендували себе похідні фторпіримідинів препарат S1, UFT [7]. Але ці результати виявилися неможливим екстраполювати на європейські країни і Америку. У ряді європейських і американських досліджень АХТ при РШ не привела до поліпшення виживаності, як безрецидивної [8], так і загальної [8,9,10,11,12,13]. Також немає

єдиної думки стосовно схем хіміотерапії. Існує безліч схем, в основі яких препарати різних механізмів дії (фторпіримідини, препарати платини, препарати таксанового ряду і т. д.), і поки жодна з них не визнана стандартною [13,14]. У той же час в практиці клінічних установ онкологічного профілю АХТ застосовується широко. Необхідність пошуку ефективних схем додаткового лікарського лікування диктується незадовільними результатами стандартного хірургічного лікування, при якому прогресування після хірургічного лікування настає у половини хворих навіть при 2 стадії [15]. Важка супутня патологія у хворих РШ часто змушує знижувати дози препаратів в комбінаціях, використовувати менш токсичні одно-двокомпонентні схеми. Найбільш часто використовуються малотоксичні, схеми АХТ: монохіміотерапія 5-фторурацилом і його поєднання з неплатиновими препаратами – ELF, FL. У той же час, в цілому ряді японських досліджень перевага поєднання хірургічного лікування з хіміотерапією в порівнянні з тільки хірургічним було продемонстровано при використанні єдиного препарату в ад'юванті [16]. Однак все-таки більшість учених сходяться на думці, що найбільш перспективні багатокомпонентні схеми з препаратами платини. Так, в азійському дослідженні CLASSIC було продемонстровано значуще збільшення безрецидивної виживаності на схемі CAPOX (капецитабин + оксаліплатин) в порівнянні з тільки хірургічним лікуванням 74% проти 59% (зниження відносного ризику прогресування на 44%, відношення ризиків 0,56, $P < 0,0001$) [3]. Ад'ювантна хіміотерапія знижувала ризик смерті на 18,0% і покращувала загальну виживаність на 6,0% [6]. Після 2006 року опубліковано ще 6 метааналізів, присвячених даному питанню. АХТ сприяла хоч і невеликому, але статистично значущому поліпшенню виживаності у пацієнтів з резектабельним РШ. Загальна виживаність при проведенні АХТ становить у пацієнтів західної популяції 13,0% -56,0% і 70,0% – 84,0% – у хворих східної популяції [1]. Використання оральних фторпіримідинів після радикальної операції з приводу резектабельного РШ покращує виживаність пацієнтів східній популяції [3,17]. Ефективність АХТ не залежить від глибини інвазії пухлини в стінку шлунка [18]. АХТ ефективніше при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах [18]. Використання АХТ статистично значимо зменшує кількість рецидивів [19]. На даний момент опубліковано велику кількість досліджень, присвячених вивченню АХТ при РШ. Важливо, що результати досліджень з США і країн Європи суттєво відрізняються від результатів, отриманих вченими з Японії і Кореї. З 25 досліджень 7 проведені в Японії і Кореї, решта 18 – в США і країнах Європи. Статистично значуще поліпшення виживаності у пацієнтів з АХТ відзначено в 57,1% дослідженнях зі «східного» регіону і тільки в 22,2% робіт з країн «західного» регіону. Незважаючи на те, що питання необхідності АХТ після радикальної операції з D2 ЛД у пацієнтів «західної» популяції з РШ залишається відкритим, більшість протоколів при РШ включає обов'язкове використання АХТ [3].

Використання неoad'ювантною терапії (НеоАХТ) ще більш дискусійне чим АХТ. Проведення передопераційної системної терапії дозволяє терапевтичним агентам найбільш точно досягати пухлини і,

природно, більш ефективно реалізувати свою дію. Все це дозволяє, по-перше, зменшити масу пухлини, що при певних обставинах може дозволити виконати оперативне втручання в меншому обсязі. Каннінгем з співавторами (MAGIC Trial) [20] провели рандомізоване дослідження впливу ECF-режиму хіміотерапії для пацієнтів зі стадією пухлинного процесу \geq IIA [11]. У дослідження включено 503 клінічних випадки, з яких 74% мали локалізоване ураження (аденокарциноми) будь-якого з відділів шлунка; в 11% випадків відмічена кардіоезофагальна карцинома з аденогенним гістологічним варіантом і ще 15% випадків представлені аденокарциномами нижнього грудного і абдомінального відділу стравоходу. Пацієнтам проводилися 3 передопераційних курси системної терапії епірубіцином, цисплатином і фторурацилом. Слідом за неoad'ювантною терапією проводилось оперативне втручання, після чого пацієнтам проводилося ще 3 курси ад'ювантною поліхіміотерапії тими ж препаратами. У групі (НеоАХТ) 5-річна виживаність склала 36%, тоді як в групі тільки хірургічного лікування вона склала 23%. Авторами відзначено значне збільшення термінів появи рецидивів і прогресування. В іншому англійському дослідженні у 502 хворих оцінювали роль периад'ювантною терапії резектабельного раку шлунка (три цикли хіміотерапії за схемою ECF до операції і три цикли після операції) в порівнянні з чисто хірургічною групою. П'ятирічна загальна виживаність склала відповідно 36 і 23% [5]. Таким чином проведення неoad'ювантною поліхіміотерапії хворим місцево з розповсюдженими формами раку шлунка не погіршує безпосередні результати і покращує віддалені результати лікування. Однак незважаючи на достатні успіхи АХТ і НеоАХТ при РШ максимальні завдання медикаментозної терапії поставлені при лікуванні місцево поширеного РШ.

До недавнього часу ефективність ХТ при поширеному та дисемінованому РШ піддавалася сумнівам. Виправданим варіантом лікування вважалася підтримуюча та симптоматична терапія (ПСТ). За даними офіційної російської статистики за 2009 р з 12621 хворих РШ ХТ отримали тільки 0,1% [5,6]. Таким чином, при місцевопоширеному нерезектабельному РШ (МРНРШ), який зустрічається у 8-20% нововиявлених хворих (це від 3 до 7 тисяч чоловік щорічно), спеціальне протипухлинне лікування отримують одиниці. Монохіміотерапія або комбінована ХТ? Виходячи з того що більшість пацієнтів на момент постановки діагнозу РШ мають занедбану стадію хвороби і не можуть бути радикально прооперовані, ХТ в даній ситуації може бути спрямована на зниження тяжкості симптомів і поліпшення виживаності. Протягом багатьох років найбільш широко використовуваним протипухлинним препаратом в лікуванні РШ був 5-фторурацил (5-ФУ), з частотою відповіді пухлини 10-20% [10]. У 2006 р. Wagner et al. опублікували метааналіз, в якому були узагальнені дані 3 рандомізованих досліджень, і показали, що використання ХТ при поширеному РШ приводить до скорочення ризику смерті в порівнянні з ПСТ (відношення ризиків (ВР) 0,39; 95%, збільшення медіани загальної виживання з 4,3 міс. до 11 міс. [20]. За даними іншого систематичного огляду, опублікованого Cochrane в 2010 р., при використанні ХТ первинна відповідь пухлини, що представляє собою суму повних, часткових регре-

сій і стабілізації пухлинного росту, склала від 33% до 50% [4]. Час до прогресування склало 6,5-7,8 місяців при ХТ в порівнянні з 2,7-2,0 міс. при ПСТ ($p < 0,0001$) [16]. На підставі результатів цих досліджень сьогодні вважається неетичним відмовляти хворому поширеним (локально і / або системно) неоперабельним РШ в проведенні ХТ. Але ці позитивні за результатами дослідження привели до виникнення нових питань, на які необхідно дати відповідь.

В наступному огляді Cochrane 2012 р. були узагальнені результати 13 проспективних рандомізованих досліджень, що включали 1914 хворих неоперабельним місцево, рецидивним і метастатичним РШ. Порівнювалися режими моно-ХТ 5ФУ і ПХТ двома і трьома препаратами з використанням цисплатину, антрациклінів, 5ФУ. Аналіз показав перевагу комбінованої ХТ в порівнянні з моно-ХТ. Час до прогресування склав 5,6 проти 3,6 міс., медіана загального виживання (ЗВ) – 8,3 міс. проти 6,7 міс. Токсичність в цілому була вище в групі ПХТ, але різниця не була статистично значущою. Токсичні смерті були зареєстровані у 1,5% і 1,1% при ПХТ і моно-ХТ відповідно [4]. Недоліком більшості досліджень в цьому метааналізі було те, вони включали поєднання 5-ФУ і антрациклінів, без препаратів платини. Тому, ймовірно, оптимальні результати не були досягнуті. Таким чином, на сьогоднішній день при різноманітні схем ХТ в моно- або комбінованому режимі не існує єдиного стандарту у виборі лікування. В даний час більшість онкологів при початково задовільному стані хворих схильються до вибору багатокомпонентних схем ХТ, від яких очікується більший протипухлинний ефект.

Важливими завданнями в лікуванні дисемінованого раку шлунка є «конверсія» нерезектабельних метастазів в резектабельні, і «безпрограшне» зменшення пухлини при масивному поширенні. Стандартним підходом для вирішення даних питань є застосування інтенсивної протипухлинної медикаментозної терапії, а саме двокомпонентних режимів хіміотерапії з анти-EGFR / анти-VEGF-антитілами або трикомпонентних режимів цитостатиків [5,6]. Крім того, для режимів FOLFOX, FOLFIRI одним з варіантів практичного вирішення зазначених проблем є застосування трикомпонентних режимів хіміотерапії із заміною тривалих інфузій 5-фторурацилу на капецитабин. Перші результати лікування даною комбінацією опублікувала група вчених Національного інституту раку (Мілан) [13], яка в II фазі дослідження проводила хіміотерапію в режимі COI: іринотекан 180 мг/м² 1-й день; оксалиплатин 85 мг/м² в 2-й день; і капецитабин 2000 мг/м² в день в 2-6-й день кожні 2 тижні [21]. Ефективність і токсичність склали 63% частоти об'єктивного ефекту і 24% діареї, що дозволило авторам рекомендувати розроблений режим для «конверсії» нерезектабельних метастазів. Інша італійська група (GONO) опублікувала результати I і II фаз дослідження потрійної комбінації. У I фазі застосовували фіксовані дози оксалиплатину і іринотекану (85 мг/м² в 1-й день і 165 мг/м² в 1-й день відповідно) з підвищенням дози капецитабіну, що застосовується з 1-го по 7-й день кожні 2 тижні [19].

В останні роки зріс інтерес до нових цитостатиків: таксанів, іринотекану, препарату платини III покоління оксалиплатину, пероральним фторпіримі-

динами (капецитабин, UFT, S-1). Ранні дослідження показали, що первинна ефективність цих препаратів в монорежимах і комбінаціях не поступається попереднім схемами лікування, а медіана ЗВ на деяких з них перевищує умовну границю в 9 місяців. Розроблений оральний препарат S1 (Японія), що включає 3 компоненти: Тегафур (tegafur), попередник фторурацилу, -хлоро-2,4-дигідропіримідину (5-chloro-2,4-dihydropyrimidine – CDHP), антагоніст ферменту DPD, що приводить до розпаду фторурацилу і оксонат калію (Potassium oxonate), який блокує фосфорилування фторурацилу в шлунково-кишковому тракті, тим самим, знижуючи токсичну дію фторурацилу на органи цієї системи. У випробуваннях II фази препарату S1 у хворих з далеко зайшли РШ відзначена частота відповідей 44-54% [22]. У Японії цей препарат застосовується як препарат 1 лінії для лікування далеко зайшов РШ. Рандомізоване дослідження, яке отримало назву SPIRITS (S-1 Plus cisplatin versus S-1 In RCT In the treatment for Stomach cancer), проведено за участю 38 клінік Японії. В нього були включені 305 хворих 28-74 років (медіана віку 62 роки) з гістологічно підтвердженою нерезектабельною або рецидивною аденокарциномою шлунка. Майже ¼ популяції дослідження становили чоловіки. Випробування I / II фаз поєднання S1 з цисплатином дозволили домогтися частоти відповідей 76% і медіани загального виживання 383 дня при прийнятній токсичності [22].

Доцетаксел і паклітаксел в монотерапії I, II лінії показали безпосередню ефективність 11-24% [23,24,25]. Подальші дослідження були спрямовані на вивчення приєднання таксанів до стандартної схеми. PF. Паклітаксел вмістні схеми показали об'єктивну відповідь 22-51%, з медіаною виживаності 6-14 міс. [24,25]. Van Cutsem в дослідженні V-325 де брало участь 445 хворих поширеним РШ (96% мали віддалені метастази), порівнювали схеми DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-ФУ) зі стандартною PF. Комбінація DCF продемонструвала перевагу над PF, час до прогресування склав 5,2 і 3,7 місяця ($p < 0,001$), ризик рецидиву через рік знизився на 32%. Медіана ЗВ в групі DCF склала 10,2 міс. в порівнянні з 8,5 міс. в групі з PF ($p < 0,001$). Експериментальний режим також призвів до збільшення 2-річної ЗВ з 9% до 18% ($p = 0,02$). Ціною цього була більш висока частота нейтропенії (82% проти 57%) на схемі DCF, що, однак, не привело до підвищення числа смертей від токсичності. Середній вік пацієнтів, включених в це дослідження, склав 55 років, що значно нижче середнього віку хворих РШ. У зв'язку з цим залишається відкритим питання щодо переносимості схеми DCF у осіб похилого віку [17,26]. Ще в одному рандомізованому дослідженні, де брало участь 106 пацієнтів, були проаналізовані схеми з щотижневим призначенням доцетаксела (wTCF, доцетаксел 30 мг/м² в/в в 1 і 8 дні, кожні 3 тижні). Частота об'єктивної відповіді в групі з wTCF досягла 49%, в порівнянні з DCF в дослідженні V-325 (37%), важка токсичність виявилася помітно нижче (фебрильна нейтропенія 4% проти 29%; 3 або 4 ступеня діареї 10% проти 19% [26]. Roth et al. опублікували результати рандомізованого дослідження, в якому порівнювався стандартний режим ECF з комбінацією TC (доцетаксел, цисплатин) і TCF (плюс інфузія 5-FU). Об'єктивна відповідь, отримана на TCF (37%) був вищим, ніж з TC (18%) або ECF (25%),

а медіана ЗВ була порівнянна в групах (8,2-11,0 міс.) [23,26]. У 2005 році Dank et al. [23] повідомили про результати III фази рандомізованого дослідження, де порівняли іринотекан-вмістний режим ILF (іринотекан, лейковорін, 5-ФУ) зі стандартною схемою PF. Об'єктивний відповідь був вище в групі ILF (31,8% проти 25,8%). Відмінності в часі до прогресування (5,8 проти 4,2 міс.) і ЗВ (9,0 порівняно з 8,7 міс.) були статистично значущими. Важливим аспектом даного аналізу з'явився низький рівень важкої токсичності на схемі ILF, за винятком діареї (у 0,93% хворих). Таким чином, іринотекан-вмістний режим, що має еквівалентну ефективність з цисплатин-вмістними режимами і сприятливий профіль токсичності, може бути використаний в якості альтернативи при протипоказанні до цисплатину і/або антрациклінів. Завершено ряд клінічних досліджень II і III фази з застосуванням таксанів, оксалиплатина, пероральних фторпіримідинів, іринотекану: DCF доцетаксел 75 мг/м² внутрішньовенно (1 день); цисплатин 75 мг/м² внутрішньовенно (1-й день); 5-ФУ в добовій дозі 750 мг/м², внутрішньовенно, інфузія (1-5-у добу); цикл проводиться кожні 3 тижні. IFL – іринотекан 80 мг/м² внутрішньовенно (1 день); лейковорін 500 мг/м² внутрішньовенно (2 день); 5-ФУ 2000 мг/м² (22 годинна інфузія); щотижня 6 тижнів; цикл повторюється кожні 8 тижнів. EOX – епірубіцин 50 мг/м² внутрішньовенно (1 день); оксалиплатин 130 мг/м² внутрішньовенно (1 день); капецитабін 625 мг/м² двічі на добу постійно; цикл повторюється кожні 3 тижні. Нові схеми ПХТ дозволяють дещо поліпшити результати лікування, зменшити його токсичність і зробити проведення терапії зручнішим. Результати досліджень II фази, що включають паклітаксел і доцетаксел в двох і трьох компонентних схемах з препаратами платини і 5-ФУ як в першій, так і в другій лініях хіміотерапії, показали обнадійливі результати: загальне виживання склало 6-14 місяців для паклітакселу і 5,8 – 11 місяців для доцетакселу [7,10,13,18,27].

В окрему когорту виділений рак шлунка з гіперекспресією HER2, EGFR, FGFR2 (рецептори епідермального і фібробластний факторів росту). У ряді досліджень було відзначено, що в 7-34% пухлин шлунка виявляється ампліфікація або гіперекспресія гена HER2 (ErbB2), який бере участь в процесах проліферації, апоптозу, адгезії, міграції та диференціювання пухлинних клітин і визначає агресивність процесу та поганий прогноз. На відміну від раку молочної залози, при якому в одному з молекулярних підтипів присутня висока експресія HER2, режими хіміотерапії разом з моноклональними антитілами – трастузумабом дозволяють добитися ефекту 81%. При HER2-

позитивному раку шлунка ефект цього препарату менше. Загальний ефект від хіміотерапії підвищується на 12% при додаванні трастузумаба, а медіана виживання збільшується до 13,8 місяця (в контрольній групі – 11,3 місяця) [27]. Об'єктивне поліпшення зареєстровано у другій лінії лікування HER2-позитивного раку шлунка лапатиніб з паклітакселом або з капецитабіном і оксалиплатином склало всього два місяці. Розпочато дослідження при HER2-позитивному раку шлунка ефективність пертузумаба при розвитку резистентності до трастузумабу при HER2-позитивному раку [27,28]. Пертузумаб пов'язує EGFR, HER3, HER4, пригнічуючи обхідні шляхи проліферативних сигналів. Перспективні результати фази III вивчення препарату трастузумаб – емтанзін (іммунокон'югат). Його відрізняє найкраща доставка в пухлинні клітини. При другій лінії терапії раку шлунка ефект нового лікарського засобу в режимі монотерапії вище такого при використанні паклітакселу або доцетакселу [27]. З антиангіогенних препаратів при метастатичному раку шлунка в другій лінії терапії продемонстрований ефект рамуцірумаба. Препарат в комбінації з паклітакселом знижує ризик смерті на 19% в порівнянні з монотерапією таксанами. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration – FDA) дозволило застосування рамуцірумаба при дисемінованому раку шлунка [27]. З мультитаргетних тірозинкіназних інгібіторів сорафеніб, застосовуваний в першій лінії, збільшує загальну виживаність до 14,7 місяця. Час до прогресування – до 10 місяців. Застосування сунітінібу в другій лінії терапії збільшує загальну медіану виживання до 12,7 місяця [27,28,29].

Висновок. На сьогоднішній день, незважаючи на очевидні успіхи в розвитку медикаментозної терапії і ефективність нових протипухлинних препаратів, не вдається значно збільшити тривалість життя хворих неоперабельним раком шлунка, медіана виживаності залишається в межах 8-12 місяців. Застосування нових хіміопрепаратів, кілька збільшуючи ефективність лікування, знижує його токсичність, дозволяє максимально звільнити пацієнтів від психологічного навантаження, пов'язаної з тривалим стаціонарним лікуванням, і сприяє поліпшенню якості життя хворих. Надії на кращі результати фахівці пов'язують з ідентифікацією нових мішеней для таргетної терапії, створенням мультитаргетних лікарських засобів. Однак висока вартість сучасних хіміопрепаратів суттєво обмежує можливість їх широкого застосування в клінічній практиці.

Література

1. Jemal A, Siegel R. Cancer statistics. *J. Clin. Oncol.* 2017;57:43-8.
2. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer (2011 edition). *Gastric Cancer Diagnosis and Treatment Expert Panel of the Chinese Ministry of Health Transl. Gastrointest. Cancer.* 2012;1:103-14.
3. Strong VE, Song KY, Park CH. Comparison of gastric cancer survival following R0 resection in the United States and Korea using an internationally validated nomogram. *Ann Surg.* 2010;251:640-6.
4. Diaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;9:25.
5. Bazyn YS. Lekarstvennaia terapiya raka zheludka y raka tolstoy kyshky [dysertatsiya]. Moskva: 2009. 347 s. [in Russian].
6. Volkov NM. Lekarstvennaia terapiya meta statycheskoho raka zheludka. *Praktycheskaia onkologiya.* 2009;1:41-8. [in Russian].
7. Ohtsu A, Shimada Y, Shiraio K. Randomized phase III of Fluorouracil alone versus Fluorouracil plus Cisplatin versus Uracil and Tegafur plus Mitomycin in patients with unresectable advanced gastric cancer: the Japan clinical oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2003;21:54-9.
8. Woll E, Devries A, Eisterer W. Chemotherapy in Gastric Cancer. *Anticancer Research.* 2008;28:1217-8.

9. Ford H, Marshall A, Wadsley J. Cougar-02: a randomized phase III study of docetaxel versus active symptom control in advanced esophagogastric adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2013;31:52-8.
10. Kang JH, Lee SI, Lim DH. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: a Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:1513-8.
11. Narymanov MN. Optymyzatsiya lekarstvennoho lecheniya dyssemynirovanoho raka zheludka v zavysymosti ot faktorov prohnoza [dysstertatsiya]. Moskva: 2015. 305 s. [in Russian].
12. Bickenbach K. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West K. Bickenbach, V. Strong *J Gastric Cancer.* 2012;12:55-62.
13. Lee JH, Kim JG, Jung HK. Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer in Korea: An Evidence-Based Approach. *J Gastric Cancer.* 2014;14:87-104.
14. Jung JY, Kwon JH, Kim JH. Phase II study of the paclitaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (TPFL) regimen in the treatment of advanced or metastatic gastric cancer. *Oncol. Rep.* 2009;21:523-9.
15. Schønemann KR, Jensen HA, Yilmaz M. Phase II study of short-time oxaliplatin, capecitabine and epirubicin (EXE) as first-line therapy in patients with non-resectable gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2008;99:858-61.
16. Cunningham D, Starling N, Rao S. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008;358:36-46.
17. Ferry D, Dutton S, Mansoor W. Phase III multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib). *Ann. Oncol.* 2012;23:20-31.
18. Lee JL, Kang YK. Capecitabine in the treatment of advanced gastric cancer. *Future Oncol.* 2008;4:179-98.
19. Enzinger P, Burtness B, Hollis D. CALGB 80403/ECOG 1206: a randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:4006.
20. Fujimoto-Ouchi K, Mori K. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007;59:795-805.
21. Kang YK, Kang WK, Shin DB. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomized phase III noninferiority trial. *Ann. Oncol.* 2009;20:666-73.
22. Uedo N, Narahara H, Ishihara R. Phase II Study of a Combination of Irinotecan and S-1 in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Oncology.* 2008;1-2:65-71.
23. Lim JY, Cho JY, Paik YH. Salvage Chemotherapy with Docetaxel and Epirubicin for Advanced/Metastatic Gastric Cancer. *Oncology.* 2008;2:2-8.
24. Kunisaki C, Imada T, Yamada R. Phase II study of docetaxel plus cisplatin as a second-line combined therapy in patients with advanced gastric carcinoma. *Anticancer Res.* 2005;4:2973-7.
25. Kim JG, Sohn SK, Kim DH. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology.* 2005;68:190-5.
26. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:1547-53.
27. Ferry D, Dutton S, Mansoor W. Phase III multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gefitinib versus placebo in esophageal cancer progressing after chemotherapy, COG (Cancer Oesophagus Gefitinib). *Ann. Oncol.* 2012;23:20-31.
28. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-97.
29. Hudis CA. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:39-51.

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ РАКА ШЛУНКА

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А.

Резюме. Рак шлунка (РШ) залишається одним з найпоширеніших онкологічних захворювань і займає четверте місце по частоті в структурі онкозахворюваності. Агресивний перебіг раку шлунка, рання дисемінація вимагають розробки додаткових системних методів лікування. Ад'ювантна хіміотерапія знижує ризик смерті на 18,0% і покращує загальну виживаність на 6,0%. Ефективність АХТ не залежить від глибини інвазії пухлини в стінку шлунка. АХТ ефективніше при наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Використання АХТ статистично значимо зменшує кількість рецидивів. Проведення неоад'ювантної (НеоАХТ) поліхіміотерапії хворим з місцево розповсюдженими формами раку шлунка покращує віддалені результати лікування в порівнянні з хірургічною групою. П'ятирічна загальна виживаність підвищилась на 13% і склала відповідно 36%. Використання ХТ при поширеному РШ приводить до скорочення ризику смерті в порівнянні з симптоматичною терапією (відношення ризиків (ВР) 0,39; 95%, збільшення медіани загального виживання з 4,3 міс. до 11 міс. Перспективне використання цитостатиків: таксанів, іринотекану, препарату платини III покоління оксаліплатину, пероральним фторпіримідинами (капецитабин, UFT, S-1). При застосуванні режимів FOLFOX, FOLFIRI об'єктивна відповідь склала 31,8%, час до прогресування 5,8 міс. і загальне виживання 9,0 міс. Доцетаксел і паклітаксел в монотерапії I, II лінії показали безпосередню ефективність 11-24%. В поліхіміотерапії паклітаксел вмістні схеми показали об'єктивну відповідь 22-51%, з медіаною виживаності 6-14 міс. При HER2-позитивному раку шлунка ефект від хіміотерапії підвищується на 12% при додаванні трастузумаба, а медіана виживання збільшується до 13,8 міс.

Ключові слова: рак шлунка, медикаментозна терапія, хіміотерапія.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А.

Резюме. Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных онкологических заболеваний и занимает четвертое место по частоте в структуре онкозаболеваемости. Агрессивное течение рака желудка, ранняя диссеминация требуют разработки дополнительных системных методов лечения. Адьювантная химиотерапия (АХТ) снижает риск смерти на 18,0% и улучшает общую выживаемость на 6,0%. Эффективность АХТ не зависит от глубины инвазии опухоли в стенку желудка. АТ эффективнее при наличии метастазов в регионарных лимфатических узлах. Использование АХТ статистически значимо уменьшает количество рецидивов. Проведение неоадьювантной (НеоАХТ) полихимиотерапии больным с местно распространенными формами рака желудка улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с чисто хирургической группой. Пятилетняя общая выживаемость повысилась на 13% и составила соответственно 36%. Использование

ХТ при распространенном РЖ приводит к сокращению риска смерти по сравнению с симптоматической терапией (отношение рисков (ОР) 0,39; 95%, увеличение медианы общей выживаемости с 4,3 мес. до 11 мес. Перспективно использование цитостатиков: таксанов, иринотекана, препарата платины III поколения оксалиплатина, пероральным фторпиримидинами (капецитабин, UFT, S-1). При применении режимов FOLFOX, FOLFIRI объективный ответ составил 31,8%, время до прогрессирования 5,8 мес. и общая выживаемость 9,0 мес. Доцетаксел и паклитаксел в монотерапии I, II линии показали непосредственную эффективность 11-24%. В полихимиотерапии схемы с паклитаксолом показали объективный ответ 22-51%, с медианой выживаемости 6-14 мес. При HER2-положительном раке желудка эффект от химиотерапии повышается на 12% при добавлении трастузумаба, а медиана выживаемости увеличивается до 13,8 мес.

Ключевые слова: рак желудка, медикаментозная терапия, химиотерапия.

THERAPEUTIC TREATMENT OF STOMACH CANCER

Chornobay A. V., Chornobay M. A.

Abstract. Stomach cancer remains one of the most common oncological diseases and occupies the fourth place in frequency in the structure of cancer. The aggressive course of gastric cancer, early dissemination requires the development of additional systemic treatments. Adjuvant chemotherapy reduces the risk of death by 18.0% and improves overall survival by 6.0%. The efficacy of Adjuvant chemotherapy does not depend on the depth of tumor invasion into the stomach wall. Adjuvant chemotherapy is more effective in the presence of metastases in regional lymph nodes. The use of Adjuvant chemotherapy significantly reduces the number of relapses. Conducting neoadjuvant polychemotherapy in patients with locally common forms of gastric cancer improves long-term treatment outcomes than purely surgical group. The five-year overall survival rate increased by 13% and was 36%, respectively. The use of HT in a common Stomach cancer leads to a reduction in the risk of death compared with symptomatic therapy (risk ratio) 0.39, 95%, an increase in the median of overall survival from 4.3 months to 11 months. Perspective use of cytostatics: taxanes, irinotecan. The drug received the FOLFOX regimen for 31.8% of the time, until progression was 5.8 months, and overall survival was 9.0 months. Docetaxel was used to treat fetal oxaliphapen, a third generation platinum oxaliplatin, or oral fluoropyrimidine (capecitabine, UFT, S-1) and paclitaxel in monotherapy I and II lines would be shown direct efficacy of 11-24%. In polychemotherapy, paclitaxel content patterns showed an objective response of 22-51%, with a median survival of 6-14 months. In HER2-positive gastric cancer, the effect of chemotherapy increased by 12% with the addition of trastuzumab and the median survival increases to 13.8 months.

Key words: gastric cancer, medication therapy, chemotherapy.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 25.01.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-75-80

УДК 615.015.2:[616.24+616.3+616.53/.56]-002.17-008.9

¹Яковлева О. А., ¹Гойна-Кардасевич О. Ю., ¹Жамба А. О., ¹Дорошкевич И. А., ²Лушников Д. С.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ (VX-659-ТЕЗАКАФТОР-ИВАКАФТОРОМ)

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (г. Винница)

²Военно-медицинский клинический центр Центрального региона (г. Винница)

dr_yakovleva@meta.ua

Муковисцидоз (МВ), как аутосомно-рецессивное многосистемное заболевание, до настоящего времени остается патологией с тяжелым прогнозом, им страдают до 80000 пациентов в мире, и они рано умирают от прогрессирующего поражения легких [1,2]. Его лечение, в условиях многочисленных до 2000 генетических вариантов мутаций, оставалось практически ограниченным симптоматическими мерами воздействия. Основной генетический дефект приводит к уменьшению количества и дефектным функциям эпителиального анионного канала – трансмембранного регулятора проводимости (CFTR) – белка на поверхности клеток, отвечающего за перенос хлоридов. Его нарушения ассоциируются с дефектами легочной, пищеварительной и репродуктивной систем [3]. Достижения последних лет способствовали возможностям коррекции полиморфизма генов этого белка, это впервые оказалось возможным этиологическим лечением больных с диагнозом МВ [4,5].

Первая классификация мутаций этого белка была сформулирована ещё в 1993 году Welsh и Smith, однако ее уточнения и дополнения остаются предметом дискуссии. Предложено 6 классов нарушений структуры белка, они могут сочетаться в 26 вариантах [6].

Наибольшее значение имеют дефекты III-IV классов, на апикальной поверхности секреторного эпителия бронхов. Естественно, что коррекция отдельных точечных мутаций генов этого белка (монотерапия) будет сопровождаться ограниченными результатами клинических наблюдений, поэтому чаще стали применяться принципы комбинированной терапии [7].

Целью данного обзора было освещение предпосылок и наиболее успешных последних результатов исследования, на основе фармакогенетики, завершённого осенью 2018 года группой авторов (VX16-659-101 Study Group) [7].

С учетом различных генетических дефектов, наиболее оптимальным следует признать комбинированную терапию несколькими препаратами, с