

ОНКОЛОГІЯ

УДК 616.33-006.6-089-085.277.3

*С.И. Киркилевский¹, В.Г. Дубинина², О.В. Лукьянчук^{2,3}, А.Г. Лурич³,
А.А. Машуков^{1,2,3}, А.А. Биленко², А.Н. Згура³, Д.Н. Осадчий², С.В. Мерлич³,
Д.В. Рациборский³, В.Е. Максимовский², И.В. Шилин³*

¹*Национальный институт рака, г. Киев*

²*Одесский национальный медицинский университет*

³*КУ «Одесский областной онкологический диспансер»*

ФАКТОРЫ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ПРОГРАММ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Выполнен анализ молекулярных и морфологических факторов, повлиявших на выживаемость больных раком желудка (n=221). Проанализирована выживаемость данной группы больных на основе изучения молекулярных маркеров VEGFR, p53, Her2, Ki-67. Обозначена роль в выживаемости больных таких морфологических факторов, как степень дифференцировки первичной опухоли желудка, наличие микроскопической инвазии в опухолевые периневрои и микроциркуляторное русло, степень прорастания толщи стенки желудка, количество регионарных лимфатических узлов, в которых найдены метастазы, площадь опухоли, измеренной морфологом после удаления препарата, и некоторых других. В качестве арбитра выступают как кривые выживаемости, рассчитанной по методике Дэвида Роксби Кокса, простое время жизни, измеренное в месяцах, а также площади под кривыми выживаемости.

Ключевые слова: *рак желудка, лимфодиссекции, мультиорганые резекции, иммуногистохимия, генетическая классификация.*

Введение

Изучение выживаемости онкологических больных является главной задачей клинического и экспериментального онколога. Множество факторов влияет на количественный и качественный анализ продолжительности жизни пролеченных пациентов. На сегодняшний момент не известно ни одного инструмента или прибора, который мог бы измерить длительность предстоящей жизни конкретного человека. Однако, опираясь на математический анализ сразу многих факторов, можно прогнозировать ожидаемую продолжительность жизни больного раком желудка (РЖ). Это зависит от многих факторов, которые являются переменными, то есть они могут меняться в зависимости от данного конкретного больного.

Нашей задачей являлось прослеживание подобных тенденций, когда, зная возраст больного, стадию заболевания, показатели степени агрессивности опухоли, можно составить ори-

ентировочный прогноз длительности предстоящей после операции жизни. При этом не учитывались возможные другие причины смерти больного, не связанные с онкологическим заболеванием (инфаркты, инсульты и др.). Необходимость подобного математического инструментария в рутинной клинической работе назрела давно. Одним из наиболее часто задаваемых родственниками и конкретным больным вопросов является следующий: «сколько времени жизни Вы, доктор, мне можете дать?» Доктор не дает человеку жизнь, это не в его власти; но, учитывая значительный клинический опыт, математический аппарат, доступный нам сегодня, возможности для онлайн вычислений, было бы неразумно хотя бы не попытаться сделать это. Имеющиеся в литературе данные довольно скудны и отражают только выживаемость по стадиям, но не отражают всей широты картины. Ведь только лежащих на поверхности факторов достаточно много.

© С.И. Киркилевский, В.Г. Дубинина, О.В. Лукьянчук и др., 2017

Рак у более молодых людей протекает более агрессивно, и скорость его метаболических процессов, скоротечность клеточного цикла отличаются от торпидных, длящихся подчас годами онкологических процессов у стариков.

Стадия опухолевого процесса является довольно условным понятием, постоянно меняющимся в зависимости от пересмотра к пересмотру TNM классификации. Например, одно время N_1 означало (и это логично) поражённые лимфогенными метастазами парагастральные лимфоузлы, потом N_1 означало поражение от 1 до 6 регионарных лимфатических узлов метастазами, а ныне N_1 – это уже всего 1 или 2 поражённых лимфоузла. Описывая данный факт языком цифр, можно сказать, что $N_1 \neq N_1 \neq N_1$. А статистика выживаемости в зависимости от стадии переходит из одного источника в другой практически неизменной, так как данные изменения классификации РЖ произошли в течение всего 10 лет [1–3].

Степень дифференцировки G и количество митозов (индекс пролиферации Ki-67) однозначно являются факторами, определяющими агрессивность опухолевого роста, но нигде в литературе вы не найдете такого прогноза. Нами не был встречен ни один литературный источник, в котором с указанием конкретных процентов выживаемости было бы указано, что $T_3N_1M_0G_1$ имеют выживаемость 40%, а $T_3N_1M_0G_4$, например, 30%. Более того, исследователи обходят стороной саму мысль стратификации больных по столь узким подгруппам. В век высоких технологий и избытка информации на различные темы в самых разных областях так и не продемонстрированы подобные статистики. В лучшем случае можно найти, что выживаемость при РЖ I стадии в течение пяти последующих лет составит 80–90%, II стадии 60–70%, III 30–40% и менее, а больные в IV стадии, даже оперированные радикально, нечасто пересекут порог 20%-ной выживаемости.

Например, еще 10 лет назад приход иммунобиологической или, лучше сказать, генетической классификации рака молочной железы (РМЖ) оставался прелюбопытной научной новинкой большой онкологии, но не более того. Кому понадобилась эта новая классификация? Большинство практикующих маммологов относились к ней с осторожностью на фоне уже существующих примерно пяти-шести вполне работоспособных классификаций, удовлетворявших самого требователь-

ного практика. Практическая значимость разделения рака грудной железы (РГЖ) на люминальные типы А и В, базальноподобный и Her2/new позитивный раки оставалась понятной в большей степени лишь узкому кругу онкологов-химиотерапевтов. Для хирургов-маммологов, напротив, было понятнее использовать гистологический термин «комедокарцинома», что отражало большую биоагрессивность конкретного рака.

Цель исследования – изучение корреляции выживаемости онкологических больных с экспрессией некоторых онкобелков VEGFR, p53, Her2 и пролиферативного индекса Ki-67.

Материал и методы

Всего в исследование, проведённое на базе абдоминального онкохирургического отделения Одесского областного онкологического диспансера, включен 221 больной, оперированный по поводу РЖ в период 2007–2013 гг. Исследование было ретроспективным, одноцентровым, нерандомизированным, включало только радикально или условно-радикально прооперированных больных. Средний возраст больных – $(60,88 \pm 10,5)$ лет; мужчин было 180, женщин – 41. Всего выполнено 143 гастрэктомии и 78 дистальных субтотальных резекций. Гастрэктомии выполнены по методике Бондаря с формированием терминолатерального петлевого муфтообразного позадиободочного эзофагоеюноанастомоза с межкисечным соустьем по Брауну. Дистальные субтотальные резекции заканчивались в большинстве случаев формированием позадиободочного гастроэнтероанастомоза по способу Бильрот-II в модификации Гофмейстера-Финстерера. Летальность составила 1,2%, операбельность 84%. Результаты анализа выживаемости больных данной группы по стадиям заболевания и виду операции представлены в табл. 1.

Снимок выполненной парааортальной лимфаденэктомии и забрюшинной перитонеоэктомии приведен на рис. 1.

На рис. 2 показан компонент мультиорганный резекции – общий вид резецированной правой доли печени. Резекция выполнена с применением радиочастотной термоабляции с помощью специализированного электрода для резекции печени, изобретённого Наги Хабиб из лондонского Hammersmith Center.

Продолжительность жизни, измеренная в месяцах, в зависимости от стадии заболевания и вида операции (7-й пересмотр классификации TNM) представлена в табл. 2.

Таблиця 1. Влияние объёма лимфодиссекции на продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Вид диссекции	Средняя продолжительность жизни, мес	p
1B	*DП+	20,5±8,4	0,25
	DП	19,6±7,5	
	DI	13,3±10,64	
2	DП+	48,0±7,5	0,00003
	DП	20,5±12,6	
	DI	25,7±12,6	
1B	DП+	28,5±5,9	0,01
	DП	23,6±5,9	
	DI	15,3±5,9	
3B	DП+	–	0,21
	DП	13,0±11,1	
	DI	22,7±11,1	
4	DП+	21,4±6,0	0,59
	DП	17,3±6,0	
	DI	18,3±6,0	

Примечание. * DП+, согласно современной японской литературе по данному вопросу, означает выполнение DП-диссекции с одномоментной парааортальной лимфаденэктомией.

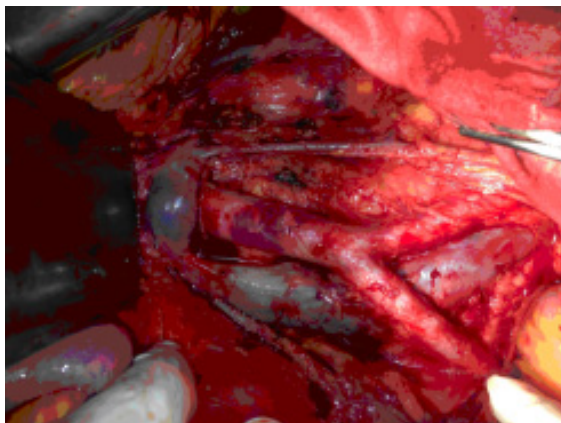


Рис. 1. Парааортальная лимфаденэктомия и забрюшинная перитонеоэктомия

Общая характеристика выполненных больным мультиорганных вмешательств следующая. Внутривенное распространение на пищевод зафиксировано у 31 (14,03%) больного, что потребовало резекции поддиафрагмального и в ряде случаев внутривенного сегментов пищевода. В 3 случаях выполнена операция Осавы–Гарлока с резекцией внутривенного сегмента пищевода (13,58%), в 8 случаях – резекция поддиафрагмального сегмента по Савиных (3,62%), распространение на двенадцатиперстную кишку – у 2 (0,91%) больных, и классифицировалось оно морфологом по наибольшей глубине инвазии. Резекции хвоста поджелудочной железы выполнены у 44 больных (19,91%), из них истинное гистологическое прорастание в поджелудочную железу установлено у 5 больных (2,26%), атипичные



Рис. 2. Резецированная правая доля печени

резекции печени – у 9 (4,07%), анатомические резекции – у 3 больных (1,36%). Спленэктомия выполнена в 153 случаях (69,23%), наиболее часто – по принципиальным соображениям, как компонент лимфодиссекции D1+ и выше. В 5 случаях отмечалось метастатическое поражение капсулы селезенки (2,26%). В 2 случаях выполнена диссекция ворот селезенки как компонент спленосохраняющей операции (0,91%).

Жизнь конкретного онкологического больного – это далеко не только стадия, вид и степень прорастания в соседние структуры. В ближайшую группу определителей прогноза должны быть обязательно включены возраст больного, объем опухоли (читай численность колонии клеток, чего вообще не учитывает TNM), степень генной «подконтрольности» клеточного цикла (выраженность им-

Таблица 2. Продолжительность жизни в зависимости от стадии заболевания и вида операции

Стадия заболевания	Вид операции	Средняя в группе продолжительность жизни, мес	Продолжительность жизни в зависимости от вида лечения, мес
IA	Расширенные/МВР	48	Нет данных
	ДП лимфодиссекции		48
	Стандартные		Нет данных
IB	Расширенные/МВР	23,5	24,7
	ДП лимфодиссекции		21,8
	Стандартные		24
II	Расширенные/МВР	34,1	48
	ДП лимфодиссекции		20,3
	Стандартные		34
IIIA	Расширенные/МВР	26,2	34,5
	ДП лимфодиссекции		28,5
	Стандартные		15,6
IIIB	Расширенные/МВР	27,5	Нет данных
	ДП лимфодиссекции		15
	Стандартные		40
IV	Расширенные/МВР	20,75	22,3
	ДП лимфодиссекции		20,4
	Стандартные		21,1

Примечание. *МВР – мультиорганная (мультивисцеральная) резекция/гастрэктомия, означает, что резецировано/удалено 3 и более органа.

муногистохимической экспрессии онкобелка TP53), факторы выраженности неангиогенеза VEGFR (табл. 3) [4–8]. Потому само по себе наличие мысли и стремления спрогнозировать дальнейшую жизнь не должно восприниматься как средневековое суеверие.

VEGF-D может быть использован как фактор прогноза, и его высокая экспрессия связана с худшими показателями общей выживаемости больных. Таким образом, наряду с третьим иммуногистохимическим маркером p53 (о нём, точнее о его белке TP53, написано вы-

Таблица 3. Границы между экспрессией онкобелков, установленные для формирования равнозначных по численности групп больных

Прочтение маркера	TP53	VEGFR-C	Ki-67	Her2/new
Положительное	11–100%	++	21–100%	+
		+		++
		–		+++
Отрицательное	0–10%	+	0–20%	–
		–		

Особенностью «прочтения» маркера Her2/new при РЖ является определение его как «положительный» даже при экспрессии «+» соответствующего онкобелка – Sheffield Brandon et al. [9].

Terashima et al. [10] установили, что Her2-позитивный РЖ имеет лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с Her2-негативным. J. Y. Kim et al. [11] путём изучения выживаемости по Cox при различной экспрессии маркеров (VEGFR, VEGF, VEGF-D, VEGFR-2, VEGFR-3, TGF- α , TGF- β 1 and TGF- β RII) установили, что

ше), все они могут быть использованы и как факторы течения и прогноза заболевания и как факторы индивидуализации терапии. Сочетание данных видов маркеров имеет потенциал типирования молекулярных (эпигенетических) форм РЖ, подобно тому, как иммуногистохимические маркеры РМЖ помогают эпигенетически типировать РГЖ. А типирование РЖ откроет путь к индивидуализации/персонализации хирургического лечения.

Результаты

Интересные результаты показало сочетание двух и более иммуногистохимических

маркёров на выборке из 221 больного. Поскольку конечной целью было формирование групп с независимой выживаемостью, отобрали группы сочетающихся маркёров, например, Her2/new+ и p53+, так как они имели наилучшие способности к этому. Это было первым шагом к составлению мозаик генетических типов РЖ. Генетические типы РЖ имеют высочайший потенциал создания групп больных с отличающейся выживаемо-

стью, то есть статистически независимых объектов.

Влияние положительной экспрессии двух онкобелков (Her2/new(+) и p53(+)) на выживаемость различающихся по виду произведённой операции (индивидуализованных) хирургических групп с РЖ показано на рис. 3.

Соответствующее графикам, приведенным на рис. 3, процентное значение выживаемости показано в табл. 4. Площадь под кривой

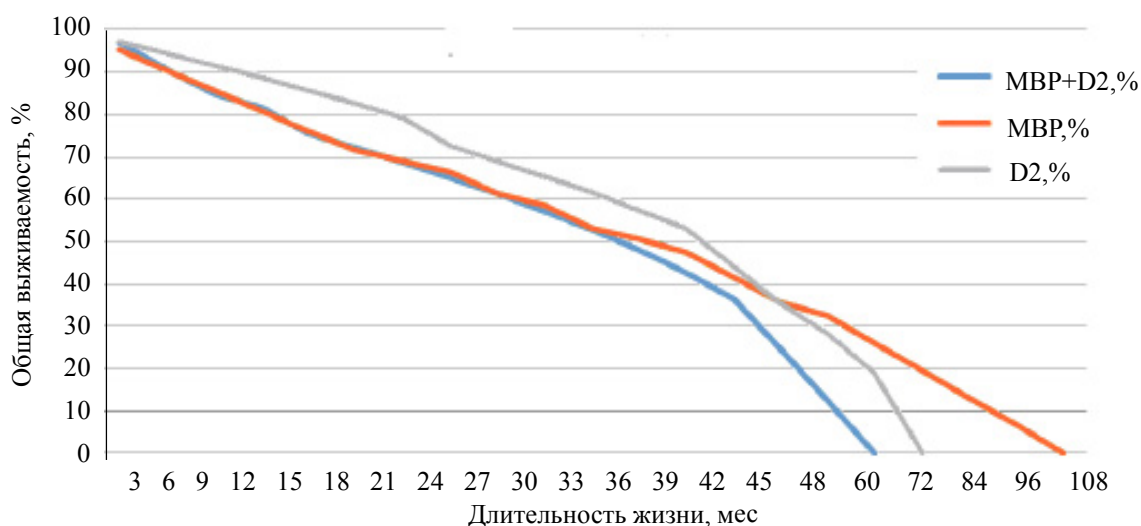


Рис. 3. Влияние положительной экспрессии онкобелков Her2/new(+) и p53(+) на выживаемость различающихся по виду произведённой операции хирургических групп с РЖ

Таблица 4. Длительность жизни при различных операциях

Длительность жизни, мес	MBP+D2, %	MBP, %	D2, %
3	96,97	95,24	97,30
6	90,91	90,48	94,52
9	84,85	85,72	91,65
12	81,71	80,96	88,70
15	75,43	76,20	85,64
18	72,15	71,44	82,47
21	68,71	68,97	79,17
24	65,10	66,42	72,57
27	61,27	61,31	69,12
30	57,18	58,65	65,48
33	52,78	53,32	61,63
36	47,99	50,51	57,52
39	42,65	47,54	53,10
42	36,56	41,61	44,27
45	24,51	35,67	35,45
48	12,58	32,43	28,36
60	0	25,97	18,91
72		19,51	0
84		13,08	
96		6,72	
108		0	
Площадь под кривой выживаемости S, ед.	19760,73	26505,99	24878,1
Кол-во пациентов	8	35	5

выживаемости (S) отражает произведение годы/пациенты (месяцы x численность больных) и является более значимым показателем, чем просто большая длительность жизни. Те результаты, которые являлись показательными для дальнейших исследований в этой области (кривая 2), в табл. 4 выделены.

На рис. 4 показана выживаемость больных РЖ с VEGFR-p53-Her2+Ki-67- и VEGFR-p53+Her2+Ki-67+, $p=0,017195$. Вычисления выполнены с помощью математических мощностей онлайн калькуляторов (сайт <http://statpages.info/>).

Наихудший прогноз выживаемости составил так называемый «тройной негативный» РЖ по аналогии с подобной формой РГЖ. Он характеризовался отсутствием проявлений неоангиогенеза, экспрессии белка TP53, а также отсутствием в анализируемых микропрепаратах реакции на иммуногистохимические красители белка c-erbB2 (рис. 5) [12–18].

Интересной особенностью, выявленной в процессе анализа комбинаций маркёров, ока-

залось сочетание VEGFR-p53-Her2+Ki-67+. Все его составляющие являлись высокодифференцированными формами, без прорастания в соседние структуры, экзофитного характера роста, без признаков агрессивного роста, то есть принятые как локальные формы, перспективные в плане отдалённой выживаемости даже в локорегионарной стадии. Но общая выживаемость в этой группе будет низкой (рис. 6). Это гистологически «хорошие» раки с «плохой» ИГХ и, соответственно, прогнозом.

Кумулятивная оценка влияния критериев G, V, R, Nev на выживаемость больных, независимо от стадии и метода диссекции, приведена в табл. 5.

График влияния комбинированных и мультиорганных резекций на выживаемость больных с сочетанием маркёров VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ приведён на рис. 6. Группа названа «группой 100-го месяца».

Определена группа, где выполнение мультиорганных резекций повлияло на выживаемость

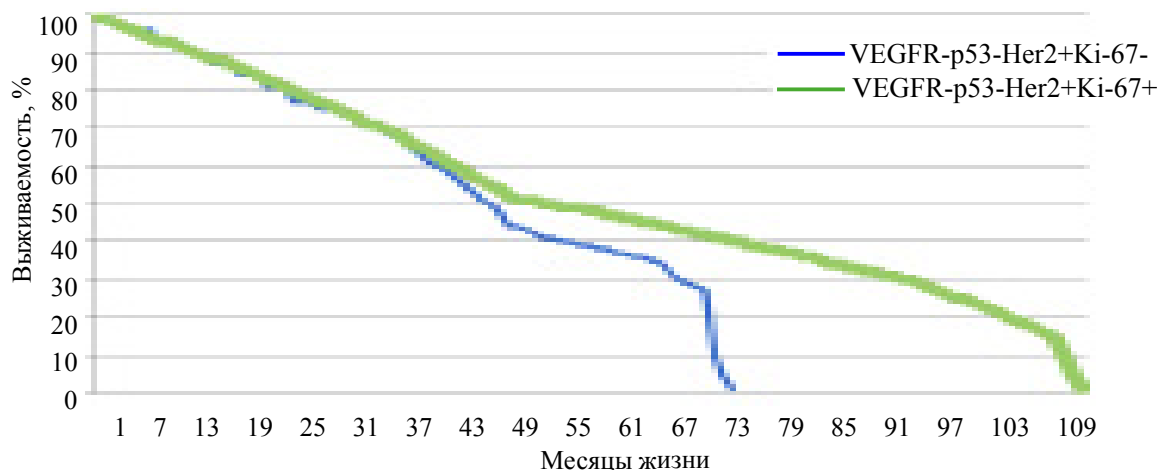


Рис. 4. Выживаемость больных раком желудка в зависимости от вида экспрессии маркёра

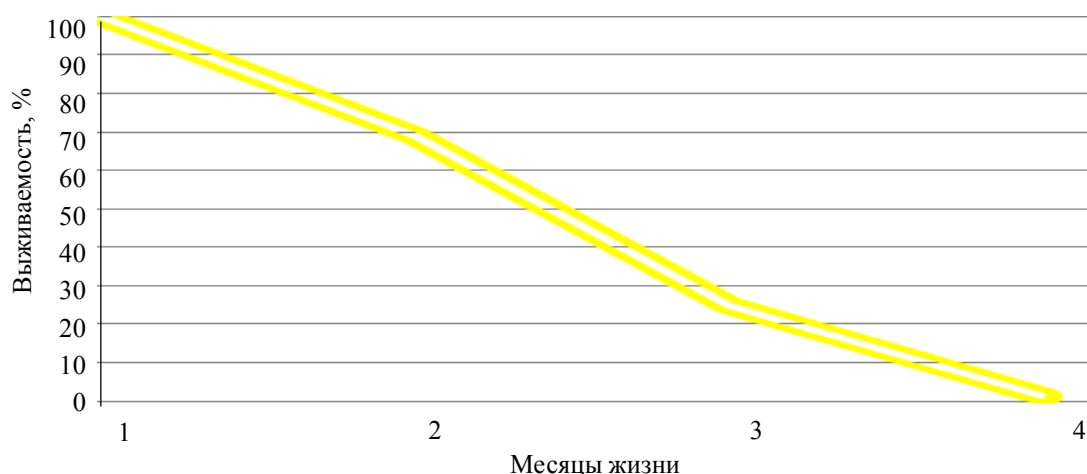


Рис. 5. Выживаемость так называемого тройного негативного рака желудка VEGFR-p53-Her2

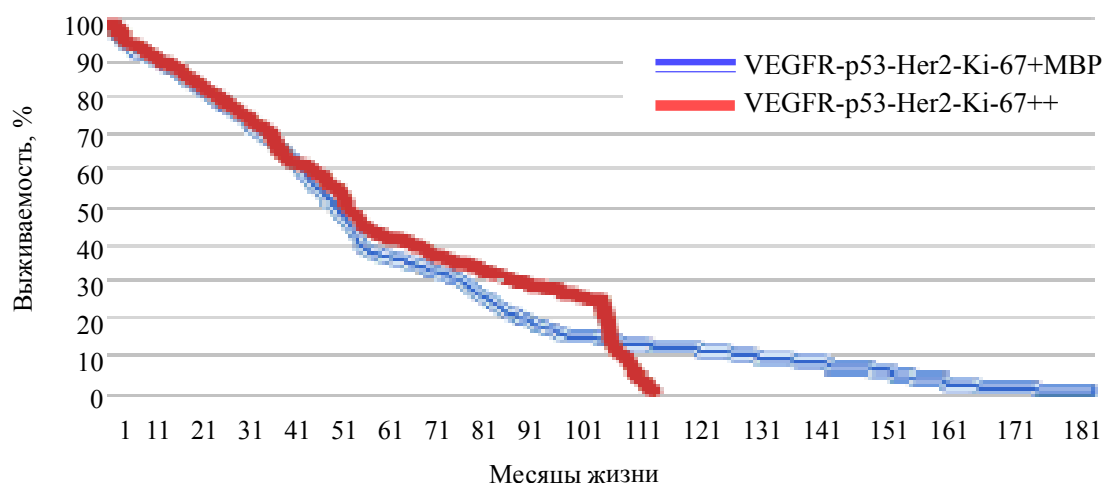


Рис. 6. Влияние выполнения мультиорганных резекций в группе VEGFR-p53-Her2-Ki-67+ на выживаемость

Таблица 5. Кумулятивная оценка влияния критериев G, V, R, Nev на выживаемость больных независимо от стадии и метода диссекции, мес

Критерий	Средняя длительность наблюдения, мес	p
G		
G ₁ /G ₂	23,8±6,3	0,079
G ₃ /G ₄	15,9±6,3	
V		
V ₀	23,6±5,6	0,25
V ₁	19,2±5,6	
R		
R ₀	24,7±7,1	0,0075
R ₁	10,6±7,1	
Nev		
Nev ₀	24,6±6,0	0,0092
Nev ₁	12,9±6,0	

мость больных РЖ в поздние сроки наблюдения – после 100-го месяца. Главной, критической особенностью этой группы было отсутствие метастазов в регионарные лимфатические узлы даже при наличии опухоли T4. Почему в этой группе были более эффективны комбинированные, а не, скажем, расширенные операции, для нас остаётся загадкой.

Выживаемость больных РЖ является тем критерием, который позволяет правильно оценить эффективность того или иного лечебного воздействия, диагностического критерия и сравнить методы диагностики и лечения между собой. Выживаемость является интегративным показателем, суммирующим продолжительность жизни больных в группе в целях вычисления среднего значения.

Интересной деталью проведённых наблюдений является варьирование понятия «степень злокачественности» или «степень биологической агрессивности» в зависимости от со-

четания иммуногистохимических маркёров. Это трудно назвать стадированием, так как из-за малых размеров группы мы не могли выделить 3–4 группы в каждом из VEGFR, p53, Her2, Ki-67 видов. Поэтому выживаемость той или иной группы воспринималась как «главный арбитр» агрессивности рака, делая его либо более «злокачественным» либо, наоборот, более торпидным и «доброкачественным».

График, отражающий возможности белковых маркёров создавать группы с разной выживаемостью, приведён на рис. 7.

Группа 100-го месяца (синий цвет) VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ может быть названа группой «плохой иммуногистохимии» из-за высокого пролиферативного потенциала Ki-67 [19], но относительно благоприятного прогноза.

На рис. 8 представлен график влияния ДП лимфодиссекций и мультиорганных резекций на выживаемость больных с сочетанием маркёров VEGFR-p53+Her2-Ki-67+. Эта груп-

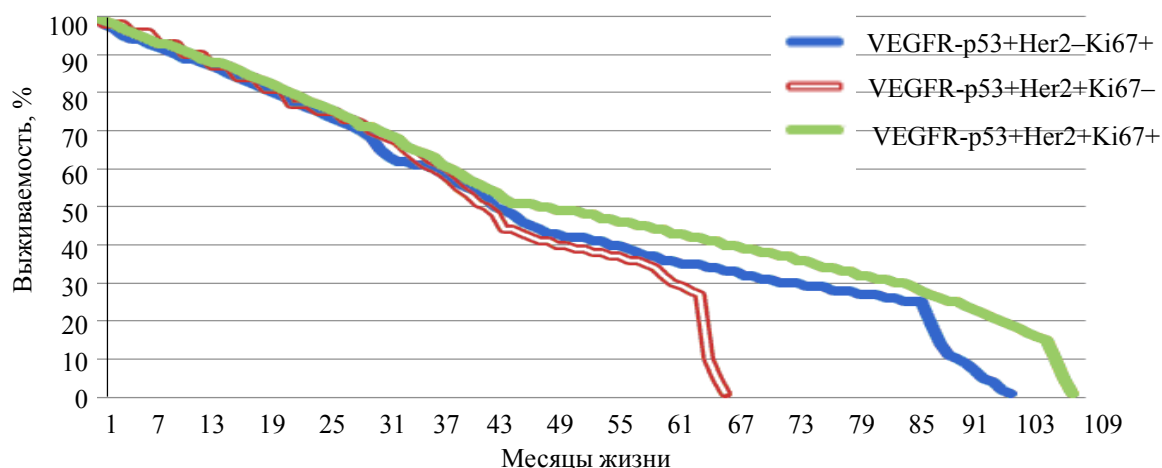


Рис. 7. Группы различающейся выживаемости. Демонстрируются возможности сочетания белковых маркёров создавать группы с разной выживаемостью (своего рода стадирование)

па названа группой «100-го месяца» (общая выживаемость группы – зеленый цвет).

Когда нами анализировалась вся группа больных РЖ (n=221), графики выживаемости больных с опухолями антрального отдела желудка, тела и кардии сливались. Хорошо было

ражённые лимфоузлы, размер опухоли, степень злокачественности G и биоагрессивности p53 [20, 13].

На рис. 10 продемонстрировано влияние экспрессии онкобелка TP53 на выживаемость радикально прооперированных в Одесском

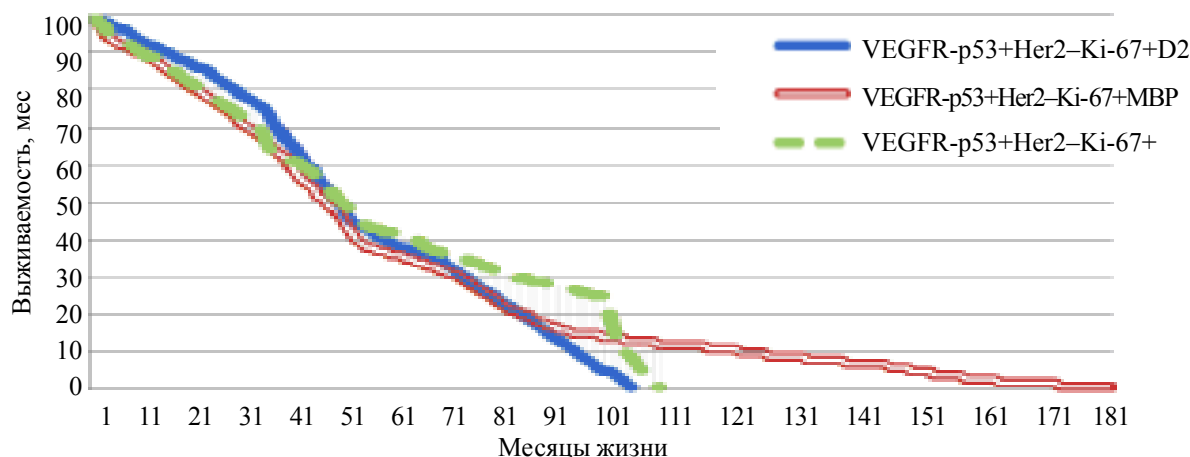


Рис. 8. Влияние вида операции на группу плохой иммуногистохимии при микросателлитно-нестабильных РЖ

видно, что существует такая система координат (VEGFR-p53+Her2-Ki-67+), где «антральные желудки» живут дольше, чем традиционно более «плохие», в плане отдалённой выживаемости больных, прооперированных по поводу злокачественных эпителиальных опухолей тела и кардии.

Влияние локализации опухоли в желудке на выживаемость в группе больных VEGFR-p53+Her2-Ki-67+ показано на рис. 9.

Приведённые статистические данные могут быть использованы хирургами и химиотерапевтами для персонализации химиотерапевтического (Her2/new, VEGFR) и индивидуализации хирургического методов лечения РЖ: инвазия в стенку, возраст больного, по-

областном онкологическом диспансере» больных РЖ. Зеленая и голубая кривые отражают данную ситуацию.

Влияние высокого пролиферативного индекса Ki-67 в данных группах больных (зеленая и голубая кривые выживаемости) нивелировано влиянием экспрессии p53.

Сочетание онкобелка VEGFR и опухолевых эмболов в просвете микроскопических сосудов лимфатического (гистологически выглядят как щели), артериального (есть гладкомышечный компонент в стенке) и венозного типов ухудшало выживаемость больных (рис. 11).

Трудно сказать, почему при наличии белка неоангиогенеза в самой опухоли РЖ не всегда проявлял тропность к распространению по

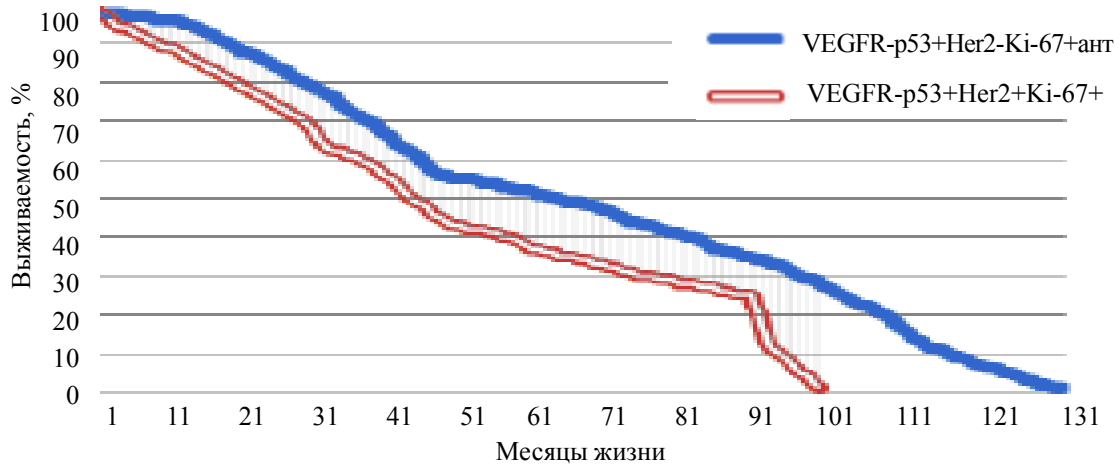


Рис. 9. Влияние локализации опухоли в желудке при «-+» фенотипе на выживаемость больных

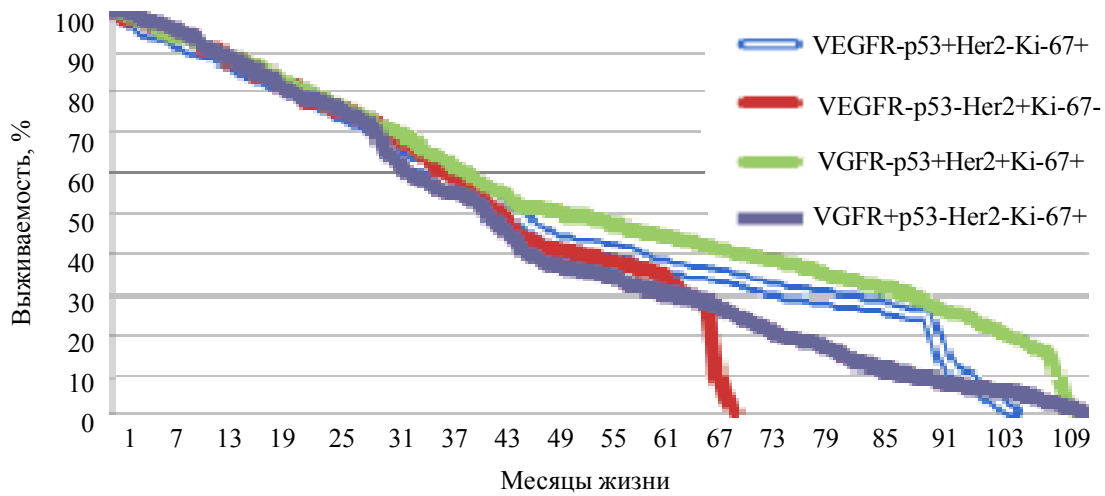


Рис. 10. Кривые выживаемости, демонстрирующие, что больные с экспрессией p53 жили дольше, несмотря на высокий пролиферативный индекс, в отдалённые сроки наблюдения с ними конкурировала группа с положительным неоангиогенезом

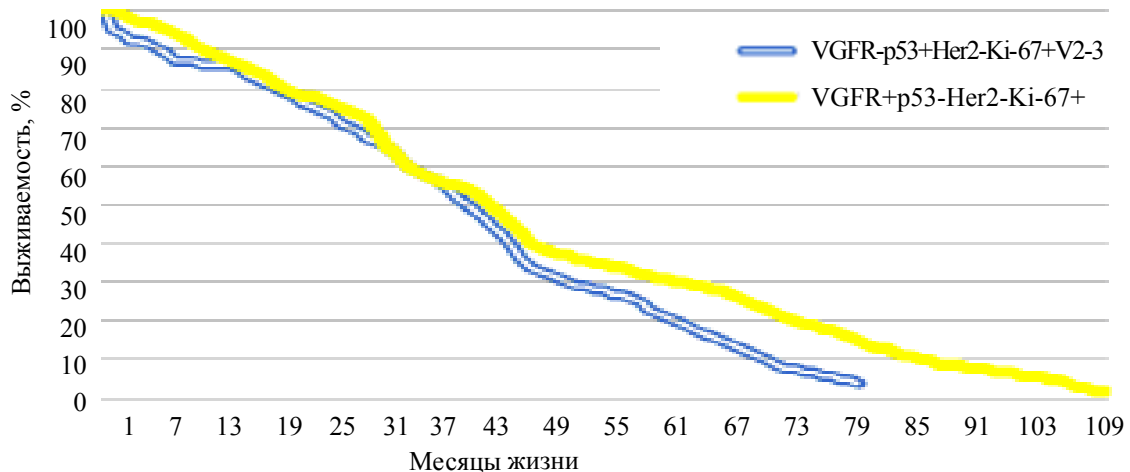


Рис. 11. Корреляция белка неоангиогенеза и наличия внутрисосудистого опухолевого компонента

микроскопическим сосудам (не всегда прорастал ими в достаточной степени даже в стадии T4, больных в этой стадии было 5). Видимо,

в данном случае имели значение высокий пролиферативный индекс, низкие индексы p53 и CD 340.

Степень сосудистой (v – венозной и ly – лимфатической) вовлечённости классифицировали по JRS GC [3]:

v0, ly0 – нет сосудистой инвазии;

v1, ly1 – минимальная сосудистая инвазия;

v2, ly2 – умеренная сосудистая инвазия;

v3, ly3 – выраженная (тяжёлая) сосудистая инвазия.

Таким образом, удаётся отследить влияние различных онкобелков на биологическую склонность опухоли вовлекаться в собственное микрососудистое окружение, создавать новые сосуды, проникать в них, создавать опухолевые эмболы и циркулирующие опухолевые комплексы. Фактически на рис. 12 виден один из таких мигрирующих комплексов.

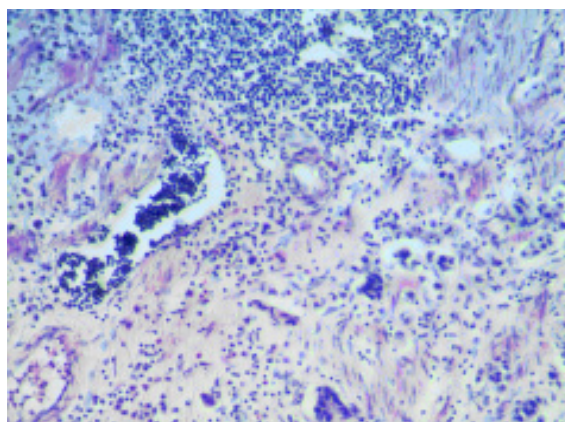


Рис. 12. Микрофотография опухолевого экстравазата в просвете сосуда мышечного типа (видна гладкая мускулатура) в левой средней части микроскопической картины

Исследована корреляция гистологических и иммуногистохимических маркёров прогноза при РЖ: опухолевые эмболы и инвазия в кровеносные микрососуды (см. табл. 6), а также корреляция между различной степенью выраженности вовлечения сосудов опухоли и экспрессией различных иммуногистохимических маркёров.

Обсуждение

Выживаемость является тем самым главным показателем, свидетельствующим о значимости и эффективности лечебного воздействия или диагностического критерия. Качество жизни, каким бы прекрасным оно ни было и как бы совершенно ни было измерено с помощью опросников, никогда не перевесит значимости для больного и его врача Времени Жизни. И как бы ни был совершен опросник, время, измеренное в секундах, минутах, часах, днях, неделях, месяцах, годах жизни, всегда будет более объективным критерием и как физико-математический параметр и как

неизмеримо более всего заслуживающий доверия свидетель эффективности терапии.

Что же может повлиять на выживаемость и продолжительность жизни при РЖ?

1. *Раннее или же, наоборот, позднее обращение больных.* Так как мы не знаем в точности, когда началась болезнь, в действие вступает другой объективный критерий, позволяющий онкологу измерить «продолжительность онкозаболевания» по степени распространённости опухолевого процесса. В самом TNM как бы скрыты «биологические часы» опухоли, отсчитавшие, как долго существует заболевание. Свообразными «годами» здесь выступают стадии, ведь общепринятой концепцией является понимание, что в случае распространённой солидной опухоли (IV стадия) пациент болен уже около четырёх лет. «Месяцами» выступают индексы TNM классификации, «неделями» – уточняющие индексы «а», «b», иногда «с» литер Т, N и М, например, в VII пересмотре классификации T1a или T4b. Сравнение условное, но общепринятой концепцией считается развитие солидной злокачественной опухоли от времени одной клетки до IV стадии за 4–6 лет.

2. *Вид выполненной операции,* куда входит её радикальность, соблюдение онкологических принципов при выполнении, правильный выбор объёма удаляемых тканей (например, гастрэктомия при низкодифференцированном раке антрального отдела желудка); объём лимфодиссекции, как соблюдение принципа зональности, сопутствующих резекций смежных органов – принципа футлярности; радикальности удаления отдалённых метастазов, включая выполнение, например, перитонеоэктомию; соблюдение принципов антибластики, например, путём выполнения одномоментной или отсроченной внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии; соблюдение абластики.

3. *Вид выполненного другого специального лечения:* для РЖ, согласно стандартам лечения, таковыми являются курсы адьювантной химиотерапии, таргетной терапии и др.

4. *Биология опухоли,* куда входит наша возможность максимально более полной описательной характеристики опухоли и удалённых «дочерних» опухолей, будь-то в лимфатических узлах или в самостоятельных органах человеческого тела.

Сегодня нам доступны несколько уровней описания свойств самой опухоли, часть которых выполняется рутинно цито- и гистоло-

Таблица 6. Корреляция гистологических и иммуногистохимических маркёров прогноза при РЖ, корреляция между различной степенью выраженности вовлечения сосудов опухоли и экспрессией различных иммуногистохимических маркёров

Критерий	p53		VEGFR-3		Ki-67		Her2/new	
	+	-	+	-	+	-	+	-
V0	52	9	67	0	88	0	13	57
V1	9	8	0	27	0	13	0	24
V2	20	41	14	26	50	12	12	46
V3	31	18	0	54	12	13	13	23
Σ	112	76	81	107	150	38	38	150
p	p<0,0001		p<0,0001		p<0,0001		p=0,711	
	n	CI 95%	n	CI 95%	n	CI 95%	n	CI 95%
OR	6,452	2,776 15,411	512,071	66,910 10719,582	53,935	7,619 1084,591	0,848	0,376 1,899
Чувствит.	0,464	0,4098 0,503	0,827	0,774 0,839	0,587	0,560 0,587	0,342	0,209 0,496
Специф.	0,882	0,800 0,938	0,991	0,951 1,000	1,000	0,893 1,000	0,620	0,586 0,659
PPV	0,852	0,751 0,923	0,985	0,922 0,999	1,000	0,954 1,000	0,186	0,114 0,269
NPV	0,528	0,479 0,562	0,884	0,849 0,892	0,380	0,339 0,380	0,788	0,745 0,838
PLR	3,921	2,049 8,164	89,333	15,867 1728,203	22,88	3,935 442,038	0,900	0,506 1,453
NLR	0,608	0,530 0,738	0,174	0,161 0,237	0,424	0,408 0,516	1,061	0,765 1,348

Примечание. OR – odds ratio; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value; PLR – positive likelihood ratio; NLR – negative likelihood ratio.

гически, а часть требует внимания с точки зрения выполнения иммуногистохимического и молекулярного тестирования и картирования. В работе использованы четыре уровня картирования удалённых опухолей:

1-й – рутинный гистологический, соответствующий 3-му изданию JGCA: локализация опухоли в желудке; макроскопический тип; глубина инвазии стенки; гистологический тип; вид инфильтрации (α , β и γ); поражение регионарных лимфатических узлов по количеству и группам японской классификации; наличие резидуальной остаточной опухолевой болезни, в том числе рост в проксимальном и дистальном крае резекции; исследование степени дифференцировки опухоли; исследование перитонеальных метастазов, включая индекс перитонеального канцероматоза; исследование инвазии в сосуды лимфатического типа (щели) и микровенулы;

2-й – специальный гистологический, включающий исследование периневрального опухолевого роста, опухолевых эмболов в микрососудах опухолевого окружения;

3-й – иммуногистохимических опухолевых маркёров-онкобелков – факторов прогноза p53, Ki-67, VEGFR-C, erbB2 (Her2/new) по отдельности: группы с положительной/отрицательной экспрессией;

4-й – соответствующий определённым генетическим вариантам РЖ: генетически стабильному, Эпштейна–Барр-зависимому, ми-

кросателлитно-нестабильному, хромосомно-нестабильному; ранжирование здесь было осуществлено в том числе с учётом «любви» генетических типов к определённому анатомическому отделу желудка; например, Эпштейна–Барр-зависимому и микросателлитно-нестабильному, иначе называемым некардиальными раками, генетически стабильному – диффузному, хромосомно-нестабильному – проксимальному РЖ.

Конечно же, «главным арбитром» по приложению этих маркёров к какому-нибудь методу лечения является их способность «поднимать», «опускать» и всячески «двигать» кривые выживаемости больных РЖ. То есть, если маркёр мог нам подсказать, что данный вид лечения в каком-то случае перспективнее, он считался эффективным даже в том случае, если дальнейшая его применимость в клинике онкохирургии была сомнительной.

Интересной была мысль использования для определения достоверности отличий между кривыми выживаемости не только чисто числовых (критерий p, критерий отношения шансов OR), но и визуально-числовых критериев. Примером такого подхода является измерение разностей площадей под кривыми выживаемости. Приведены некоторые средние значения продолжительности жизни группы больных без учета её численности. Площадь же под кривой означает произведение продолжительностей жизни больных на их

численность, что, на наш взгляд, более полно отражает степень влияния метода лечения на группу.

Выводы

1. В связи с высокой информированностью больных и их родственников, растущей зависимостью медицинского сообщества от тотальной доступности медицинской информации мы считаем необходимым создать более чёткие градации зависимостей выживаемости больных раком от различных клинико-морфологических ситуаций.

2. Имеющийся математический, аппаратный и программный вычислительный инструментарий становится всё более доступен практикующему врачу, не имеющему специального математического образования.

3. Полученные результаты всегда будут носить исключительно консультативный,

справочный, рекомендательный характер, так как человеческая жизнь не может быть измерена с помощью самой сложной математики и лежит вне пределов естественных вычислений.

4. Персонализация/индивидуализация схем лечения рака желудка должна содержать в себе некие математические алгоритмы со многими переменными для обоснования медико-социального обеспечения, доступные как узкому медицинскому, так и широкому публичному сообществу.

5. В настоящей работе сделана попытка ответить на главные вопросы, задаваемые пациентами и их родственниками, и пролить свет на имеющиеся возможности создания подобных систем точного наукометрического анализа переменных и для других тяжёлых заболеваний.

References

1. Cidon E.U., Ellis S.G., Inam Y. et al. (2013). Molecular targeted agents for gastric cancer: a step forward towards personalized therapy. *Cancers (Basel)*. 5 (1): 64–91. doi: 10.3390/cancers5010064.
2. Jong Gwang Kim (2013). Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean. J. Intern. Med.* Mar; 28 (2): 149–155. PMID: PMC3604602.
3. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition – Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* (1998) 1: 10–24.
4. Chen T., Xu X.Y., Zhou P.H. (2016). Emerging molecular classifications and therapeutic implications for gastric cancer. *Chin. J. Cancer.* May 27; 35 (1): 49. doi: 10.1186/s40880-016-0111-5. Review. PMID:27233623.
5. Weiguo Cao, Rong Fan, Weiping Yang, Yunlin Wu (2014). VEGF-C expression is associated with the poor survival in gastric cancer tissue. *Tumor Biology.* April; 35 (4): 3377–3383.
6. Zhang W. (2014). TCGA divides gastric cancer into four molecular subtypes: implications for individualized therapeutics. *Chin. J. Cancer.* 33 (10): 469–470.
7. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology.* 137 (3), 824–833.
8. Burke A.P., Yen T.S., Shekitka K.M., Sobin L.H. (1990). Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod. Pathol.* 3 (3): 377–380.
9. Sheffield Brandon, Garratt J., Kalloger S.E. et al. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Arch Pathol Lab Med.* Nov; 138 (11): 1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
10. Terashima M., Kitada K., Ochiai A. et al. (2012). ACTS-GC Group. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 18: 5992–6000. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1318. [PubMed] [Cross Ref]
11. Kim J.Y., Jeon T.J., Bae B.N. et al. (2013). The prognostic significance of growth factors and growth factor receptors in gastric adenocarcinoma. *APMIS.* 121: 95–104. doi: 10.1111/j.1600-0463.2012.02942.x. [PubMed][Cross Ref].
12. Kanayama K., Imai H., Yoneda M. et al. (2016). Significant intratumoral heterogeneity of human epidermal growth factor receptor 2 status in gastric cancer: A comparative study of immunohistochemistry, FISH, and dual-color in situ hybridization. *Cancer Sci.* Apr; 107 (4): 536–542. doi: 10.1111/cas.12886. Epub 2016 Feb 19. PMID:26752196.
13. Stahl P., Seeschaaf C., Lebok P. et al. (2015). Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 15: 7. doi: 10.1186/s12876-015-0231-4.

14. Julian Ananiev, Maya Gulubova, Irena Manolova, Georgi Tchernev (2011). Prognostic significance of HER2/neu expression in gastric cancer. Article (PDF Available) in Wiener klinische Wochenschrift 123 (13–14): 450–454, July.
15. Jan Trost Jorgensen, Maria Hersom (2012). HER2 as a prognostic marker in gastric cancer. A systematic analysis of data from the literature. J Cancer. 3: 137–144. doi:10.7150/jca.4090.
16. Gravalos C., Jimeno A. (2008). Her2 in Gastric Cancer: A New Prognostic Factor and a Novel Therapeutic Target. Ann Oncol. 19 (9): 1523–1529.
17. Josef Ruschoff, Wedad Hanna, Michael Bilous et al. (2012). Her2 testing in gastric cancer: a practical approach. Modern Pathology. 25: 637–650.
18. Sheffield B.S.1, Garratt J., Kalloger S.E. et al. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. Arch. Pathol. Lab. Med. Nov; 138 (11): 1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
19. Huang G., Chen S., Wang D. et al. (2016). High Ki67 Expression has Prognostic Value in Surgically-Resected T3 Gastric Adenocarcinoma. Clin. Lab. 62 (1–2): 141–153. PMID:27012044.
20. Amato M., Perrone G., Righi D. et al. (2016). Her2 Status in Gastric Cancer: Comparison between Primary and Distant Metastatic Disease. Pathol Oncol Res. Jun 30. PMID:27363700.
21. Kawata S., Yashima K., Yamamoto S. et al. (2015). AID (activation-induced cytidine deaminase), p53 and MLH1 expression in early gastric neoplasms and the correlation with the background mucosa. Oncol. Lett. Aug; 10 (2): 737–743.

S.I. Киркилевський, В.Г. Дубініна, О.В. Лук'янчук, А.Г. Лурін, А.О. Машуков, О.А. Біленко, О.М. Згура, Д.М. Осадчий, С.В. Мерлич, Д.В. Раціборський, В.Є. Максимовський, І.В. Шилін
ФАКТОРИ ПЕРСОНІФІКАЦІЇ ПРОГРАМ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Виконано аналіз молекулярних і морфологічних факторів, що вплинули на виживаність хворих на рак шлунка (n = 221). Проаналізовано виживання цієї групи хворих на основі вивчення молекулярних маркерів VEGFR, p53, Her2, Ki-67. Позначена роль у виживаності хворих таких морфологічних чинників, як ступінь диференціювання первинної пухлини шлунка, наявність мікроскопічної інвазії в пухлинні перинеурії і мікроциркуляторне русло, ступінь проростання товщі стінки шлунка, кількість регіонарних лімфатичних вузлів, у яких знайдені метастази, площа пухлини, яка вимірюється морфологом після видалення препарату, і деяких інших. В якості арбітра виступають як криві виживаності, розрахованої за методикою Девіда Роксбі Кокса, простий час життя, вимірний в місяцях, а також площі під кривими виживаності.

Ключові слова: рак шлунка, лімфодисекції, мультиорганні резекції, імуногістохімія, генетична класифікація.

S.I. Kirkilevskiy, V.G. Dubinina, O.V. Lukyanchuk, A.G. Lurin, A.A. Mashukov, A.A. Bilenko, A.N. Zgura, D.N. Osadchiy, S.V. Merlich, D.V. Ratsiborskiy, V.E. Maksimovskiy, I.V. Shilin
FACTORS OF PERSONIFICATION PROGRAMS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL CANCER

In this work, the authors resort to an analysis of the molecular and morphological factors that have affected the survival of patients with gastric cancer (n = 221). The survival of this group of patients was analyzed on the basis of the study of molecular markers VEGFR, p53, Her2, Ki-67. The role in the survival of patients of such morphological factors as the degree of differentiation of the primary tumor of the stomach, the presence of microscopic invasion of tumor perineurium and microcirculatory bed, the degree of germination of the wall thickness of the stomach, the number of regional lymph nodes in which metastases are found, the tumor area measured by the morphologist after removal of the drug, and some others. As an arbiter, there are survival curves calculated using the David Roxby Cox technique, a simple life time measured in months, and areas under the survival curves.

Keywords: stomach cancer, lymphadenectomy, multiorgan resections, immunohistochemistry, genetic classification.

Надійшла 08.11.17

Контактная информация

Киркилевский Станислав Игоревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-практическим отделом лечения опухолей грудной клетки Киевского национального института рака.

Дубинина Владлена Геннадиевна – доктор медцинских наук, профессор, проректор по научно-педагогической работе Одесского национального медицинского университета.

Лукьянчук Олег Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Лурич Анатолий Григорьевич – заслуженный врач Украины, хирург-онколог высшей категории, заместитель главного врача КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Машуков Артем Алексеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии № 4 с курсом онкологии Одесского национального медицинского университета, ординатор абдоминального отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Адрес: Украина, 65055, г. Одесса, ул. Неждановой, 32.

Тел.: +380682560696.

E-mail: mashukster@gmail.com.

Биленко Александр Анатольевич – хирург-онколог высшей категории, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 4 с курсом онкологии Одесского национального медицинского университета.

Згура Александр Николаевич – хирург-онколог высшей категории, заслуженный врач Украины, заведующий отделением абдоминальной онкологии КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Осадчий Дмитрий Николаевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, заведующий отделением клиники реконструктивной и пластической хирургии Одесского национального медицинского университета.

Мерлич Сергей Васильевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, ординатор абдоминального хирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Рациборский Дмитрий Викторович – хирург-онколог первой категории отделения абдоминальной онкологии КУ «Одесский областной онкологический диспансер».

Максимовский Вячеслав Евгеньевич – врач высшей категории, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии №4 с курсом онкологии, заведующий операционным отделением клиники реконструктивной и пластической хирургии Одесского национального медицинского университета.

Шилин Игорь Владимирович – врач второй категории, ординатор абдоминального хирургического отделения КУ «Одесский областной онкологический диспансер».