

Зенюкова Т.В., Перевощиков А.Г., Кузьмичев Д.В., Барсуков Ю.А.

ЯДЕРНЫЙ ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ АНТИГЕН И СТЕПЕНЬ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА В КЛЕТКАХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ АНАЛЬНОГО КАНАЛА ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» РАМН, 115478, г. Москва

В работе представлены данные морфологического и иммуногистохимического исследования 33 больных с диагнозом аденокарциномы анального канала после комплексного лечения в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период с 1996 по 2014 г. Морфологическими показателями эффективности лечения является лечебный патоморфоз и индекс пролиферативной активности Ki-67. После проведения комплексного лечения в 51,5% выявлена I-II степень регрессии (n = 17), в 24,2% – III–IV (n = 8).

Между максимальным размером опухоли и степенью инвазии определяется положительная корреляционная зависимость (coeff. corr. = +0,58). Отрицательная зависимость между максимальным размером опухоли и степенью лечебного патоморфоза (coeff. corr. = -0,18). Между степенью злокачественности до лечения и выраженностью лечебного патоморфоза определяется тенденция к слабой положительной корреляционной зависимости (coeff. corr. = +0,16). Чем выше показатель злокачественности до лечения, тем выше индекс Ki-67 после лечения.

Уровень Ki-67 после лечения находился в отрицательной зависимости между степенью регрессии опухоли (coeff. corr. = -0,26) ($p \geq 0,05$) и положительной связи со степенью инвазии (coeff. corr. = +0,14) ($p \geq 0,05$). После проведенного лечения при степени инвазии T₂–T₄ выявлена низкая экспрессия Ki-67. Среднее значение Ki-67 составляло 30,4±5,7 в группе больных с инвазивным раком ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак анального канала; индекс пролиферативной активности Ki-67; степень регрессии опухоли.

THE INDICATORS OF THE TUMOUR PROLIFERTIVE ACTIVITY AND THERAPUITIC RESPONSIVENESS IN ADENOCARCINOMA IN ANAL CANAL AFTER COMPLEX TREATMENT

Zenukova T.V., Perevoschikov A.G., Kuzmichev D.V., Barsukov Yu.A.

Blokhin Research Center Russian Cancer of the Russian Academy of Medical Sciences, 115478 Moscow, Russian Federation.

Carcinoma of the anal canal is infrequent pathology. The morbidity registers in 5,2% among men and 4,8% among women. The purpose of this study was investigated the correlation among morphological characteristics of the tumors. Tumor regression grade and index Ki 67 are morphological indicators of the effectiveness of the complex treatment. In the 47,5% (n = 19) of both groups was exposed I–II tumour regression grade, IV tumour regression in grade 3,3% (n = 2). Tumor regression grade positively correlated with the degree of the tumor invasion (coeff. corr. = +0,47) ($p \geq 0,05$).

Key words: cancer of the anal canal, index Ki 67, tumour regression grade.

Рак анального канала – редкое злокачественное новообразование. На его долю приходится всего 1–6% злокачественных опухолей аноректальной зоны [1]. Морфологическая верификация диагноза рака ануса составляла 99,6% [2]. Прирост абсолютного числа заболевших составил 10,6% у мужчин и 9,4% у женщин, средний показатель 14,4 на 100 тыс. населения.

В структуре заболеваемости, рак прямой кишки занимает 4-е ранговое место, в возрасте 40–54 года у мужчин данная нозология составляет 4,7%, в возрасте 55–69 лет – 5,5 и 4,9% соответственно у мужчин и женщин, в 70–84 лет составляет 6%.

Заболеваемость в России раком прямой кишки в 2012 г. составляет 5,1% среди мужчин и 4,7% среди женщин. Средний возраст мужчин 40–54 года, женщин 55–69 лет.

В структуре смертности рак прямой кишки занимает 5-е место. В группах с 40 до 54 лет и с 70 лет и старше показатель смертности составляет 5,4% среди мужчин и 6,4% среди женщин. Летальность больных обоего пола составила 12,9% [2].

Данная нозология характеризуется высокой склонностью к рецидивированию, плохим прогнозом заболевания.

Рак анального канала – редкая онкологическая патология. По данным отделения проктологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, 4,8% от всех опухолей прямой кишки составляет плоскоклеточный рак. Из них 80–85% локализовано в анальном канале [3]. Частота встречаемости аденокарциномы составляет 0,1–4,0% от всех новообразований желудочно-кишечного тракта; от 3 до 10% от злокачественных новообразований анального канала [4]. Следовательно, в 90% случаев аденокарцинома встречается в прямой кишке.

После применения разработанного в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН комбинированного лечения, включающего предоперационную химиотерапию, оперативное лечение и СВЧ-гипертермию достигнуто достоверное улучшение безрецидивной 5-лет-

Для корреспонденции: Зенюкова Татьяна Владимировна – аспирант ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: zenyukova1980@mail.ru.

Correspondence to: Tat'yana Zenukova – MD; e-mail: zenyukova1980@mail.ru.

ней выживаемости до 44,3% больных раком прямой кишки [5].

Совокупность морфологических признаков, возникающих в опухоли под воздействием лечения, объединяется в термин «лечебный патоморфоз». Диагностика лечебного повреждения опухоли проводится в соответствии с критериями лучевого патоморфоза, предложенными Г.А Лавниковой (1976) и J. Dworak (1997). Выделяют 4 степени лечебного патоморфоза, при которых учитываются показатели выраженности дистрофических изменений паренхиматозных элементов опухоли, их митотическая активность, наличие участков фиброза и некроза.

Прогнозировать течение опухолевого заболевания возможно, используя маркер пролиферативной активности Ki-67. Многими авторами доказано, что он является универсальным независимым показателем прогнозирования рецидива, общей и безрецидивной выживаемости [6,7]. Имеются данные, указывающие на четкую корреляцию между Ki-67, стадией T, снижением дифференцировки опухоли [1,8,9]. Он является антигеном в активно пролиферирующих клетках. Этот антиген определяется в G₁-ранней S-, G₂-стадии, достигая максимума в фазе митоза [10].

Медиана индекса Ki-67, равная 50%, является критической прогностической точкой, позволяющей разделить больных с благоприятным и неблагоприятным течением и исходом заболевания [1].

Индекс Ki-67 отражает пролиферативную активность, является решающим фактором чувствительности к химиотерапии. По данным иностранных источников, при низких значениях Ki-67 эффективность лечения заключается в снижении курсов химиотерапии, при высоких – в выделении группы пациентов с чувствительностью к химиотерапии. Известно что при лимфоме высокий уровень Ki-67 приводит к дедифференцировке опухоли и увеличивает вероятность спонтанных мутаций, приводящих к неэффективности лечения. По данным других исследователей, высокая пролиферативная активность является благоприятным признаком ответа на проводимое лечение [11]. По мнению исследователей, положительный ответ на комплексное лечение наблюдается при высоком индексе пролиферативной активности, по мнению других авторов; при показателях индекса Ki-67 менее 40%. Высокая степень регрессии опухоли до лечения составила 16,7%, после лечения – 14,3% [12].

Относительно высокий уровень клеточной пролиферации Ki-67 увеличивает время удвоения опухолевой клетки [13].

Цель исследования – оценить экспрессию антигена Ki-67 и показатели лечебного патоморфоза в аденокарциномах анального канала, сравнить уровень Ki-67 со степенью регрессии опухоли.

Материал и методы

Методом иммуногистохимии проводилось окрашивание парафиновых срезов ткани опухоли толщиной 3–5 мкм, готовились на микротоме (Leica, Германия), наносились на предметные стекла, обработанные поли L-лизин и подсушивались на нагревательном столике при температуре 37°C в течение 10 ч. После депарафинирования и обезвоживания срезов производилась демаскировка антигенных де-

Степень инвазии опухоли при световой микроскопии

Степень инвазии опухоли	количество	
	абс.	%
Подслизистый слой	1	3
Мышечная оболочка	5	15,5
Все слои стенки кишки	3	9,0
Стенка кишки, внутренний сфинктер	2	6,0
Жировая клетчатка	17	52,5
Проращение в соседние органы (влагалище)	3	9
Всего ...	33	100

терминант. Система детекции проводилась с использованием первичных антител, время инкубации 30–40 мин. Для визуализации продуктов иммунной реакции был использован стрептовидин-биотинный пероксидазный метод (DAKO, LSAB+ Kit, HRP), в качестве хромогенного субстрата применяли раствор диаминобензидина (Dako, Liquid DAB+), ядра окрашивали гематоксилином Майэра.

Индекс пролиферации Ki-67 оценивали на 100 учтенных ядрах опухолевых клеток, имеющих ядерную локализацию в 5–10 репрезентативных полях зрения. Выражали в процентах с учетом количества окрашенных ядер.

Пролиферативная активность опухоли расценивалась как низкая при индексе Ki-67 от 0–20%, и высокая – более 20%.

Степень злокачественности определяли по A. Elizabeth, M. Montrogomery (2012). G₁ принимали при обнаружении 2-х митозов в 10 полях зрения; индекс Ki-67 менее 2%; G₂ от 2–20 митозов в 10 полях зрения, G₃ митотический индекс более 20 в 10 полях зрения или Ki-67 более 20%.

Степень выраженности лечебного патоморфоза оценивалась в соответствии с критериями предложенными Г.А. Лавниковой (1976), J. Dworak (1997).

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов исследования 33 пациентов с установленным гистологическим вариантом аденокарциномы в возрасте от 22 до 73 года, медиана возраста составила 58 лет, преобладали больные старше 50 лет. Из них 11 мужчин и 19 женщин, средний возраст пациентов составил 56,3 ± 1,9 года (*p* = 0,01), преобладали пациенты 50–60 лет (*n* = 13; 44,8%).

В соответствии с TNM-классификацией злокачественных опухолей (6-е издание), преобладала стадия pT₂₋₃N₀₋₁. Около 2/3 больным при первичной биопсии установлен диагноз умереннодифференцированной (61,5% наблюдений), низкодифференцированной (в 30% наблюдений) аденокарциномы.

Проведено лечение с применением предоперационной неoadьювантной лучевой терапии РОД и суммарной дозы СОД 25 Гр, или в сочетании с внутриполостной СВЧ гипертермией на 3,4 и 5-м сеансах предоперационной лучевой терапии с частотой электромагнитных колебаний 460 МГц в течение 60 мин при достижении температуры в опухоли 43,5–44°C (*n* = 33). Доза облучения подводится с учетом толерантности тканей. Лучевая терапия влияет

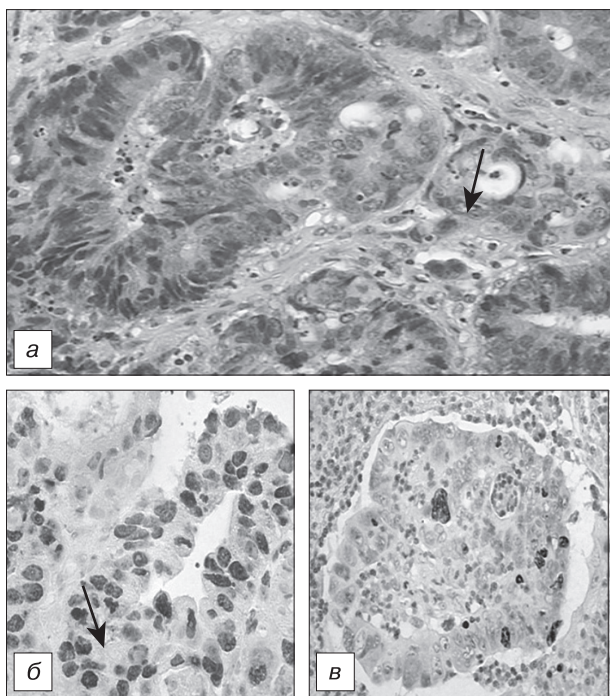


Рис. 1. I степень лечебного патоморфоза.

a – гибель отдельных клеток; апоптотные тельца. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.
б – индекс пролиферативной активности Ki-67 соответствует 90%. $\times 400$.
в – степень лечебного патоморфоза Ki-67 соответствует 10%. $\times 200$.

как на нормальные клетки так на патологические.

Оперативное вмешательство включало брюшно-промежностную экстирпацию ($n = 17$) и брюшно-анальную резекцию ($n = 14$), один больной без оперативного лечения.

При морфологической диагностике опухолей анального канала, уровень инвазии в стенку прямой кишки (T), соответствовал патоморфологической категории T₃-T₄ в 73% наблюдений ($n = 22$) (см. таблицу).

После проведения комплексного лечения в обеих группах не выявлено лечебного патоморфоза в 16,6% ($n = 5$); I степень регрессии опухоли – 30% ($n = 9$), II степень регрессии опухоли – 33,3% ($n = 11$), III степень регрессии – 16,6% ($n = 6$), IV степень регрессии – 3,3% ($n = 2$).

При I степени лучевого патоморфоза определяется клеточный полиморфизм, дистрофия клетки, нарушение вызревания клетки (рис. 1).

При II степени лучевого патоморфоза опухоли паренхима сохранена, видны дистрофические изменения клеток, появление полей некроза, лучевых гигантов, десмопластическая реакция стромы (рис. 2).

При III степени лучевого патоморфоза, железы отсутствуют, структура опухоли изменена, определяются обширные поля некроза и фиброза, доля опухолевых клеток в паренхиме составляет до 5% (рис. 3).

Выявлена взаимосвязь между максимальным размером опухоли и степенью инвазии опухоли (coeff. corr. = +0,58) ($p \leq 0,05$), площадью опухоли и степенью регрессии опухоли (coeff. corr. = -0,18).

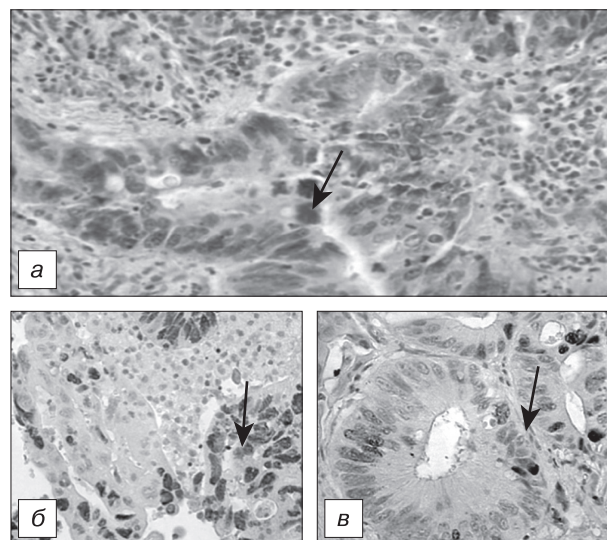


Рис. 2. II степень лечебного патоморфоза.

a – лечебные формы, десмопластическая реакция. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.
б – индекс пролиферативной активности соответствует Ki-67 80%. $\times 400$.
в – индекс пролиферативной активности Ki-67 соответствуют 15%. $\times 200$.

Степень лечебного патоморфоза коррелировала со степенью инвазии (coeff. corr. = +0,47) ($p \geq 0,05$). Между степенью злокачественности и показателем Ki-67 определялась слабая положительная корреляционная зависимость (coeff. corr. = -0,062).

Уровень Ki-67 после лечения находился в отри-

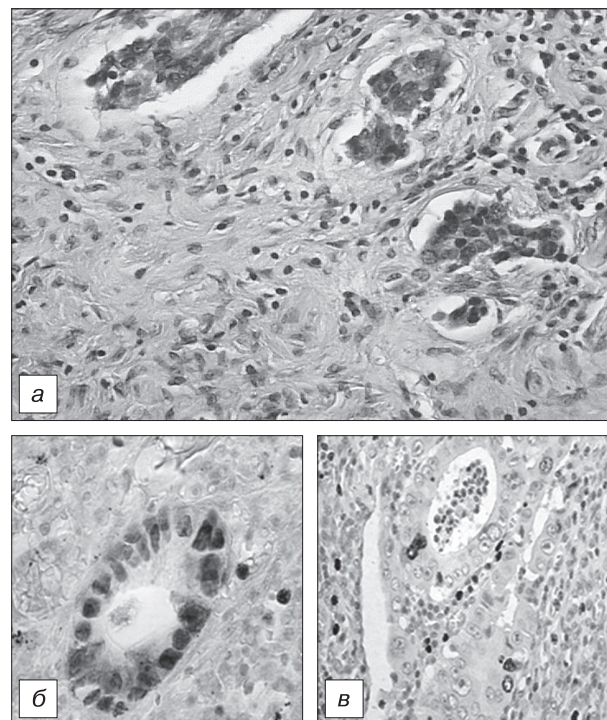


Рис. 3. III степень лечебного патоморфоза.

a – отдельные раковые комплексы с признаками дистрофии. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.
б – индекс пролиферативной активности Ki-67 соответствует 90%. $\times 400$.
в – индекс пролиферативной активности Ki-67 соответствует 15%. $\times 200$.

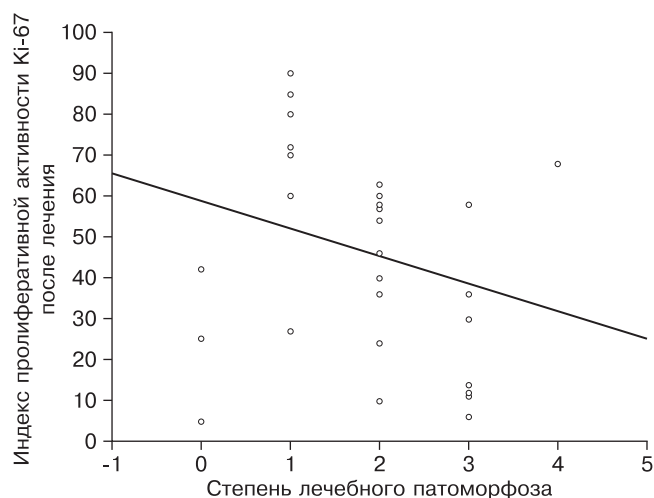


Рис. 4. Распределение показателя индекса пролиферативной активности и лечебного патоморфоза.

Выявлена отрицательная корреляция между показателем Ki-67 и степенью регрессии (coeff. корр. = -0,4, $p < 0,05$).
0 – без лечебного патоморфоза.

цательной зависимости между степенью регрессии опухоли (coeff. корр. = -0,4) ($p < 0,05$) (рис. 4).

По данным зарубежных авторов высокий Ki-67 определяется с увеличением степени инвазии опухоли [14].

В опухолях со значением Ki-67 более 55% и менее медианы статистическая достоверность между уровнем Ki 67 и наличием метастазов в лимфатических узлах увеличивается ($p = 0,03$), а также выявляется связь с наличием рецидива заболевания ($p = 0,04$). В группе пациентов с высокой пролиферативной активностью опухолей 5-летняя безрецидивная выживаемость значительно ниже [15]. Результаты 2013 г. доказали, что при инвазии T2–T4 экспрессия Ki-67 ниже в сравнении с ранним раком [16].

Значение показателя Ki-67 достоверно зависит от степени регрессии опухоли. При высокой пролиферативной активности (Ki-67 $\geq 20\%$) определялась низкая степень регрессии опухоли (I–II степень лечебного патоморфоза) ($n = 26$). Среднее значение показателя Ki-67 при высокой пролиферативной активности составляет $62,5 \pm 12$, при Ki-67 $< 20 - 10,9 \pm 2,05$ ($n = 7$).

По данным исследования, среднее значение Ki-67 составляло $30,4 \pm 5,7$ в группе больных с инвазивным раком ($p < 0,05$).

Соотношение пролиферирующих и потенциально пролиферирующих опухолевых клеток составляет 1/3. Большая часть исследованных опухолевых клеток являются потенциально пролиферирующими, способными активно участвовать в стадиях канцерогенеза.

Индекс пролиферативной активности до проведения комплексного лечения в клетках аденокарциномы находился в интервале от 46 до 80%.

Среднее значение Ki-67 с метастазами и рецидивами составило $53,8 \pm 2,04$, без рецидивов – $44,07 \pm 5,2$. Низкая пролиферативная активность с метастазами наблюдалась в 38,2%, без метастазов в 41,1% случаев. Высокая пролиферативная активность с

метастазами составила 32,2% случаев, без – 67,6% ($n = 23$).

По данным исследования, предположительно, что корреляционная связь между степенью регрессии и уровнем инвазии обусловлена повреждающим действием ионизирующего излучения.

Пролиферативный антиген является более чувствительным показателем степени регрессии опухоли, чем гистологический метод [17]. При уровне Ki-67 $30,4 \pm 5,7$ выявляются метастазы и рецидивы в 21% случаев. Уровень Ki-67 является относительно неблагоприятным фактором после проведенного лечения и требует дальнейшего динамического наблюдения.

Таким образом, определяя степень регрессии опухоли по разработанным методикам необходимо проводить расчет индекса Ki-67 иммуногистохимическим методом, сопоставлять данные изменения с наличием метастазов и рецидивов. Планируется проведение дальнейшего исследования в этом направлении.

Выводы

1. По результатам исследования выявлена отрицательная взаимосвязь между максимальным размером опухоли и индексом пролиферативной активности Ki-67 после лечения (coeff. корр. = -0,49).
2. Положительная корреляционная зависимость между степенью регрессии опухоли и уровнем инвазии (coeff. корр. = +0,47).
3. Отрицательная корреляционная зависимость между степенью регрессии опухоли и индексом пролиферативной активности Ki-67 после лечения (coeff. корр. = -0,4).

ЛИТЕРАТУРА

1. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki67). *Вестник РАМН*. 2013; 5: 28–34.
2. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014.
3. Ким Д.Ф. Комплексное лечение пациентов с плоскоклеточным раком анального канала. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 9: 14.
4. Кныш В.И. Тимофеев Ю.М. *Злокачественные опухоли анального канала*. М.; 1997.
5. Барсуков Ю. А. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 4: 15–21.
6. Mars С.М., Kurtz J.M. Impact of clinical and therapeutical factors on major late. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(5): 1099–105.
7. Lester S.C., Bose Sh.; Yunn-Yi Chen, Connolly J.L., Baca M.E., Fitzgibbons P.L. et al. Protocol for the examination of specimens patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1515–38.
8. Горбань Н. А. *Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика и прогностические критерии плоскоклеточного рака гортани*. Обнинск; 2008.
9. Кузнецова М.Е. Иммуногистохимическая оценка эффективности лучевой терапии местнораспространенного рака шейки матки. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; Прил. № 1: 74–5.
10. Forones N.M., Carvalho A.P. Jiannotti-Filho O. et al. Cell prolifer

- eration and apoptosis in gastric cancer and intestinal metaplasia. *Arq. Gastroenterol.* 2005; 42(1): 30-4.
11. He X., Chen Z., Fu T., Jin X., Yu T., Liang Y., Zhao X., Huang L. Ki-67 is valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014; 14: 153..
 12. Lampejo T., Kavanagh D., Clark J., Goldin R., Osborn M., Ziprin S. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Br. J. Cancer.* 2010; 103(12): 1858–69.
 13. Jacob C., Liersch T., Meyer W., Becker H., Baretton G.B., Aust D.K. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer. Correlation with thymidylatesynthase and histopathological tumour regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(7): 1060–6.
 14. Allal A.S., Mermillod B., Roth A.D., Marti M.C., Kurtz J.M. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(5): 1099–105.
 15. Горбань Н.А., Кудайбергенова А.Г., Панкратов В.А. Прогностическое значение маркеров пролиферативной активности в регуляции апоптоза при плоскоклеточном раке гортани. *Архив патологии.* 2013; 75(1): 3–9.
 16. Xiao L.J., Zhao S., Zhao E.H., Zheng X., Gou W.F., Takano Y., Zheng H.C. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett.* 2013; 6(5): 1277–84.
 17. Wu A., Jia Y., Dong B., Tang L., Liu Y., Du H. et al. Apoptosis and KI 67 index correlate with preoperative chemotherapy efficacy and better predict the survival of gastric cancer patients with combined therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 73(5): 885–93.
 6. Mars C.M., Kurtz J.M. Impact of clinical and therapeutical factors on major late. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(5): 1099–105.
 7. Lester S.C., Bose Sh.; Yunn-Yi Chen, Connolly J.L., Baca M.E., Fitzgibbons P.L. et al. Protocol for the examination of specimens patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 1515–38.
 8. Gorban' N.A. *Clinico-morfology and Immunohistochemical Characteristic and Predictive Criteria of Squamous Cell Carcinoma Cancer of a Throat. [Kliniko-morfologicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika i prognosticheskie kriterii ploskokletochnogo raka gortani]*. Obninsk; 2008. (in Russian)
 9. Kuznetsova M. E. Immunohistochemistry assessment of efficiency of radiation therapy of a locally-spread cancer of a neck of a uterus. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2008; Pril. N 1: 174–5. (in Russian)
 10. Forones N.M., Carvalho A.P. Jiannotti-Filho O. et al. Cell proliferation and apoptosis in gastric cancer and intestinal metaplasia. *Arq. Gastroenterol.* 2005; 42(1): 30-4.
 11. He X., Chen Z., Fu T., Jin X., Yu T., Liang Y., Zhao X., Huang L. Ki-67 is valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014; 14: 153.
 12. Lampejo T., Kavanagh D., Clark J., Goldin R., Osborn M., Ziprin S. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Br. J. Cancer.* 2010; 103(12): 1858–69.
 13. Jacob C., Liersch T., Meyer W., Becker H., Baretton G.B., Aust D.K. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer. Correlation with thymidylatesynthase and histopathological tumour regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(7): 1060–6.
 14. Allal A.S., Mermillod B., Roth A.D., Marti M.C., Kurtz J.M. Impact of clinical and therapeutic factors on major late complications after radiotherapy with or without concomitant chemotherapy for anal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(5): 1099–105.
 15. Gorban' N.A., Kudaibergenova A.G., Pankratov V.A. Prognostic value of markers proliferative activity and apoptotic regulation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Arkhirv patologii.* 2013; 75(1): 3–9. (in Russian)
 16. Xiao L.J., Zhao S., Zhao E.H., Zheng X., Gou W.F., Takano Y., Zheng H.C. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett.* 2013; 6(5): 1277–84.
 17. Wu A., Jia Y., Dong B., Tang L., Liu Y., Du H. et al. Apoptosis and KI 67 index correlate with preoperative chemotherapy efficacy and better predict the survival of gastric cancer patients with combined therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2014; 73(5): 885–93.

REFERENCES

Поступила 15.05.14
Received 15.05.14