

УДК 616.33-006.6-036:611.13/.16.018:57.088

А.Ф. Лазарев¹, В.В. Климачев², В.Т. Зоркин², И.П. Бобров², А.М. Авдалиан¹**ОСОБЕННОСТИ МАРКЕРОВ Ki-67, PCNA, P53 И АКТИВНОСТИ НЕОАНГИОГЕНЕЗА В ПРОГНОЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА**¹Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Барнаул²Кафедра патологической анатомии АГМУ, Барнаул**Контактная информация:**

Зоркин Вячеслав Тимофеевич, заведующий патологоанатомическим отделением МУЗ «Городская больница № 8»

адрес: 656006, Барнаул, ул. Лазурная, 47, кв. 197; тел. +7(913)360-30-25;

e-mail: slava-zorkin@yandex.ru

Статья поступила: 10.01.2010, принята к печати 16.09.2010.

Резюме

В целях повышения эффективности прогноза послеоперационной выживаемости больных раком желудка исследованы индексы мечения иммуногистохимических маркеров Ki-67, PCNA, p53 и активность неоангиогенеза. Проведено клинко-морфологическое обследование 68 пациентов, оперированных по поводу рака желудка и наблюдаемых в течение 12 лет, что дало возможность оценить 5-летнюю выживаемость.

Показано, что выживаемость больных была статистически значимо выше при низкой экспрессии Ki-67 (менее 50 %) и PCNA (менее 60 %) ($p < 0,05$). Не выявлено влияния на длительность послеоперационной выживаемости больных экспрессии p53 и плотности внутриопухолевых микрососудов.

Ключевые слова: рак желудка, Ki-67, PCNA, прогноз.A.F. Lazarev¹, V.V. Klimachev², V.T. Zorkin², I.P. Bobrov², A.M. Avdalian¹**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Ki-67, PCNA, P53****AND NEOANGIOGENESIS IN STOMACH CANCER**

Altai branch of Russian N.N. Blokhin Cancer Research Center of RAMS, Barnaul

Altai State Medical University, Barnaul

Abstract

In order to increase the efficiency of forecasted postoperative survivability of stomach cancer patients, the expression of Ki-67, PCNA, p53 proteins was tested immunohistochemically. We have also studied the neoangiogenesis of tumor. To estimate the 5-years survival, a clinicopathologic study of 68 patients operated with respect to stomach cancer and follow up during 12 years was performed.

We have observed that the survivability of patients was significantly higher if the expression of Ki-67 was low (less than 50 %) and PCNA (less than 60 %) ($p < 0,05$). No influence of p53 expression and density of intratumoral microvessels on postoperative survivability have been identified.

Key words: gastric cancer, Ki-67, PCNA, forecasted.**Введение**

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта населения России рак желудка устойчиво занимает 2 место, а результаты его лечения неудовлетворительны [3]. Хирурги и онкологи в своей клинической практике часто сталкиваются с таким течением болезни, которое не может быть полностью объяснено обычно используемыми классическими клинко-морфологическими критериями. Опухоли желудка одинакового размера, одной стадии заболевания и подвергшиеся аналогичному лечению могут иметь различный прогноз.

Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется именно разработке критериев прогноза при раке желудка, к которым можно отнести биомолекулярные маркеры Ki-67, PCNA, p53 и уровень ангиогенеза в раке желудка [4; 5; 8; 9; 11; 12; 14–19]. В найденных нами литературных источниках данные о прогностическом значении изучаемых нами маркеров и уровня ангиогенеза в раке желудка неоднозначны [6; 11–17; 19].

Наиболее важными прогностическими характеристиками для злокачественных новообразований желудка являются глубина инвазии, наличие мета-

стазов в регионарных лимфатических узлах и стадия процесса [7]. Данные характеристики напрямую связаны с пролиферативной активностью опухоли. Другим значимым прогностическим фактором является гистологический тип опухоли.

Особенности маркеров Ki-67, PCNA, p53 и уровня ангиогенеза в прогнозе рака в зависимости от гистологического строения опухоли были рассмотрены нами ранее [4; 7].

Целью данного исследования явилось изучение роли антигенов Ki-67, PCNA, гена p53 и активности опухолевого неоангиогенеза в прогнозировании РЖ.

Материалы и методы

В ретроспективное иммуногистохимическое исследование вошли препараты 68 больных с диагнозом РЖ, проходивших лечение в отделениях абдоминальной хирургии государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер» г. Барнаула (главный врач А.Ф. Лазарев) в 1997–2002 гг. Все необходимые клинические данные были получены при изучении медицинской документации и при динамическом наблюдении за пациентами.

Затем отмечали данные о дате и причине смерти или времени последней явки больных, на основании которых определяли 5-летнюю выживаемость¹. Иммуногистохимическое исследование выполняли на опухолевой ткани желудков, удаленных во время первичного хирургического вмешательства без предшествующих лечебных воздействий. Для оценки стадии процесса использовали Международную классификацию по системе TNM (UICC–IAC, Wiley-Liss, 6th Edition, 2002) [2] и гистологическую классификацию ВОЗ 2000 [10], так как они являлись современными на период лечения исследуемых больных.

Иммуногистохимическому исследованию подвергали парафиновые срезы ткани, фиксированные в 10 %-ном забуференном формалине. Гистологические срезы толщиной 4 мкм депарафинизировали в толуоле.

Изучение уровня экспрессии Ki-67 проводили с использованием поликлональных антител (MIB 1), а для оценки экспрессии PCNA и p53 – моноклональных антител (PC 10 и DO 7, DAKO LSAB^R Kits, Дания).

Подсчет числа меченых клеток, приходящихся на 900–1100 всех опухолевых клеток, осуществляли в неперекрывающихся полях зрения в участках максимального мечения только в самых активных участках опухоли без дистрофических и некротических изменений.

Опухоли признавались как «маркер-позитивные», если было выявлено отчетливое ядерное окрашивание. Индекс мечения (ИМ) клеток маркерами определяли по формуле:

$$ИМ = \frac{\text{маркер}^+ \text{клетки} \times 100}{\text{опухолевые} \cdot \text{клетки}}$$

При изучении внутриопухолевой неоваскуляризации использовали такой критерий, как количество внутриопухолевых микрососудов (ВОМС) на единицу площади одного поля зрения при увеличении микроскопа в 1000 раз (объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$, площадь одного поля зрения 0,105 мм²) на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином с применением морфометрической сетки Автандилова [1] и при окрашивании маркером CD 31 (JC 70A, Bio Genix, США) [13; 17].

Всю полученную информацию вносили в специально созданную базу данных.

Обработку полученного массива информации проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.

Значимость между средними величинами и независимыми переменными оценивали с помощью t-test и считали статистически значимой, если значение «p» было менее или равно 0,05, а значение критерия t Стьюдента – 2 или более 2.

Выживаемость больных определяли с помощью метода Каплана-Майер. Достоверность различий выживаемости подтверждали по Cox'F-Test.

Оценку силы и значимости связи между выявленными факторами прогноза определяли методом корреляционного многофакторного анализа. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 .

¹Выживаемость – это количество (процент от исходного) больных, оставшихся в живых через определенный срок с момента операции в абсолютных цифрах и процентах.

Результаты и обсуждение

Для достижения поставленной цели было необходимо решить ряд задач:

- выбор критериев прогноза,
- выявление основных предикторов прогноза и их пороговых значений,
- определение выживаемости больных в зависимости от числа сверхпороговых значений маркеров в опухоли
- оценку прогностического значения маркеров согласно стадиям по системе TNM.

Характеристика больных

Средний возраст больных составил 58,5 $\pm$ 1 лет (от 38 до 79). Срок наблюдения – в среднем 48,1 $\pm$ 2 мес. (от 0,3 до 111 мес.; от 12 до 3380 дней). После лечения менее 1 года прожили 15 больных (22 % от всех изученных случаев), пережили 1 год 53 больных (77,8 %), 3 года – 37 (54,4 %) и 5 лет – 21 больной (30,9 %).

Критерии прогноза

Нами были выбраны две максимально различающиеся по выживаемости группы больных.

1 группа представлена больными, имеющими самый непродолжительный период жизни после операции, умершими от основного заболевания в течение первого года.

2 группа – больные, имеющие наиболее продолжительный период жизни после операции (5 и более лет). Прогностическую значимость оценивали с помощью критериев χ^2 , t и p.

Выявление основных предикторов прогноза

При анализе параметров в этих группах статистически значимые различия обнаружены в уровне экспрессии маркеров Ki-67 (p=0,02) и PCNA (p=0,01). Уровень экспрессии данных маркеров был выше в группе больных с непродолжительным периодом жизни после операции.

ИМ Ki-67 достигал 56,5% $\pm$ 5,6 (рис. 1а), ИМ PCNA – 74,9% $\pm$ 3,9 (рис. 2а). У больных с продолжительным послеоперационным периодом жизни ИМ Ki-67 уменьшался до 42,6% $\pm$ 4,4 (рис. 1б), ИМ PCNA – до 62,4% $\pm$ 4,4 (рис. 2б).

В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых различий между данными группами в уровне экспрессии мутированного гена-супрессора p53 (p=0,7) и плотности микрососудов (p=0,7). Таким образом, выявлены два наиболее значимых предиктора прогноза: ИМ Ki-67 и ИМ PCNA.

Определение прогностически значимых количественных порогов исследуемых параметров

После анализа выживаемости больных нами были определены «разграничительные точки» (*cut-off points*) – пороги значений ИМ маркеров и ВОМС (округленные значения медиан), при переходе за пределы которых прогноз значительно ухудшался.

Для маркера Ki-67 таковым было принято значение ИМ, равное 50 %. Для маркеров PCNA и p53 – 60 %. Для ВОМС – 3 микрососуда на 0,1 мм².

Далее все изученные образцы раковых опухолей желудка были разделены нами на группы, в одних из которых оказались карциномы с минимальными значениями изучаемых параметров (ниже установленных порогов), в других – карциномы с максимальными их значениями (выше установленных порогов).

Для этих групп при прямом анализе выживаемости была определена 5-летняя выживаемость и общие тенденции выживаемости в виде функции выживания (по Каплан-Майер с применением актуального способа просчитывания; рис. 3а–г).

При анализе зависимости прогноза РЖ от ИМ Ki-67 выявлено стойкое снижение 5-летней выживаемости по мере увеличения ИМ Ki-67. Лучший прогноз был в тех случаях, когда ИМ Ki-67 не превышал 50%, а 5-летняя выживаемость достигала 48,4%±9. При увеличении ИМ Ki-67 свыше 50% выявлено заметное снижение 5-летней выживаемости до 21,4%±7,9.

Регрессионный анализ выживаемости по Коксу выявил высокую прогностическую значимость ИМ Ki-67 ($\chi^2=8,7$; $t=2,9$; $p=0,003$). Графическое отражение анализа по Каплан-Майер, представленное на рис. 3а наглядно продемонстрировало различия прогноза: когда ИМ Ki-67 был меньше 50%, к 1826 дню (5 лет) после операции кумулятивная доля выживших составила 0,59; когда ИМ Ki-67 был больше 50%, доля выживших была равна 0,27.

При изучении экспрессии PCNA лучший прогноз был в тех случаях, когда ИМ PCNA не превышал 60%, а 5-летняя выживаемость достигала 52,6%±11,8. При увеличении ИМ PCNA свыше 60% выявлено заметное снижение 5-летней выживаемости до 27,5%±7,1. Статистическая значимость полученных данных не вызывала сомнений – при регрессионном анализе выживаемости по Коксу для маркера PCNA получены следующие результаты значимости параметра: $\chi^2=6,9$; $t=2,5$; $p=0,009$. Графическое отражение двухвариантного анализа по Каплан-Майер наглядно продемонстрировало изменение пропорций выживаемости при различных вариантах ИМ PCNA (см. рис. 3б). Кумулятивная доля выживших к 1826 дню (5 лет) после операции при ИМ PCNA < 60% составила 0,75; для пациентов с ИМ PCNA ≥ 60% – 0,3. Таким образом, регрессионный анализ выживаемости по Коксу подтвердил прогностическую значимость основных предикторов прогноза.

ИМ p53 не оказывал значимого влияния на прогноз выживаемости. При ИМ p53 < 60% 5-летняя выживаемость достигала 34,1%±7,2, а при ИМ p53 ≥ 60% – 40%±13,1.

При регрессионном анализе значимости параметра по Коксу для маркера p53 получены следующие результаты: $\chi^2=0,03$; $t=0,2$; $p=0,9$. Графическое отражение двухвариантного анализа Каплан-Майер продемонстрировало изменение пропорций выживаемости при различных вариантах ИМ p53 (см. рис. 3в). Кумулятивная доля выживших к 1826 дню (5 лет) при ИМ p53 < 60% составила 0,42; при ИМ p53 ≥ 60% повышалась до 0,53.

По данным васкуляризации опухоли 5-летняя выживаемость при BOMC < 3 достигала 44%±10,1, а при BOMC ≥ 3 снизилась до 29,4%±7,8. Регрессионный анализ значимости параметра по Коксу не выявил статистической значимости для внутриопухолевой плотности микроциркуляторного русла: $\chi^2=1,8$; $t=1,3$; $p=0,2$.

Двухвариантный анализ Каплан-Майер выявил изменение пропорций выживаемости при различных вариантах BOMC (см. рис. 3г). Кумулятивная доля выживших к 1826 дню (5 лет) при BOMC < 3 составила 0,61; при BOMC ≥ 3 доля выживших снижалась до 0,31.

Сопоставление суммы сверхпороговых значений маркеров с выживаемостью больных, глубиной инвазии и регионарным метастазированием.

Следующим этапом нашего исследования стало выяснение значимости для прогноза выживаемости сочетания нескольких сверхпороговых значений изучаемых параметров в опухолях одних и тех же больных. Все 68 пациентов были поделены на 5 групп:

в группу 0 вошли все случаи, в которых ни один из параметров не превышал установленного нами порогового значения (7 случаев, 10,3 %),

в группу 1 вошли случаи с одним сверхпороговым значением параметра (13 случаев, 19,1 %),

в группу 2 соответственно этой логике – с двумя таковыми значениями (28 случаев, 41,2 %),

в группу 3 – с тремя (12 случаев, 17,6 %),

в группу 4 вошли случаи, в которых все параметры имели значения, превышающие порог условно неблагоприятного значения (8 случаев, 11,8 %).

Мультивариантный анализ Каплан-Майер наглядно продемонстрировал различия между ними (см. рис. 3д). Регрессионный анализ выживаемости по Коксу при этом выявил высокую статистическую значимость совокупности сверхпороговых параметров ($\chi^2=15,2$, $t>2$, $p=0,004$). Для группы 0 кумулятивная доля выживших к 1826 дню (5 лет) и к моменту максимального дожития (9,3 года) после операции составила 0,8. Для группы 1 равнялась 0,82. В группе 2 – 0,37. Для группы 3 составила 0,3. Для группы 4 были выявлены самое низкое значение кумулятивной доли выживших – 0,12.

В группе больных с непродолжительным периодом жизни после операции значимо чаще ($t=2,6$) наблюдали 2 сверхпороговых параметра (это было сочетание PCNA и BOMC) или 4, реже – 1 (p53), и никогда не отмечали сочетания 4 допороговых значений. У большинства больных с непродолжительным периодом послеоперационной жизни находили сверхпороговое значение основных предикторов прогноза (ИМ PCNA – в 80 % случаев, ИМ Ki-67 – в 60 % случаев).

Напротив, в группе больных с продолжительным послеоперационным периодом жизни никогда не наблюдали 4 сверхпороговых параметра вместе, чаще отмечали 2 или один; а сверхпороговые значения основных предикторов прогноза регистрировали у меньшего количества больных (ИМ PCNA – в 52 % случаев, ИМ Ki-67 – в 29 % случаев), но данные не были статистически значимыми ($t=1,5$).

Из 68 рассмотренных данных в 12 случаях был диагностирован т.н. «кранний» РЖ (карцинома с локализацией в пределах слизистой оболочки, что, согласно 5 изданию классификации TNM, соответствует pTis, и/или подслизистого слоя – pT1). Причем 9 из них имели продолжительный период жизни после операции, остальные 3 пережили только 3-летний рубеж.

В таких опухолях преимущественно ($t=3$) отмечали 1 сверхпороговый параметр (тогда им был ИМ p53) или ни одного, и никогда – сочетание 4 сверхпороговых параметров; сверхпороговые значения основных предикторов прогноза регистрировали у небольшого количества больных (ИМ PCNA – в 25 % случаев, ИМ Ki-67 – в 8 % случаев).

В местнораспространенных опухолях с инвазией мышечной оболочки и за ее пределы (T2–4) значимо чаще ($t=5,2$) отмечали 2 или 3 сверхпороговых параметра одновременно (это было сочетание PCNA, BOMC и Ki-67), крайне редко – ни одного; а сверхпороговые значения основных предикторов прогноза находили у большого количества больных (ИМ PCNA – в 75 % случаев, ИМ Ki-67 – в 50 % случаев).

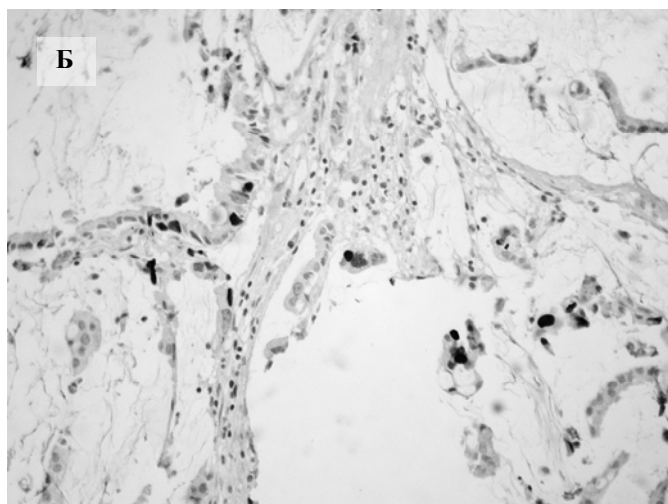
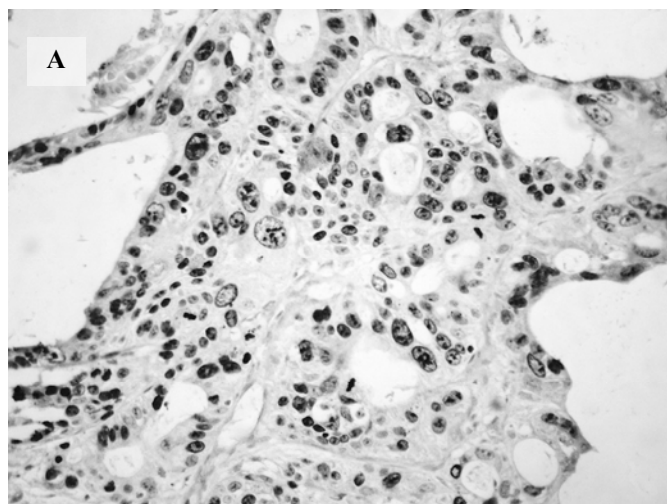


Рис. 1. Световая микроскопия. Увеличение $\times 400$.
Иммуногистохимическое окрашивание. Экспрессия онкогена Ki-67 в РЖ:
А – при ИМ Ki-67 $> 50\%$;
Б – при ИМ Ki-67 $< 50\%$.

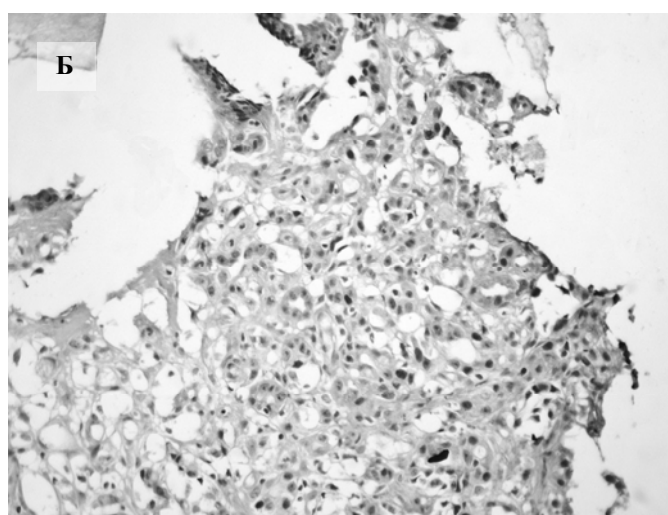
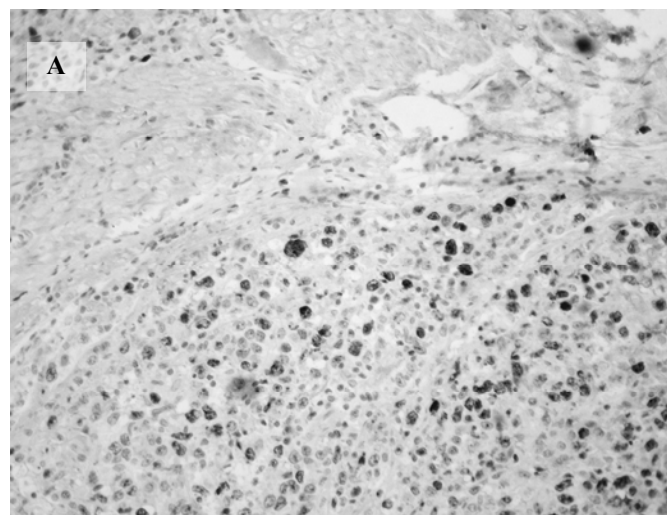


Рис. 2. Световая микроскопия. Увеличение $\times 400$.
Иммуногистохимическое окрашивание. Экспрессия онкогена PCNA в РЖ:
А – при ИМ PCNA $> 60\%$;
Б – при ИМ PCNA $< 60\%$.

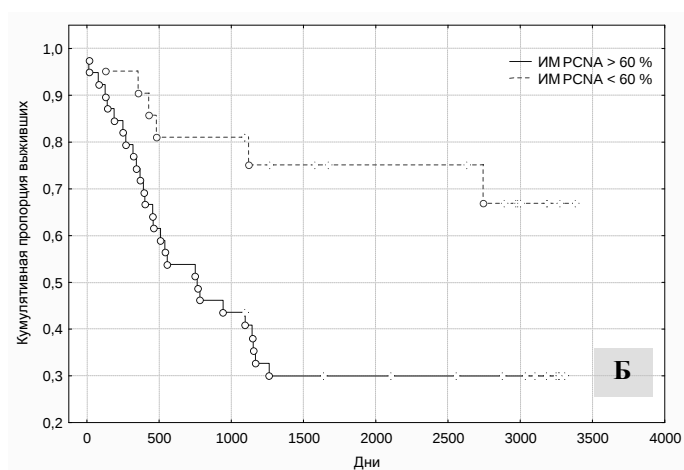
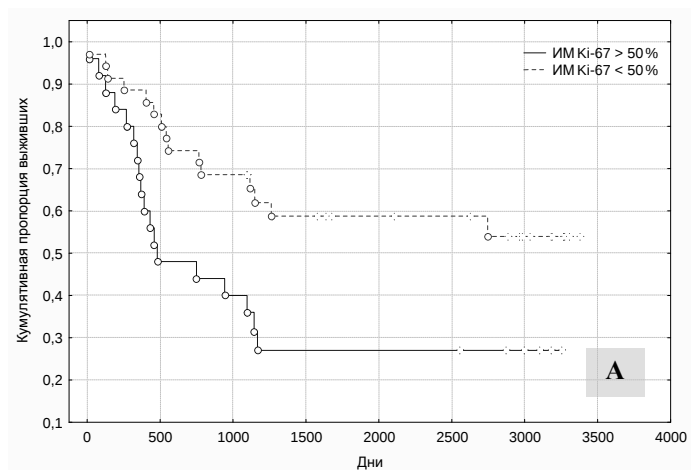


Рис. 3. Регрессионные модели (по Каплан-Мейеру) кумулятивной доли выживших среди больных РЖ при исследовании:
А – ИМ Ki-67;
Б – ИМ PCNA;

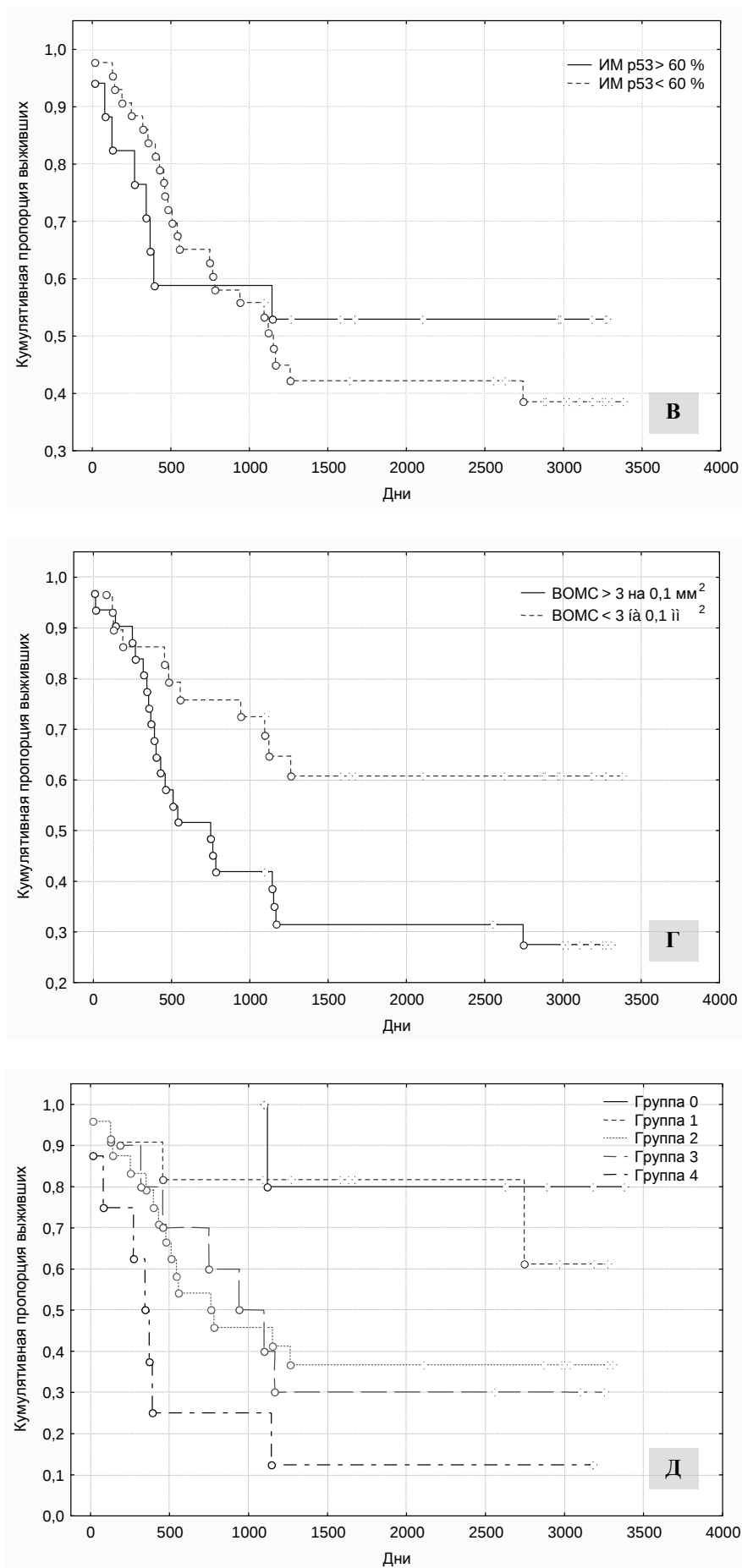


Рис. 3. Регрессионные модели (по Каплан-Мейеру) кумулятивной доли выживших среди больных РЖ при исследовании:
 В – IM p53;
 Г – BOMC;
 Д – количества сверхпороговых параметров.

Отличия были обнаружены между карциномами с метастазами в регионарных лимфатических узлах и опухолями без метастазов.

При отсутствии метастазов (30 случаев) значимо чаще ($t=2,6$) выявляли 1 ($p53$), 2 (PCNA и $p53$) или ни одного сверхпорогового параметра, крайне редко – сочетание 4; а сверхпороговые значения основных предикторов прогноза регистрировали у небольшого количества больных (ИМ PCNA – в 40% случаев, ИМ Ki-67 – в 27% случаев). У 38 больных были найдены метастазы в регионарных лимфатических узлах.

В этих случаях наиболее часто ($t=5,1$) сверхпороговых величин достигали 2 или 3 параметра (это было сочетание BOMC, PCNA и Ki-67), крайне редко – 1 ($p53$), и никогда – ни одного; сверхпороговые значения основных предикторов прогноза отмечали у значительного количества больных (ИМ PCNA – в 91% случаев, ИМ Ki-67 – в 60% случаев).

В группе 1 значимо чаще ($t=2,8$) преобладал сверхпороговый ИМ $p53$, редко – BOMC и никогда – Ki-67.

В группе 2 значимо чаще ($t=3,5$) обнаруживали сверхпороговые ИМ PCNA и BOMC, редко – $p53$.

В группе 3 сверхпороговыми были ИМ Ki-67, PCNA и BOMC, и никогда – $p53$.

Среди всех 68 изученных случаев сверхпороговые значения ИМ PCNA и BOMC встречались в 2 раза чаще ($t=3,4$), чем $p53$ и Ki-67.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – С. 290.
2. Виттекин Ч., Грин Ф.Л. TNM Атлас. Иллюстрированное руководство по TNM/pTNM классификации злокачественных опухолей. 5-е издание, 2004, под ред. Ганцева Ш.Х. – М.: МИА, 2007. – С. 86–89.
3. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г., Лазарев А.Ф. и др. Анализ причин смертности населения России // Вестник Российской АМН. – 2007. – № 7. – С. 17–27.
4. Зорькин В.Т., Лазарев А.Ф., Климачев В.В. и др. Взаимосвязь неоваскуляризации и пролиферативной активности в недифференцированном раке желудка с метастазами в регионарных лимфатических узлах // Современные проблемы клинической цитоморфологии. Тезисы Всероссийской конференции с международным участием, посвященные памяти член-корр. РАМН, з.д.н. РФ, профессора Олега Константиновича Хмельницкого и 25-летию цитологии кафедры патологической анатомии СПб МАПО. – Санкт-Петербург, 2007. – С. 37–8.
5. Зорькин В.Т., Лазарев А.Ф., Климачев В.В. и др. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера Ki-67 в прогнозе рака желудка // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием 9–10 октября 2009г. «100-летие Российского общества патологоанатомов». – С.-Петербург, 2009. – С. 130–1.
6. Колобаев И.В. Выбор объема лимфаденэктомии при раннем раке желудка. Авторефер. дисс. ... канд. мед. наук [Электронный ресурс] / ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена» Росмедтехнологий. – Электронные данные. – М., 2009. – Заглавие с экрана. – Режим доступа: <http://www.mnioi.ru/25/15/330>
7. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Зорькин В.Т. и др. Роль биомолекулярных онкогенов в оценке местной распространенности рака желудка // Проблемы клинической медицины. – Барнаул. – 2006. – 2(6). – С. 30–5.
8. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Зорькин В.Т. и др. Роль антигенов Ki-67, PCNA и гена-супрессора $p53$ в определении прогноза рака желудка (РЖ) // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием 24–25 июня 2008 г. под ред. Лазарева А.Ф. «Совершенствование онкологической помощи в современных условиях». – Барнаул. – 2008. – С. 113–5.
9. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Иммуногистохимическая диагностика опухолей слюнных желез, пищевода, желудка, толстой кишки, печени. Петров С.В., Райхлин Н.Т. (ред.). Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – 3-е изд., доп. и перераб. – Казань: Титул, 2004. – С. 68–75.
10. Hamilton S.R., Aaltonen L.A. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System. – Lyon: IARC Press, 2000. – P. 37–66.
11. Juvan R., Hudler P., Gazvoda B. et al. Significance of genetic abnormalities of $p53$ protein in Slovenian patients with gastric carcinoma // Croat. Med. J. – 2007. – 48(2). – P. 207–17.
12. Kyu E.L., Hyuk-Joon L., Yoon H.K. et al. Prognostic Significance of $p53$, nm23, PCNA and c-erbB-2 in Gastric Cancer // Jap. J. of Clinical Oncology. – 2003. – 33. – P. 173–9.
13. Matsuyama K., Chiba Y., Sasaki M. et al. Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – 65. – P. 1405–9.
14. Min L.K., Noh S.M. Title Assessment of Microvessel Density and Expression of $p53$, Ki67 in Gastric Adenocarcinoma: Relationship to the Clinicopathological Parameters // J. Korean surgical society. – 2003. – 065(06). – P. 508–14.
15. Martin B., Paesmans M., Mascaux C. et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis // Br. J. Cancer. – 2004. – 91. – P. 2018–25.
16. Nitti D., Mocellin S., Marchet A. et al. Recent advances in conventional and molecular prognostic factors for gastric carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2008. – 17(3). – P. 467–83.
17. Parums D.V., Cordell J.L., Micklem K. et al. JC70: a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections // J. Clin. Pathol. – 1990. – 43. – P. 752–7.
18. Ru G.Q., Zhao Z.S. mRNA expression of basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor in gastric carcinoma and significance thereof // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2008. – 88(29). – P. 2030–5.
19. Tenderenda M. Potential prognostic value of angiogenesis, cell proliferation and metastasing in patients with surgically treated gastric cancer-current knowledge // Wiad. Lek. – 2006. – 59(11–12). – P. 855–60.

Таким образом, в опухолях с наименее благоприятными характеристиками (большой глубиной инвазии, наличием регионарных метастазов, прожившие менее 1 года после операции) чаще наблюдали 2 и 4 сверхпороговых параметра, среди которых преобладали показатели ИМ PCNA и BOMC, редко – $p53$. В опухолях с более благоприятными характеристиками (ранний РЖ, отсутствие регионарных метастазов, пережившие 5 и более лет после операции) либо не было сверхпороговых величин, либо определяли высокие значения ИМ $p53$, реже – Ki-67 и BOMC.

Выводы

1. Маркеры Ki-67 и PCNA имеют значимую связь с выживаемостью больных раком желудка. Уровень экспрессии маркеров Ki-67 и PCNA значимо выше в группе с непродолжительным периодом жизни после операции по сравнению с больными с продолжительным периодом послеоперационной жизни.
2. Из числа изученных маркеров можно выделить два наиболее значимых предиктора прогноза: Ki-67 и PCNA. 5-летняя выживаемость была выше, когда ИМ Ki-67 не превышал порог 50 %, ИМ PCNA – 60 %.
3. Больные с наибольшим количеством сверхпороговых значений изученных маркеров имеют наименьшую вероятность длительной послеоперационной выживаемости.