

Рак желудка без поражения регионарных ЛУ

Оценка влияния оптимальной совокупности факторов на прогноз

М. В. ШАЙДОРОВ, В. Е. ЕРМАКОВ, А. С. ФРОЛОВ, Городская клиническая больница № 5 «МедВАЗ» г. Тольятти.

Использование методов иммуногистохимии позволяет в большинстве опухолей выявить признаки, типичные для того или иного новообразования. Это повышает точность диагностики онкозаболеваний, что весьма важно для выбора адекватного лечения. Метод иммуногистохимии считается одним из самых перспективных для оценки экспрессии молекулярных маркеров. Большое значение придается прогностической ценности определения различных онкомаркеров. Задачей данного исследования было выявление взаимосвязи между экспрессией онкомаркеров и прогнозом заболевания, а также оценки роли комплекса различных факторов при раке желудка без поражения регионарных лимфоузлов I и II стадии. Выбор данной группы наблюдений был обусловлен тем обстоятельством, что лечение этой категории пациентов, как правило, ограничено хирургическим вмешательством.

Проведен анализ данных у 43 пациентов с раком желудка указанных стадий. Все больные подверглись хирургическому лечению. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа — прожившие менее 3 лет после лечения и 2-я группа — прожившие более 3 лет.

Отслежено значение оптимальной совокупности 7 прогностических факторов: степени дифференцировки, степени инвазии, характера анатомического роста, возраста, экспрессии p53, ki-67, Her-2/neu.

Таблица 1
Влияние стадии заболевания на 3-летнюю выживаемость

Стадия	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Ia	9 (40,9%)	11 (52,4%)
Ib	7 (31,8%)	5 (23,8%)
II (без поражения регион. лимфоузлов)	6 (27,3%)	5 (23,8%)

Как видно из представленной таблицы, на ранних стадиях отчетливой связи между стадией заболевания и 3-летней выживаемостью не отмечалось.

Таблица 2
Влияние степени дифференцировки опухоли на 3-летнюю выживаемость

Степень дифференцировки	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Низкодифференцированный	11 (50%)	5 (23,8%)
Умереннодифференцированный	7 (31,8%)	9 (42,9%)
Высокодифференцированный	4 (18,2%)	7 (33,3%)

В 1-й группе чаще встречалась низкодифференцированная форма рака (50%), чем во 2-й (23,8%) и, соответственно, реже — умеренно- и высокодифференцированные формы.

Таблица 3
Влияние характера анатомического роста опухоли на 3-летнюю выживаемость

Характер анатомического роста	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Экзофитный	10 (45,5%)	14 (66,7%)
Эндофитный	12 (54,5%)	7 (33,3%)

В 1-й группе чаще встречалась эндофитная форма рака (54,5%), а во 2-й — экзофитная форма (66,7%).

Отчетливых различий в группах по возрасту в ходе данного исследования выявлено не было, но отмечалась тенденция к худшему прогнозу в более молодом возрасте, что подтверждается рядом авторов.

Таблица 4
Влияние экспрессии p53 на 3-летнюю выживаемость

Экспрессия p53	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Негатив	5 (22,7%)	13 (61,9%)
Позитив	17 (77,3%)	8 (38,1%)

Среди пациентов 1-й группы большинство было p53-позитивными (77,3%), у больных 2-й группы позитив встречался в 2 раза реже (38,1%).

Отмечалось влияние экспрессии ki-67 на 3-летнюю выживаемость. В группе проживших менее 3 лет процент негативных составил 18,2%, а позитивных — 81,8%. В группе

Таблица 5
Влияние экспрессии ki-67 на 3-летнюю выживаемость

Экспрессия ki-67	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Негатив	4 (18,2%)	14 (66,6%)
Умереннопозитивные	8 (36,4%)	3 (14,3%)
Яркопозитивные	10 (45,4%)	4 (19,1%)

проживших более 3 лет имелись отличия — негативных было 66,6%, позитивных — 23,4%.

Таблица 6
Влияние Her-2/neu-статуса на 3-летнюю выживаемость

Her-2/neu-статус	3-летняя выживаемость	
	менее 3 лет	прожившие 3 года
Негатив	19 (86,3%)	21 (100%)
Позитив	3 (13,7%)	

Среди проживших менее 3 лет процент Her-2/neu-негативных составил 86,3%, позитивных — 13,7%. В группе проживших более 3 лет не было Her-2/neu-позитивных, процент негативных составил 100%.

Отмечалась отрицательная корреляционная связь с коэффициентом корреляции 0,44 между степенью экспрессии ki-67 и степенью дифференцировки опухоли; между уровнем инвазии и степенью дифференцировки (коэффициент корреляции 0,49); между позитивом по p53 и количеством умерших до 3 лет (коэффициент корреляции 0,33).

На основании полученных данных проведено математическое моделирование прогноза при помощи дискриминационного анализа. Этот метод позволяет по совокупности различных переменных значений общих признаков, характеризующих отличающиеся друг от друга выборки, определить принадлежность объекта к заранее известным переменным к одной из этих выборок. Анализ проводился с использованием Microsoft Excel и дополнительного пакета макросов. Использовался прикладной пакет для проведения медико-биологических исследований (авторы С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич). Подбор признаков осуществлялся по максимальной корреляционной связи между значением признака и исходом заболевания. При использовании данной модели возможно определение принадлежности пациента к 1-й или 2-й группе после введения следующих данных — степень инвазии, поражение регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, форма анатомического роста, экспрессия p53, ki-67, Her-2/neu. Достоинством данной модели является увеличение степени достоверности прогноза с увеличением числа наблюдений. Другим позитивным качеством модели является техническая простота применения (минимальные требования — наличие компьютера с установленным Microsoft Excel).

Определение неблагоприятного прогноза (принадлежность конкретного пациента по результатам моделирования к 1-й группе) позволяет предложить проведение адьювантной химиотерапии уже на указанных выше стадиях заболевания.

Литература

1. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. «Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL». Украина, Киев, изд. «Морисон» 2000 г.
2. Ayse DURSUN, Aylar POYRAZ, Beth CELIK, Glen AKYOL Expression of c-erbB-2 Oncoprotein in Gastric Carcinoma: Correlation with Histopathologic Characteristics and Analysis of Ki-67. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH. Vol 5, No 2, 1999.
3. S. Chariyalertsak, K. Sugano, H. Ohkura: Comparison of c-erbB-2 oncoprotein expression in tissue and serum of patients with stomach cancer. Tumor Biol 15: 294-303, 1994.
4. B. F. Chen, A. J. Marrogi, S. M. Freeman: Gastric carcinoma recept issues in prognostic factors. J Lou State Med Soc 147: 138-145, 1995.
5. H. Orita, Y. Maehara, Y. Emi: C-erbB-2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. Hepatogastroenterology 44: 294-298, 1997.
6. K. Motojima, J. Furui, N. Kohara: erb-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. Surgery 11: 349-354, 1994.
7. E. Y. Lee, M. L. Cibull: Expression of HER-2/neu oncoprotein and epidermal growth factor receptor and prognosis in gastric carcinoma. Arch. Patol. Lab. Med. 118: 235-239, 1994.
8. Baba M., Konno H., Tanaka T., Kamiya K., Baba S., Sugimura H., Nakamura S.: Relationship of p53 and Helicobacter pylori to clinicopathological features of human remnant stomach cancer after gastric surgery for primary gastric cancer. Oncol Rep. 2001 Jul-Aug; 8 (4):831-4, 2001.
9. F. Graziano, S. Cascinu, M. P. Staccioli, V. Catalano, M. C. Rossi, A. M. Baldelli, P. Giordani, P. Muretto, G. Catalano: Potential role and chronology of abnormal expression of the Deleted in Colon Cancer (DCC) and the p53 proteins in the development of gastric cancer. BMC Cancer; 1 (1):9, 2001.