

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ**

**ЛЕВИК ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.33–006.6.–07:577.112]–08–035

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА  
З УРАХУВАННЯМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПРОФІЛЮ ПУХЛИНИ**

14.01.07 – онкологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Запорізькому державному медичному університеті

**Науковий керівник** доктор медичних наук, професор  
**Шевченко Анатолій Іванович**,  
Запорізький державний медичний університет,  
завідувач кафедри онкології і онкохірургії

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор  
**Кіркільєвський Станіслав Ігорович**,  
Національний інститут раку,  
завідувач науково-дослідного  
хірургічного відділу

доктор медичних наук, професор  
**Бондаренко Ігор Миколайович**,  
Державний заклад «Дніпропетровська  
медична академія» МОЗ України,  
завідувач кафедри онкології  
і медичної радіології

Захист відбудеться «28» грудня 2016 року о 13 годині  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01  
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці  
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «28» листопада 2016 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С.О. Родзаєвський

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Щороку у світі реєструють близько 1 млн нових випадків раку шлунка (РШ) (Ferlay J. et al., 2015), а найвищі показники захворюваності та смертності спостерігаються в країнах із середнім та низьким рівнями економіки (Matsuyama K., 2006).

За даними ВООЗ, РШ продовжує посідати третє місце за показниками смертності в світі (723 тис. випадків, 8,8 % від загальної кількості смертей від раку) (Alwan A., 2011; Ferlay J. et al., 2015). В Україні захворюваність на РШ складає 21,2 випадки на 100 тис. населення (у чоловіків – 27,8, у жінок – 15,6), що становить 7,8 та 4,8 % від загальної кількості злоякісних захворювань. У структурі смертності від злоякісних новоутворень в Україні РШ входить до п'ятірки найбільш поширених захворювань, стандартизований показник смертності складає 16,8 на 100 тис. населення (у чоловіків – 22,4, у жінок – 12,0), що відповідає 10,9 і 8,2 % від загальної кількості (Колеснік О. О., Федоренко З. П. та співавт., 2015).

Наведені показники демонструють необхідність поліпшення діагностики і лікування РШ, основним методом лікування якого на сьогодні є хірургічна операція. Проведення радикальної резекції з D2 лімфодисекцією є стандартом лікування в Японії з 2000 року (Жерлов Г. К. та співавт., 2008; Japanese Gastric Cancer Association, 2011), а в США з 2001 року, в Україні з 2007 року. Проте, п'ятирічна виживаність хворих на РШ в світі дотепер залишається низькою (Зыков Д. В., 1999; Бердов Б. А. та співавт., 2006; Тер-Ованесов М. Д., 2007; Самсонов Д. В., 2010).

Шляхи поліпшення віддалених результатів лікування РШ багато авторів закономірно пов'язують із розробкою комбінованих і комплексних методів (Думанский Ю. В., 2009; Котов А. А., 2013). Оскільки РШ низькочутливий до променевої терапії, виникає необхідність доповнити хірургічне лікування хіміотерапевтичним.

Однак вибір схем хіміотерапії ґрунтується на їх інтуїтивному підборі, без достатнього врахування об'єктивних показників прогнозу захворювання, молекулярно-генетичних особливостей пухлини.

У зв'язку з цим, є актуальним вивчення молекулярно-біологічних маркерів у пухлинній клітині (Allgayer H. et al., 1997; Ross J. S. et al., 2001; Степанова Е. В., 2008; Rüschoff J. et al., 2010; Зенюков А. С., 2011). Вони несуть додаткову інформацію про здатність пухлини до проліферації, інвазії, метастазування (Зенюкова Т. В. та співавт., 2011), а також дозволяють прогнозувати індивідуальну чутливість до хіміотерапії (Щепотін І. Б. та співавт., 2010).

Поява досліджень, що свідчать про наявність експресії маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 у пухлинах шлунка, дають підстави для вибору хіміотерапії РШ з їх урахуванням. Факторами, що сприяють збереженню інтересу до цієї проблеми, є низка закордонних публікацій, присвячених спробам використання даних імуногістохімічного дослідження з метою прогнозування перебігу РШ (Yu G. Z. et al., 2009; Луд А. Н. та співавт., 2010; Gasperoni S. et al., 2010; Gordon M. A. et al., 2013; Voku N., 2014).

Встановлений зв'язок між рівнем експресії маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 і чутливістю до хіміотерапії раку молочної залози, колоректального раку. У ряді публікацій досліджується підбір схем хіміотерапії за допомогою імуногістохімічних маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53, але щодо резектабельного РШ таких публікацій нами не виявлено, тобто, питання чутливості до хіміопрепаратів та призначення індивідуальних схем лікування прооперованим хворим з урахуванням експресії вищезазначених маркерів залишається відкритим.

Пошуки нового підходу в лікуванні РШ та подолання резистентності до хіміопрепаратів спонукало до необхідності оцінки його імуногістохімічного статусу для призначення індивідуальних схем ад'ювантної хіміотерапії.

Вивчення рецепторного статусу пухлини, його зв'язку з прогресуванням захворювання, і застосування імуногістохімічних маркерів при призначенні ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РШ, є важливими та актуальними питаннями, вирішення яких, сприятиме підвищенню ефективності та дозволить подовжити життя пацієнтів і поліпшити його якість.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана за планом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету на тему: «Пошук шляхів поліпшення методів лікування злоякісних пухлин» (шифр ІН. 14.01.07.11/к; державний реєстраційний номер 01080005118; 2008–2210 рр.).

**Мета дослідження:** поліпшити результати лікування хворих на резектабельний РШ шляхом індивідуалізації призначення ад'ювантної хіміотерапії з урахуванням молекулярного профілю пухлини.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити молекулярний профіль пухлин (рівень експресії маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53) у хворих на РШ ІВ–ІІІ стадій.
2. Визначити зв'язок молекулярного профілю пухлини з клініко-морфологічними факторами у хворих на РШ ІВ–ІІІ стадій.
3. Виділити прогностично несприятливі групи хворих на резектабельний РШ за рівнями експресії Ki-67, HER-2/neu, p53 щодо загальної виживаності.
4. Дослідити зв'язок експресії маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 з частотою прогресування резектабельного РШ ІВ–ІІІ стадій.
5. Оцінити ефективність застосування ад'ювантної хіміотерапії в лікуванні хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій з урахуванням молекулярного профілю пухлини.
6. Розробити алгоритм лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій з урахуванням молекулярного профілю пухлини.

**Об'єкт дослідження:** резектабельний РШ.

**Предмет дослідження:** імуногістохімічний статус пухлин шлунка у хворих на резектабельний РШ та вплив експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 у клітинах первинної пухлини на перебіг захворювання та ефективність ад'ювантної поліхіміотерапії.

**Методи дослідження:** клінічні, променеві (рентгенографія, комп'ютерна томографія, ультразвукове дослідження), лабораторні, ендоскопічні, морфологічні (гістологічний та імуногістохімічний), статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше визначені особливості експресії, кореляції імуногістохімічних маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 з

клініко-морфологічними факторами та їх взаємний вплив на загальну і безрецидивну виживаність хворих на резектабельний РШ.

Вперше встановлений несприятливий вплив рівня експресії Ki-67 –  $(37,0 \pm 6,9) \%$  і більше на показники загальної виживаності хворих на РШ ІВ стадії.

Вперше встановлено, що підвищити показники загальної виживаності хворих на резектабельний РШ за рахунок проведення ад'ювантної хіміотерапії можливо у хворих з наявністю в первинній пухлині рівня експресії  $p53 \geq (36,7 \pm 6,2) \%$  або у хворих на РШ (T1–4bN0M0) за наявності експресії HER-2/neu  $(21,6 \pm 2,6) \%$ .

Вперше визначений несприятливий вплив експресії  $p53 > 25 \%$  на прогресування РШ: продовження захворювання протягом 36 міс. відмічено у 63,4 % пацієнтів з високою експресією p53.

Вперше проведений аналіз залежності між молекулярним профілем пухлини та ефективністю ад'ювантної хіміотерапії у хворих на резектабельний РШ, що дає можливість оптимізувати лікування РШ для кожного хворого індивідуально. Так, призначення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ (T1–4bN0M0) з наявністю  $> 25 \%$  Ki-67 позитивних клітин у пухлині або з експресією HER-2/neu  $< 10 \%$ , та пацієнтам (T1–4bN0–1M0) з Ki-67  $\leq 25 \%$  підвищує трирічну загальну виживаність. У разі наявності експресії  $p53 > 25 \%$  у пухлині необхідне призначення хіміотерапії в післяопераційному періоді.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблений план лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій. Доповнення імуногістохімічного дослідження зразків первинної пухлини на рівень експресії Ki-67, HER-2/neu та p53 дозволить визначити хворих на резектабельний РШ, яким необхідне проведення ад'ювантної хіміотерапії. Пацієнтам з резектабельним РШ ІВ–ІІ стадії або з N-, за наявності експресії Ki-67  $> 25 \%$  чи експресії HER-2/neu  $< 10 \%$ , або пацієнтам з РШ ІВ–ІІІ стадії з експресією Ki-67  $\leq 25 \%$  незалежно від стану регіонарних лімфовузлів, необхідне призначення ад'ювантної хіміотерапії. Проведення комплексного лікування пацієнтів з експресією HER-2/neu  $\geq 10 \%$  у клітинах РШ ІВ–ІІІ стадії не є доцільним, оскільки це не підвищує виживаність.

За наявності в первинній пухлині хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадії експресії  $p53 > 25 \%$  необхідне проведення післяопераційної хіміотерапії, оскільки це дозволить підвищити виживаність.

Визначений план лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадії рекомендовано для впровадження в лікувальних закладах онкологічного профілю.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практику абдомінального відділення Комунальної установи «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер»; Комунальної установи «Міжрайонний Мелітопольський онкологічний диспансер» та онкологічному відділенні Комунальної установи «Бердянська міська лікарня».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Автор здійснила інформаційно-патентний пошук, брала участь в обстеженні та лікуванні 70 % хворих. Особисто здобувачем було зібрано та

проаналізовано клінічний матеріал, безпосередні та віддалені результати лікування, виконана статистична обробка отриманих результатів. Усі ідеї, висновки та практичні рекомендації, описані у дисертації, сформульовані безпосередньо автором. При написанні дисертації не було використано жодних наукових розробок та ідей співавторів публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження повідомлені та обговорені на: 72 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), XI конференції молодих онкологів України за участю міжнародних спеціалістів «Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології» (Київ, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю (для молодих вчених) «Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухли» (Київ, 2013), Всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014.), «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 2015), міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики» (Одеса, 2015).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 5 статей у провідних фахових виданнях, затверджених ДАК України, з яких 1 – що входять до наукометричної бази Scopus, 6 – тези конференцій. Одержано патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 148 сторінках машинопису і складається з вступу, огляду літератури, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 214 джерел (44 кирилицею та 170 латиницею); ілюстровано 15 таблицями, 34 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань до дослідженні прийняли участь 142 пацієнта з резектабельним РШ ІВ–ІІІ стадій, які отримували лікування в абдомінальному відділенні КУ «Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер» Запорізької обласної ради з 2006 по 2013 роки.

Для порівняльного аналізу пацієнтів було розділено на дві групи.

Хворим групи порівняння (73 пацієнти з резектабельним РШ ІВ–ІІІ стадій) було проведене лише хірургічне лікування без хіміотерапії. Частина пацієнтів – 42 хворих (57,6 %) відмовилися від комплексного лікування з особистих обставин, незважаючи на існуючі стандарти. Також до групи порівняння було залучено 31 хворого (42,5 %) ретроспективно.

Основну групу склали 69 хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій. Усі пацієнти основної групи отримали комплексне лікування (хірургічне лікування та системна хіміотерапія фторпіримідинами). До основної групи увійшло 40 хворих на РШ (58,0 %), які були проліковані за схемою: 5-фторурацил 425 мг/м<sup>2</sup> на добу та Са-фолінат 20 мг/м<sup>2</sup> на добу з першого по п'ятий день циклу, та 29 пацієнтів

(42,0 %), які отримували монохіміотерапію похідними піримідинів – капецитабін (кселода) 1000 мг/м<sup>2</sup> двічі на добу, кожні два тижні з перервою в один тиждень, і були залучені ретроспективно.

Співвідношення чоловіків та жінок 1,6:1 (61,5 та 38,5 % відповідно). Віком до 60 років було проліковано 60 хворих (42,3 %) та понад 60 років – 82 пацієнти (57,7 %). Середній вік хворих становив (60,14 ± 9,8) років. Хворих на РШ ІВ стадії було 20 (14,1 %), з II стадією – 41 (28,9 %) та з III стадією – 80 (57,0 %) пацієнтів. За локалізацією пухлини в шлунку 19 пацієнтів (13,4 %) мали рак верхньої третини шлунка, 10 хворих (7,0 %) – середньої третини, 85 пацієнтів (59,9 %) – нижньої третини та 28 хворих (19,7 %) – поширення пухлини на дві третини або тотальне ураження органа.

Мінімальний термін спостереження за хворими склав 36 місяців.

Для передопераційного виявлення поширення пухлинного процесу усім хворим виконували об'єктивне обстеження, рентгеноскопичне та рентгенографічне контрастне дослідження стравоходу та шлунка, фіброендогастроскопія з біопсією та наступним гістологічним дослідженням біоптату, рентгенографічне дослідження легень, ректороманоскопічне та фіброколоноскопичне дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і таза або спіральну комп'ютерну томографію органів черевної порожнини і таза з контрастуванням. Під час передопераційного обстеження та до прийняття рішення щодо проведення хіміотерапії усім хворим виконано електрокардіографічне та ехокардіоскопічне дослідження, лабораторні аналізи зразків крові та сечі.

Імуногістохімічне дослідження експресії Ki-67, HER-2/neu і p53 проводили на парафінових зрізах операційних зразків пухлин усіх 142 хворих з використанням моноклональних антитіл: Мо a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1, Мо a-Hu p53 Protein, Clone DO-7, поліклональних антитіл Rb a-Hu c-erbB-2 та системи візуалізації EnVision+FLEX. Високою експресією маркерів Ki-67 і p53 вважали наявність більше 25 % імунопозитивних клітин у пухлині, HER-2/neu оцінювалась як позитивна за наявності в пухлині більше 10 % імунопозитивних клітин.

Для аналізу результатів, отриманих упродовж дослідження, використано методи біостатистики. Для порівняння двох груп використовували таблиці спряженості з використанням критерія Фішера або U-критерій Манна-Уїтні. У разі порівняння результатів трьох чи більше груп хворих застосовували методи множинних порівнянь та  $\chi^2$ . Визначення зв'язку між показниками проводили з використанням методів кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона  $r$  або критерія  $\chi^2$ -квадрат Пірсона або Спірмена  $\rho$ . Показники загальної та безрецидивної виживаності розраховували за методом Kaplan – Meier.

Різницю у показниках виживаності окремих груп оцінювали за критерієм *log-rank*. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Багатофакторний аналіз достовірності незалежного впливу факторів на тривалість життя хворих виконували за моделлю пропорційних ризиків Кокса.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням Microsoft Office Excel 2007, STATISTICA 6,0 та STATISTICA 10,0 для Windows (Statsoft Inc., № AXXR712D833214FAN5, США).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Імуногістохімічні особливості РШ та їх клінічне значення.** У нашому дослідженні був проведений імуногістохімічний аналіз операційних зразків первинної пухлини 142 хворих на резектабельний РШ на наявність експресії Ki-67, HER-2/neu та p53. Висока проліферативна активність у пухлині хворих на РШ спостерігали у 69,7 % випадків (99 пацієнтів), низька – в 30,3 % (43 хворих). Негативні карциноми шлунка за HER-2/neu мали 62,0 % хворих (88 пацієнтів), позитивні – 38,0 % (54 хворих). Висока експресія p53 в ядрах пухлинних клітин була виявлена в 55,6 % пацієнтів (79 хворих), низька – в 44,4 % (63 пацієнти). Експресія Ki-67 серед 142 хворих на РШ склала  $(44,1 \pm 2,1) \%$  (95 % ДІ: 39,9–48,3), рівень експресії HER-2/neu дорівнював  $(25,9 \pm 2,6) \%$  і експресія p53 знаходилась на рівні  $(34,7 \pm 2,4) \%$ . Відмічається збільшення експресії Ki-67 зі збільшенням ступеня інвазії пухлини: при T1 експресія Ki-67 дорівнювала  $(18,1 \pm 8,3) \%$ , T2 –  $(33,8 \pm 5,3) \%$ , T3 –  $(45,8 \pm 2,4) \%$ , а найвищий показник експресії Ki-67 притаманний T4 ступеню –  $(59,3 \pm 5,7) \%$  ( $p = 0,0002$ ) (рис. 1).

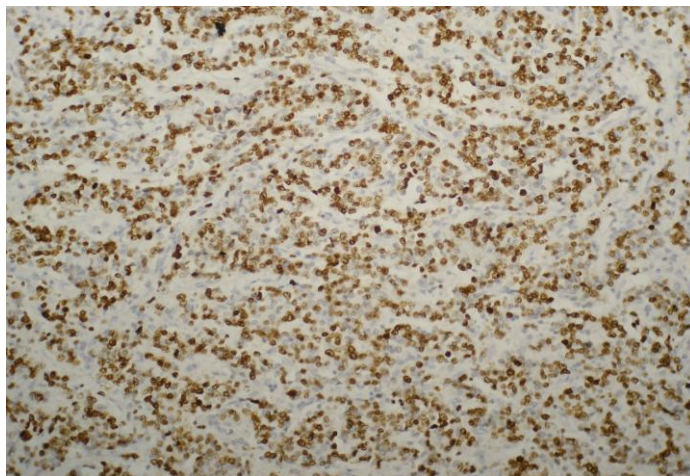


Рис. 1. Високий рівень позитивної експресії Ki-67 у клітинах РШ. Імуногістохімічна реакція з антитілами проти Ki-67, пофарбовано гематоксилином Майєра. Зб.  $\times 200$

Також збільшення експресії Ki-67 у хворих на РШ спостерігається при збільшенні рівня уражених регіонарних лімфовузлів: при N0 рівень експресії складав  $(34,2 \pm 2,9) \%$  (95 % ДІ: 28,4–40,0), N1 –  $(51,4 \pm 2,8) \%$  (95 % ДІ: 45,9–56,9) та N2 –  $(59,9 \pm 8,3) \%$  (95 % ДІ: 43,5–76,3) ( $p = 0,00004$ ).

Висока експресія Ki-67 спостерігається переважно при III стадії РШ у 80,2 % хворих ( $p < 0,05$ ). Навпаки, з низькою експресією Ki-67 більша кількість хворих з I стадію РШ – 65,0 % (рис. 2).



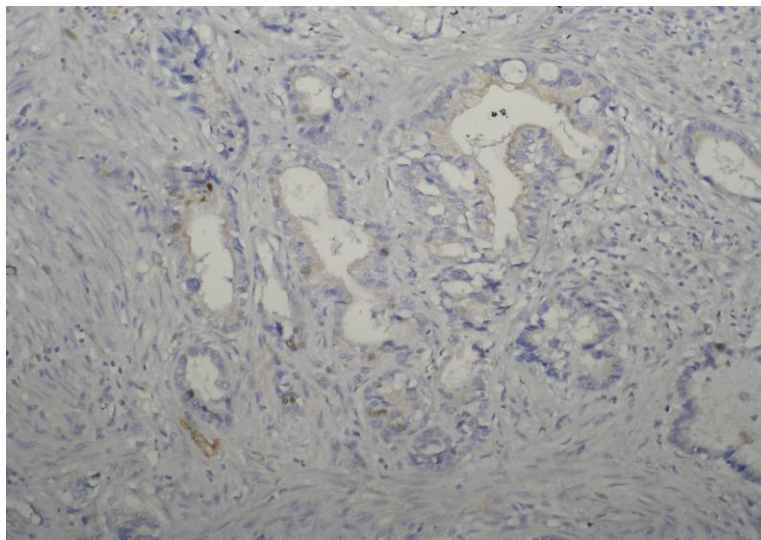


Рис. 2. Низький рівень експресії Ki-67 у клітинах РШ. Імуногістохімічна реакція з антитілами проти Ki-67, пофарбовано гематоксилином Майєра. Зб.  $\times 200$

При III стадії РШ рівень експресії Ki-67 становив –  $(53,9 \pm 5,1)$  % порівняно з II –  $(40,2 \pm 3,5)$  % і I стадією РШ –  $(19,9 \pm 5,1)$  % ( $p = 0,000001$ ).

Найвища експресія Ki-67 спостерігалася в пухлинах з екзофітною формою РШ –  $50,8 \pm 4,7$  %, при РШ з дифузно-інфільтративною формою –  $(48,6 \pm 6,1)$  % ( $p = 0,027$ ). Позитивна експресія HER-2/neu більш притаманна чоловікам, хворим на РШ ( $p=0,008$ ). У 59,1 % (36 хворих) позитивну експресію HER-2/neu мали чоловіки (рис. 3).

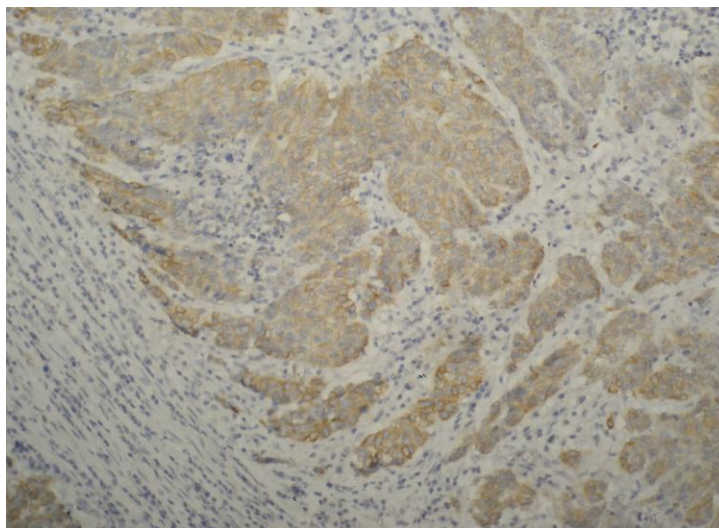


Рис. 3. Позитивна експресія HER-2/neu у клітинах РШ. Імуногістохімічна реакція з антитілами проти c-erbB-2 онкопротеїну, пофарбовано гематоксилином Майєра. Зб.  $\times 200$

Вивчення інвазії пухлиною стінки шлунка різного ступеня показало існуючу пряму кореляцію T з експресією p53 ( $r=0,23$ ;  $p=0,005$ ). Висока експресія p53 переважала у хворих на РШ з T4 ступенем інвазії – 12 хворих (70,6 %) порівняно з групами пацієнтів з T3 – 56,7 % (55 хворих) та T1–2 – 42,9 % (12 хворих). Рівень експресії p53 у хворих на РШ з T4 ступенем інвазії шлунка складав  $(45,6 \pm 6,8)$  %.

Проведення аналізу зв'язку рівня експресії p53 з наявністю або відсутністю метастатично уражених лімфатичних вузлів виявило пряму кореляцію між показниками: в групі пацієнтів з РШ і N+ найчастіше визначалася висока експресія p53 ( $r=0,25$ ;  $p=0,003$ ). При цьому рівень експресії p53 у групі пацієнтів з N+ дорівнював ( $41,1 \pm 3,1$ ) % порівняно з групою з N- – ( $26,9 \pm 3,4$ ) % ( $p=0,0026$ ).

Середній рівень експресії p53 залежно від рівня ураження лімфовузлів статистично значуще відрізнявся: при N1 складав ( $40,1 \pm 3,3$ ) %, при N2 – ( $49,5 \pm 9,7$ ) % ( $p=0,007$ ).

Дослідження кореляції експресії p53 зі стадією злоякісного процесу виявило прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,28$ ;  $p=0,0006$ ). Найбільша кількість хворих з високою експресією p53 зі III стадією РШ, у 81,3 % (54 хворих) випадків, найвищий рівень експресії p53 становив ( $41,5 \pm 5,1$ ) % ( $p = 0,0019$ ) (рис. 4).

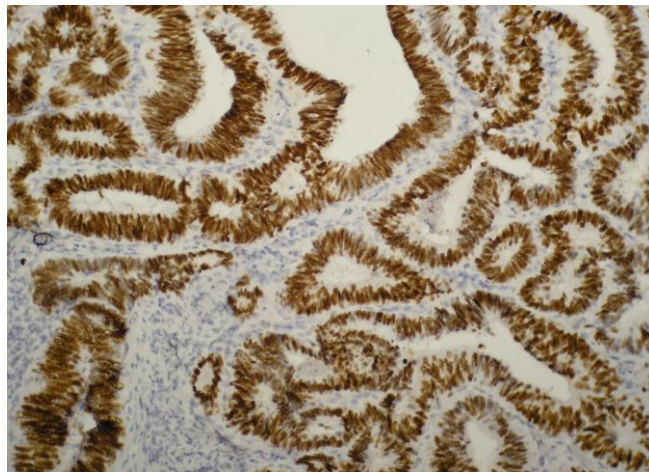


Рис. 4. Високий рівень експресії p53 у пухлинних клітинах хворих на резектабельний РШ. Імуногістохімічна реакція з антитілами проти p53 протеїну, пофарбовано гематоксиліном Майєра. Зб.  $\times 200$

Виявлена кореляція ступеня диференціювання пухлини з експресією p53 ( $r=0,21$ ;  $p=0,01$ ). Хворі з низько- та недиференційованим РШ мають високий рівень експресії p53 ( $p=0,008$ ). При G3–4 ступені рівень експресії p53 перевищував показник пацієнтів з G1–2 пухлинами – ( $36,7 \pm 2,44$ ) % проти ( $15,1 \pm 7,7$ ) %.

Найвищий рівень експресії p53 відмічався при інфільтративно-виразковій формі росту РШ – ( $40,8 \pm 3,6$ ) % ( $p=0,014$ ), а найнижчий рівень спостерігали при поверхневій формі росту пухлини – ( $9,45 \pm 8,27$ ) % ( $p = 0,014$ ) (рис. 5).

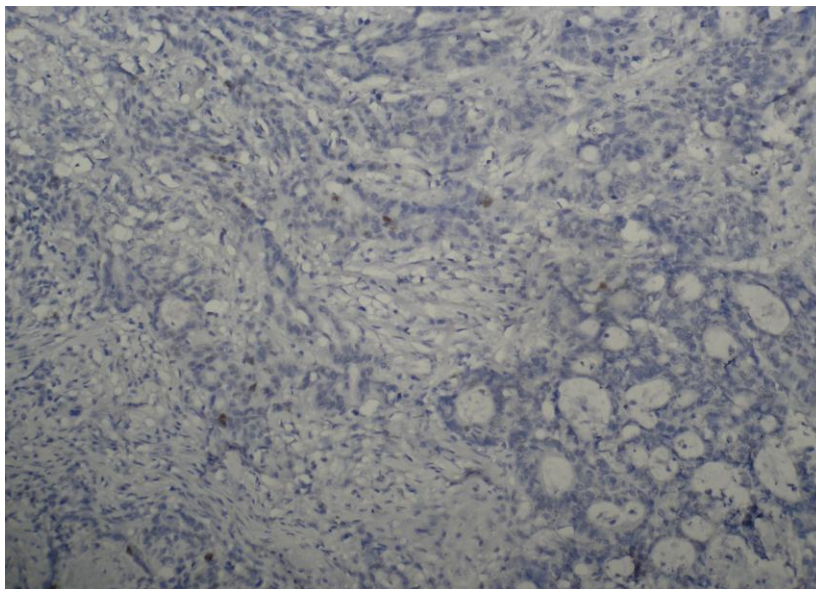


Рис. 5. Низький рівень експресії p53 у пухлинних клітинах хворих на резектабельний РШ. Імуногістохімічна реакція з антитілами проти p53 протеїну, пофарбовано гематоксилином Майєра. Зб.  $\times 200$

Вивчення особливостей експресії Ki-67 та p53 продемонструвало наявність високодостовірного прямого кореляційного зв'язку середньої сили між експресією Ki-67 та p53 ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,000001$ ). У групі з низькою експресією Ki-67 переважали пацієнти з низькою експресією p53 (74,42 %); пухлини з високою експресією Ki-67 найчастіше мали високу експресію p53 – 68,69 % випадків.

Визначений статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між експресією Ki-67 і HER-2/neu ( $r=0,23$ ;  $p=0,005$ ). Серед хворих з карциномами, які мали низьку експресію Ki-67, у 79,07 % спостерігалась низька експресія HER-2/neu, за наявності високої експресії Ki-67 відмічалось переважання пухлин з низькою експресією HER-2/neu – 54,55 %

Зі 142 пацієнтів у 73 (51,5 %) з'явилися метастази або рецидив захворювання протягом 36 міс. спостереження. Середній термін прогресування захворювання склав 13,6 міс. (95 % ДІ: 10,8–16,3).

У групі лише хірургічного лікування із 73 пацієнтів у 37 випадках (50,7 %) з'явилися метастази або місцевий рецидив захворювання. Середній термін прогресування захворювання склав 12,0 міс. (95 % ДІ: 8,0–15,9). Таким чином, 73 хворих на РШ були розподілені на дві групи за фактом прогресування захворювання: перша група – хворі, у яких не було ознак прогресування протягом 36 міс. і друга група, у яких відбулася прогресія захворювання за той самий термін спостереження.

Прогресування захворювання протягом 36 міс. виникло у 53,8 % пацієнтів з негативною експресією HER-2/neu і у 63,4 % – з позитивною експресією p53. Виходячи з отриманих результатів, маркером продовження захворювання (поява віддалених метастазів та рецидивів) виявилися негативна експресія HER-2/neu та висока експресія імуногістохімічного маркера p53 (табл. 1).

**Прогресування захворювання  
залежно від експресії імуногістохімічних маркерів**

Імуногістохімічний маркер	Група хворих, n (%)		p
	перша (n = 36)	друга (n = 37)	
<b>Експресія Ki-67</b>			
Низька (n = 19)	10 (52,6)	9 (47,4)	p = 0,47
Висока (n = 54)	26 (48,1)	28 (51,9)	
<b>Експресія HER-2/neu</b>			
Негативна (n = 52)	24 (46,2)	28 (53,8)	p = 0,01
Позитивна (n = 21)	12 (57,1)	9 (42,9)	
<b>Експресія p53</b>			
Низька (n = 32)	21 (65,6)	11 (34,4)	p = 0,04
Висока (n = 41)	15 (36,6)	26 (63,4)	

*Ефективність лікування хворих на резектабельний РШ залежно від молекулярного профілю пухлини.* Однофакторний аналіз виживаності 142 хворих на резектабельний РШ з різними рівнями експресії молекулярних маркерів Ki-67, HER-2/neu і p53 виявив статистично значуще зниження загальної виживаності і більш раннє прогресування захворювання за наявності високої експресії p53 у клітинах первинної пухлини (табл. 2).

Таблиця 2

**Зв'язок експресії імуногістохімічних маркерів Ki-67, HER-2/neu і p53  
з виживаністю хворих на резектабельний РШ**

Маркер	Трирічна загальна виживаність, М ± m, %	Медіана загальної виживаності, міс.	p	Трирічна безрецидивна виживаність, М ± m, %	Медіана безрецидивної виживаності, міс.	p
<b>Експресія Ki-67</b>						
Низька	63,5 ± 7,6	46,5	0,58	49,60 ± 7,9	32,7	0,70
Висока	54,6 ± 5,6	42,8		46,48 ± 5,5	27,3	
<b>Експресія HER-2/neu</b>						
Низька	67,3 ± 5,9	недосяжна	0,34	61,4 ± 5,5	48,7	0,62
Висока	60,0 ± 7,5	недосяжна		51,5 ± 7,3	37,4	
<b>Експресія p53</b>						
Низька	66,3 ± 6,3	недосяжна	0,03	58,9 ± 6,4	недосяжна	0,01
Висока	50,8 ± 6,0	36,8		38,2 ± 5,9	24,2	

Згідно з таблицею 2, високий рівень експресії p53 у РШ знижує трирічну загальну та безрецидивну виживаність незалежно від виду отриманого лікування.

У групі порівняння спостерігалось статистично значуще зниження трирічної загальної виживаності хворих на РШ І стадії з високою експресією Ki-67 –  $(45,0 \pm 21,7) \%$  проти  $(87,5 \pm 11,7) \%$  у випадках з низьким рівнем експресії Ki-67 у новоутвореннях ( $p = 0,029$ ). При інших стадіях РШ в групі порівняння статистично значущої різниці в показниках загальної та безрецидивної виживаності не спостерігали ( $p > 0,05$ ).

Призначення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ І стадії з високою експресією Ki-67 дозволяє уникнути загибелі внаслідок прогресування захворювання протягом 36 міс. на відміну від трирічної загальної виживаності пацієнтів групи порівняння –  $(45,0 \pm 1,7) \%$  ( $p = 0,041$ ). Схожі результати отримані під час аналізу безрецидивної виживаності ( $p = 0,044$ ).

Наявність високої експресії Ki-67 в пухлинних клітинах хворих на РШ II стадії потребує призначення додаткового лікування – ад'ювантної хіміотерапії для подовження безрецидивного періоду. Так, серед пацієнтів групи порівняння відсутня відмінність між тривалістю безрецидивної виживаності залежно від рівня експресії Ki-67: трирічна безрецидивна виживаність хворих на РШ з низьким рівнем Ki-67 дорівнює  $(66,7 \pm 19,3) \%$  проти  $(63,0 \pm 13,5) \%$  хворих з високим рівнем ( $p = 0,98$ ). В основній групі, навпаки, за наявності високої експресії Ki-67 при II стадії РШ спостерігається статистично значуще підвищення трирічної безрецидивної виживаності –  $(83,3 \pm 10,8) \%$  порівняно з  $(37,5 \pm 17,1) \%$  серед хворих з низькою експресією ( $p = 0,02$ ).

Призначення післяопераційної хіміотерапії хворим на РШ (T2–4bN0M0) з низькою експресією Ki-67, підвищило загальну виживаність з  $(78,6 \pm 1,1) \%$  у групі хірургічного лікування до  $(85,7 \pm 3,5) \%$  у групі комплексного лікування ( $p = 0,021$ ).

Проведення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ (T2–4bN1–2M0) з низькою експресією Ki-67 підвищило загальну виживаність у 2 рази – з  $(20,0 \pm 1,8) \%$  у групі порівняння до  $(40,0 \pm 1,6) \%$  в основній групі ( $p = 0,011$ ).

Вживаність хворих з експресією Ki-67  $> 25 \%$  з N+ майже однакова при хірургічному та комплексному лікуванні: трирічна загальна виживаність у групі порівняння –  $(46,6 \pm 9,5) \%$  з медіаною 20,5 міс. порівняно з  $(48,4 \pm 8,9) \%$  і медіаною 28,0 міс. в основній групі ( $p = 0,01$ ). При вивченні показників виживаності пацієнтів за рівнем експресії Ki-67 з різними типами макроскопічного росту РШ визначено зниження загальної виживаності хворих з екзофітною формою РШ при високому рівні Ki-67, незалежно від виду лікування. Трирічна загальна виживаність хворих з високою експресією Ki-67 склала  $(45,7 \pm 10,9) \%$  з медіаною 29,2 міс. проти 100 % і медіаною 49,0 міс. ( $p = 0,037$ ).

З метою визначення групи несприятливого прогнозу за рівнем експресії Ki-67, хворих на РШ було поділено на дві групи залежно від настання критичної події (загибель від РШ протягом 36 міс. спостереження): перша група, у якій відбулася критична подія, і друга група, які перебували під спостереженням після 36 міс.

При розгляді загальної виживаності при IV стадії РШ визначений несприятливий вплив рівня експресії Ki-67  $\geq (37,0 \pm 6,9) \%$  ( $p = 0,010$ ). У разі проведення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ IV стадії, за наявності рівня експресії Ki-67  $\geq (37,0 \pm 6,9) \%$ , визначалось збільшення трирічної загальної виживаності з  $(75,0 \pm 1,5) \%$  до 100 % ( $p=0,018$ ).

Порівняльним аналізом показників виживаності пацієнтів з урахуванням рівня експресії HER-2/neu визначено вищу трирічну безрецидивну виживаність серед чоловіків віком до 60 років з негативною експресією у разі призначення післяопераційної хіміотерапії порівняно з виживаністю хворих з позитивною експресією:  $(70,8 \pm 9,3) \%$  з недосяжною медіаною проти  $(41,2 \pm 11,9) \%$  з медіаною 19 міс. ( $p = 0,04$ ). У хворих з позитивною експресією HER-2/neu в клітинах РШ спостерігалась тенденція до зниження загальної виживаності у разі призначення ад'ювантної хіміотерапії, за винятком IV стадії ( $p > 0,05$ ).

Визначено статистично значуще зниження трирічної безрецидивної виживаності хворих з позитивною експресією HER-2/neu: при T3 ступені інвазії з  $(33,3 \pm 10,3) \%$  і медіаною 16,0 міс. в основній групі пацієнтів порівняно з  $(73,3 \pm 11,4) \%$  і недосяжною медіаною у групі порівняння ( $p = 0,016$ ).

Хворі на РШ з негативною експресією HER-2/neu, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, мали кращий прогноз щодо загальної виживаності порівняно з одним лише хірургічним лікуванням, незалежно від схеми ( $p = 0,017$ ). Серед пацієнтів з РШ (T2–4bN0M0) в основній групі спостерігалась загальна виживаність на рівні  $(92,86 \pm 6,88) \%$  проти  $(69,2 \pm 9,1) \%$  у групі порівняння. У разі N- серед пацієнтів основної групи з негативною експресією HER-2/neu у пухлині показник трирічної загальної виживаності складав  $(50,0 \pm 10,7) \%$  з медіаною 27,0 міс. порівняно з  $(46,2 \pm 9,8) \%$  та медіаною у 21,0 міс. у групі порівняння.

Ад'ювантне хіміотерапевтичне лікування з використанням фторпіримідинів у пацієнтів з позитивною експресією HER-2/neu не підвищує трирічну загальну виживність хворих ( $p = 0,02$ ): при позитивній експресії HER-2/neu в основній групі пацієнтів з РШ (T2–4bN0M0) виживаність дорівнювала  $(78,6 \pm 10,9) \%$  проти  $(80,0 \pm 12,7) \%$  у групі порівняння; при N+ виживаність хворих основної групи складала  $(42,1 \pm 11,3) \%$ , у групі порівняння –  $(45,5 \pm 15,0) \%$ .

Аналіз впливу позитивної експресії HER-2/neu на виживаність хворих на РШ і прогресування захворювання показав зниження трирічної загальної та безрецидивної виживаності, незалежно від виду проведеного лікування – у випадках наявності N1:  $(39,3 \pm 9,2) \%$  з медіаною 20 міс. та  $(32,1 \pm 8,8) \%$  з медіаною 17,0 міс. порівняно з  $(52,4 \pm 7,7) \%$  з медіаною 36,0 міс. і  $(50,0 \pm 7,7) \%$  з медіаною 27,0 міс. у групі з негативною експресією HER-2/neu, відповідно ( $p = 0,0099$  для загальної і  $p = 0,023$  для безрецидивної виживаності).

Для визначення прогностично несприятливого рівня експресії HER-2/neu, хворих розподілено на дві групи залежно від настання критичної події (загибель протягом 36 міс. спостереження): перша група пацієнтів, у якій відбулася критична подія, і друга група, які продовжили спостереження після 36 міс. Виявлене збільшення рівня експресії HER-2/neu серед хворих на РШ (T2–4bN0M0): у першій групі експресія HER-2/neu становила  $(30,1 \pm 3,2) \%$  порівняно з  $(21,6 \pm 2,6) \%$  у другій групі ( $p = 0,026$ ). Спостерігалось збільшення трирічної загальної виживаності хворих на РШ з (T2–4bN0M0) при проведенні ад'ювантної хіміотерапії за наявності рівня експресії HER-2/neu  $\geq (21,6 \pm 2,6) \%$ : трирічна загальна виживаність хворих на резектабельний РШ (T2–4bN0M0) підвищилось з  $(68,0 \pm 9,3) \%$  до  $(93,3 \pm 0,6) \%$  при проведенні післяопераційної хіміотерапії у разі рівня експресії HER-2/neu  $\geq (21,6 \pm 2,6) \%$  ( $p = 0,029$ ).

Призначення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ (T2–4bN1–2M0) за наявності експресії HER-2/neu  $\geq (30,1 \pm 3,2) \%$  не підвищувало загальну виживаність пацієнтів порівняно з проведенням лише хірургічного лікування:  $(81,8 \pm 1,2) \%$  проти  $(76,9 \pm 1,2) \%$ , відповідно ( $p = 0,771$ ).

Проведеним аналізом виявлено статистично значуще збільшення безрецидивної виживаності при призначенні ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ з високою експресією p53 –  $(47,4 \pm 1,8) \%$  з медіаною 29,0 міс. в основній групі порівняно з  $(39,0 \pm 1,8) \%$  з медіаною 20,5 міс. у групі порівняння. У разі експресії p53  $\leq 25 \%$  в пухлині хворих на РШ, підвищення безрецидивної виживаності при проведенні ад'ювантної хіміотерапії не спостерігалось –  $(54,8 \pm 3,9) \%$  з медіаною 38,1 міс. в основній групі порівняно з  $(65,6 \pm 2,4) \%$  з недосяжною медіаною в групі порівняння ( $p = 0,03$ ).

Призначення ад'ювантної хіміотерапії підвищувало загальну виживаність хворих на РШ у разі високої експресії p53 незалежно від статусу регіонарних лімфовузлів ( $p = 0,005$ ). Пацієнти з резектабельним РШ (T2–4bN0M0) та високою експресією p53 в основній групі мали загальну виживаність на рівні  $(75,0 \pm 1,3) \%$  з недосяжною медіаною проти  $(56,6 \pm 1,4) \%$  з медіаною 41,8 міс. у групі порівняння. При високій експресії p53 в пухлині хворих на РШ (T2–4bN1–2M0) в основній групі трирічна загальна виживаність склала  $(50,0 \pm 1,0) \%$  з медіаною 28,0 міс., у групі порівняння  $(44,9 \pm 1,0) \%$  з медіаною 22,6 міс. У разі низької експресії p53 у хворих на РШ підвищення трирічної загальної виживаності при проведенні післяопераційної хіміотерапії не спостерігалось.

Трирічна загальна виживаність пацієнтів з РШ (T2–4bN0M0) з експресією p53  $\leq 25 \%$  складала  $(93,8 \pm 6,1) \%$  з недосяжною медіаною проти  $(81,0 \pm 8,6) \%$  з недосяжною медіаною у групі порівняння ( $p = 0,95$ ). При низькій експресії p53 у пухлинах хворих на РШ (T2–4bN1–2M0) трирічна загальна виживаність в основній і групі порівняння була майже однакова –  $(40,0 \pm 12,7) \%$  з медіаною 18,5 міс. і  $(40,9 \pm 16,3) \%$  з медіаною 17,7 міс., відповідно ( $p = 0,68$ ).

Вивчення безрецидивної виживаності пацієнтів з різним рівнем експресії p53 та статусом регіонарних лімфовузлів продемонструвало схожі статистично значущі результати ( $p = 0,025$ ). При післяопераційній хіміотерапії хворим на РШ (T2–4bN0M0) з високою експресією p53 визначалося підвищення безрецидивної виживаності з  $(33,9 \pm 1,3) \%$  у групі порівняння до  $(58,3 \pm 1,4) \%$  в основній групі.

Підвищення безрецидивної виживаності спостерігалось у пацієнтів з РШ (T2–4bN1–2M0) у разі високої експресії p53 –  $(42,3 \pm 1,0) \%$  з медіаною в 21,0 міс. у основній групі, в групі порівняння –  $(33,9 \pm 1,1) \%$  з медіаною 17,0 міс.

Призначення ад'ювантної хіміотерапії лікування хворих на РШ з низькою експресією p53, незалежно від стану регіонарних лімфатичних вузлів, не підвищувало трирічну безрецидивну виживаність ( $p = 0,03$ ): у пацієнтів (T2–4bN0M0) при експресії p53  $\leq 25 \%$  складала у групі порівняння  $(76,2 \pm 9,3) \%$ , а в основній  $(75,0 \pm 10,8) \%$ . Трирічна безрецидивна виживаність хворих на РШ (T2–4bN1–2M0) за наявності експресії p53  $\leq 25 \%$  становила  $(40,9 \pm 16,3) \%$  у групі порівняння порівняно з  $(33,3 \pm 12,2) \%$  в основній групі.

Для визначення прогностично несприятливого рівня експресії p53, хворих на РШ розподілено на дві групи залежно від настання критичної події (загибель від РШ протягом 36 міс. спостереження): перша група пацієнтів, у якій відбулася критична подія, і друга група, які перебували під спостереженням після 36 міс.

Аналіз виявив збільшення рівня експресії p53 в першій групі хворих на РШ за відсутності регіонарних метастазів –  $(36,7 \pm 6,2) \%$ , при наявності ураження метастазами регіонарних лімфовузлів –  $(40,5 \pm 4,5) \%$  порівняно з  $(22,1 \pm 3,8) \%$  та  $(23,5 \pm 2,0) \%$  у другій групі, відповідно ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів з РШ (T2–4bN0M0) та рівнем експресії  $p53 \geq (36,7 \pm 6,2) \%$  проведення післяопераційної хіміотерапії підвищувало трирічну загальну виживаність з  $(57,1 \pm 1,3) \%$  до  $(72,7 \pm 1,3) \%$  ( $p = 0,021$ ). У хворих на РШ (T2–4bN1–2M0) з рівнем експресії  $p53 \geq (40,5 \pm 4,5) \%$  у первинній пухлині відмічалось підвищення трирічної загальної виживаності з  $(45,8 \pm 1,0) \%$  до  $(55,6 \pm 1,2) \%$ . Враховуючи отримані дані, наявність у первинній пухлині хворих на РШ рівня експресії  $p53 \geq (36,7 \pm 6,2) \%$  є прогностично несприятливим.

У разі визначення вищезазначеного рівня експресії p53 призначення ад'ювантної хіміотерапії підвищує трирічну загальну виживаність хворих на РШ.

За отриманими результатами сформовано алгоритм лікування хворих на резектабельний РШ з урахуванням молекулярного профілю пухлини (рис. 6).



Рис. 6. Алгоритм лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове вирішення актуального завдання онкології – поліпшення результатів лікування хворих на резектабельний РШ шляхом індивідуалізації призначення ад'ювантної хіміотерапії з урахуванням молекулярного профілю пухлини.

1. Пухлини з високою проліферативною активністю визначені у 69,7 % пацієнтів, позитивні за HER-2/neu – у 38,0 % випадків та з високою експресією p53 – серед 55,6 % хворих на РШ. Експресія Ki-67 при РШ склала  $(44,1 \pm 2,1) \%$ ,



рівень експресії HER-2/neu дорівнював  $25,9 \pm 2,6$  % і експресія p53 знаходилась на рівні  $(34,7 \pm 2,4)$  %.

2. Збільшення рівнів експресії Ki-67 і p53 спостерігається при збільшенні ступеня інвазії первинної пухлини, рівня уражених лімфатичних вузлів та стадії РШ ( $p < 0,001$  і  $p < 0,05$ , відповідно). Високий рівень експресії p53 частіше спостерігається серед хворих з низько-, недиференційованим РШ та при інфільтративно-виразковій формі росту пухлини ( $p = 0,008$  і  $p = 0,014$ , відповідно). Позитивна експресія HER-2/neu більш притаманна чоловічій статі ( $p = 0,008$ ), а висока експресія Ki-67 – екзофітній формі росту РШ ( $p = 0,027$ ).

3. Наявність у первинній пухлині хворих на резектабельний РШ рівня експресії p53 ( $36,7 \pm 6,2$ ) % та вище або, за відсутності регіонарних метастазів, експресії HER-2/neu ( $21,6 \pm 2,6$ ) % є прогностично несприятливим щодо загальної виживаності і потребує проведення комплексного лікування.

4. Висока експресія імуногістохімічного маркера p53 є несприятливим фактором щодо прогресування РШ: продовження захворювання протягом 36 місяців відмічено у  $63,4$  % пацієнтів з високою експресією p53.

5. Проведення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РШ з низькою експресією Ki-67 незалежно від стану регіонарних лімфовузлів або з негативною експресією HER-2/neu за відсутності регіонарних метастазів підвищує загальну виживаність ( $p = 0,01$  і  $p = 0,017$ , відповідно).

6. Призначення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РШ з високою експресією p53 підвищує трирічну загальну виживаність з  $(50,8 \pm 6,0)$  % до  $(66,3 \pm 6,3)$  %; трирічну безрецидивну виживаність – з  $(38,2 \pm 5,9)$  % до  $(58,9 \pm 6,4)$  % ( $p = 0,03$  і  $p = 0,01$ , відповідно).

7. Розроблено алгоритм лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій з урахуванням молекулярного профілю пухлини, який сприяє підвищенню показників загальної і безрецидивної виживаності.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У разі наявності резектабельного РШ ІВ–ІІІ стадії необхідне імуногістохімічне дослідження післяопераційних зразків первинної пухлини з метою визначення рівнів експресії Ki-67, HER-2/neu і p53.

2. Хворим на резектабельний РШ ІВ–ІІ стадії або з відсутніми метастазами в лімфовузлах за наявності експресії Ki-67  $> 25$  % необхідне проведення ад'ювантної хіміотерапії.

3. Рекомендується проведення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ ІВ–ІІІ стадії з експресією Ki-67  $\leq 25$  % незалежно від стану регіонарних лімфовузлів або експресією HER-2/neu  $< 10$  % при відсутніх регіонарних метастазах. Проведення ад'ювантного хіміотерапевтичного лікування пацієнтам з експресією HER-2/neu  $\geq 10$  % у клітинах РШ ІВ–ІІІ стадії не є доцільним.

4. Хворим на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадії при наявності у первинній пухлині експресії p53  $> 25$  % необхідне проведення післяопераційної хіміотерапії.

## **СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,**

## ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Оценка отдалённых результатов оперативного и комплексного лечения больных раком желудка / Е. Н. Левик, А. П. Колесник, А. А. Кузьмичёв, Т. О. Христенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2 (9). – С. 116–118. *(Здобувачем проаналізовані прогностичні чинники, безпосередні та віддалені результати лікування хворих на рак шлунка.)*

2. Левик О. М. Аналіз залежності виживаності хворих на рак шлунка від локалізації та характеристик пухлини / О. М. Левик, К. В. Баранніков // Патологія. – 2013. – №3 (29). – С. 30–32. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку.)*

3. Левик Е. Н. Прогностическое значение иммуногистохимического маркера HER-2/neu у пациентов, радикально прооперированных по поводу рака желудка IIIA стадии / Е. Н. Левик // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 44–47.

4. Влияние экспрессии иммуногистохимического маркера Ki-67 на продолжительность жизни больных раком желудка 0–III стадий / Е. Н. Левик, А. И. Шевченко, В. А. Туманский, А. В. Евсеев // Патологія. – 2015. – №2 (34). – С. 59–63. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, збір клінічного матеріалу, статистична обробка даних.)*

5. Левик О. М. Прогностичне значення метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів та рівня лімфодисекції при хірургічному раку шлунка / О. М. Левик, А. М. Рябошапка // Клінічна хірургія. – 2016. – №1 (882). – С.9–12. *(Здобувачем проведено збір клінічного матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовку статті до друку.)*

6. Пат. України № 105336 на корисну модель. Спосіб вибору лікування раку шлунка / Левик О. М., Шевченко А. І. ; заявник і патентовласник Левик О. М. ; заявл. 13.10.2015 ; опубл. 10.03.2016. – Бюл. 5.

7. Левик О. М. Оцінка віддалених результатів оперативного та комплексного лікування хворих на рак шлунка / О. М. Левик, О. П. Колесник, Т. О. Христенко // Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє : тези 72 Всеукраїнської наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяченої Дню науки, 19–20 квітня 2012 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2012. – С. 97–98.

8. Левик О. М. Аналіз виживаності хворих на рак шлунка в залежності від локалізації та ступеню диференціювання пухлини / О. М. Левик // Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології : тези ХІ конф. молодих онкологів України за участю міжнар. спеціалістів, 25–27 квітня 2012 р., м. Київ. – Київ, 2012. – С.68–69.

9. Левик О. М. Оцінка виживаності хворих на рак шлунка II стадії залежно від проведеного лікування / О. М. Левик // Сучасні методи діагностики і лікування злоякісних пухлин (для молодих вчених) : тези наук.-практ. конф. з між нар. участю, 28 березня 2013 р., м. Київ. – Клин. онкологія. – 2013. – № 2 (10). – С. 174.

10. Левик О. М. Значення гіперекспресії Ki67 у хворих на рак шлунка / О. М. Левик // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014 : Всеукр. наук.-практ.

конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 15–16 травня 2014 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2014. – С. 101.

11. Левик О. М. Прогностичне значення статусу регіонарних лімфовузлів у хворих на рак шлунка / О. М. Левик // Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015 : Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, 14–15 травня 2015 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2015. – С. 91–92.

12. Левик Е. Н. Прогностическое влияние поражения регионарных лимфатических узлов среди больных резектабельным раком желудка / Е. Н. Левик // Пріоритетні наукові напрями у медицині: від теорії до практики : міжнар. наук.-практ. конф., 18–19 вересня 2015 р., м. Одеса. – Одеса, 2015. – С. 51–53.

## АНОТАЦІЯ

**Левик О.М. Оптимізація лікування хворих на рак шлунка з урахуванням молекулярного профілю пухлини.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Національний інститут раку, Київ, 2016.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі онкології – поліпшенню результатів лікування хворих на резектабельний РШ шляхом індивідуалізації призначення ад'ювантної хіміотерапії з урахуванням молекулярного профілю пухлини. Проаналізовано результати хірургічного і комплексного (операція з ад'ювантною хіміотерапією) лікування 142 хворих на резектабельний РШ з урахуванням рівнів експресії маркерів Ki-67, HER-2/neu, p53 у пухлині.

Пухлини з високою проліферативною активністю визначено у 69,7 % пацієнтів, позитивні за HER-2/neu – у 38,0 % та з високою експресією p53 – серед 55,6 % хворих на РШ. Індекс проліферації РШ склав  $(44,1 \pm 2,1)$  %, рівень експресії HER-2/neu дорівнював  $(25,9 \pm 2,6)$  % і експресія p53 знаходилась на рівні  $(34,7 \pm 2,4)$  %.

Визначено, що висока експресія p53 є несприятливим фактором щодо прогресування РШ ( $p = 0,04$ ): продовження захворювання протягом 36 міс. відмічено у 63,4 % пацієнтів з високою експресією p53.

Визначено, що наявність у первинній пухлині пацієнтів з резектабельним РШ рівня експресії p53  $\geq (36,7 \pm 6,2)$  % або у хворих на РШ (T2–4bN0M0) експресії HER-2/neu  $\geq (21,6 \pm 2,6)$  % є прогностично несприятливим фактором щодо загальної виживаності і потребує проведення комплексного лікування пацієнтів.

Проведення ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РШ з низькою експресією Ki-67 або негативною експресією HER-2/neu, незалежно від стану регіонарних лімфовузлів, підвищує загальну виживаність.

Призначення ад'ювантної хіміотерапії хворим на РШ з високою експресією p53 підвищує трирічну загальну виживаність з 50,8 до 66,3 %; трирічну безрецидивну виживаність – з 38,2 до 58,9 % ( $p = 0,03$  і  $p = 0,01$ , відповідно).

Розроблений алгоритм лікування хворих на резектабельний РШ ІВ–ІІІ стадій з урахуванням молекулярного профілю пухлини дозволяє підвищити показники загальної і безрецидивної виживаності.

**Ключові слова:** резектабельний рак шлунка, ад'ювантна хіміотерапія, імуногістохімічне дослідження, Ki-67, HER-2/neu, p53.

## АННОТАЦІЯ

**Левик Е.Н. Оптимизация лечения больных раком желудка с учетом иммуногистохимического статуса опухоли. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Национальный институт рака, Киев, 2016.

Диссертация посвящена актуальной проблеме онкологии – улучшению результатов лечения больных резектабельным раком желудка путем индивидуализации назначения адъювантной химиотерапии с учетом молекулярного профиля опухоли. Проанализованы результаты хирургического и комплексного (операция с адъювантной химиотерапией) лечения 142 больных резектабельным раком желудка с учетом уровней экспрессии маркеров Ki-67, HER-2/neu, p53 в опухоли.

Опухоли с высокой пролиферативной активностью определены у 69,7 % пациентов, HER-2/neu положительные – в 38,0 % и с высокой экспрессией p53 – у 55,6 % больных раком желудка. Экспрессия Ki-67 составила  $(44,1 \pm 2,1) \%$ , уровень экспрессии HER-2/neu был  $(25,9 \pm 2,6) \%$  и экспрессия p53  $(34,7 \pm 2,4) \%$ . Определено, что высокая экспрессия p53 является неблагоприятным фактором относительно прогрессирования рака желудка ( $p = 0,04$ ); продолжение заболевания в течение 36 мес. отмечено в 63,4 % пациентов с высокой экспрессией p53.

У пациентов с резектабельным раком желудка наличие в первичной опухоли уровня экспрессии p53  $\geq (36,7 \pm 6,2) \%$  или у больных раком желудка (T2–4bN0M0) экспрессии HER-2/neu  $\geq (21,6 \pm 2,6) \%$ , является прогностически неблагоприятным относительно общей выживаемости и требует проведения комплексного лечения.

Проведение адъювантной химиотерапии у больных раком желудка с низкой экспрессией Ki-67 или негативной экспрессией HER-2/neu, независимо от статуса регионарных лимфоузлов, увеличивает общую выживаемость.

Адъювантная химиотерапия у больных раком желудка с высокой экспрессией p53 увеличивает трехлетнюю общую выживаемость с 50,8 до 66,3 %; трехлетнюю безрецидивную выживаемость – с 38,2 до 58,9 % ( $p = 0,03$  и  $p = 0,01$ , соответственно).

Разработанный алгоритм лечения больных резектабельным раком желудка IV–III стадий с учетом молекулярного профиля опухоли позволяет увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** резектабельный рак желудка, адъювантная химиотерапия, иммуногистохимическое исследование, Ki-67, HER-2/neu, p53.

## ANNOTATION

**Levyk O.M. Optimizing treatment of gastric cancer based on the molecular profile of the tumor. – Manuscript.**

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.07 – oncology. – National Institute of Cancer. – Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to solving urgent problem in oncology – improvement of treatment outcomes in patients with resectable GC (gastric cancer) using individualization of adjuvant chemotherapy based on the molecular profile of the tumor. In scientific work was analyze results of surgical and complex (surgery with adjuvant chemotherapy) treatment of 142 patients with resectable GC based on expression levels of Ki-67, HER-2/neu, p53 markers in the tumor.

Tumors with hig expression of Ki-67 identified in 69,7 % of patients positive for HER-2/neu in 38,0 % of cases and high p53 expression among 55,6 % of patients with GC. Expression of Ki-67 was  $(44,1 \pm 2,1)$  %, the expression of HER-2/neu amounted to  $(25,9 \pm 2,6)$  % and the expression of p53 was  $(34,7 \pm 2,4)$  % in GC patients. Determined, that high expression of p53 is an unfavorable factor on the progression of GC ( $p = 0.04$ ).

Continuation of the disease for 36 months was observed in 63,4 % of patients with high expression of p53.

The presence in primary tumors the expression level of  $p53 \geq (36,7 \pm 6,2)$  % in patients with resectable GC, in patients with GC (T2–4bN0M0) expression of HER-2/neu –  $(21,6 \pm 2,6)$  %, is prognostically unfavorable relative to overall survival in patients with resectable GC and requires complex treatment ( $p < 0.05$ ).

Adjuvant chemotherapy for GC patients with low expression of Ki-67 or negative expression of HER-2/neu independently of regional nodal status improves overall survival ( $p < 0,05$ ).

Appointment of adjuvant chemotherapy to GC patients with high expression of p53 increases the three-year overall survival from 50,8 to 66,3 %, three-year disease-free survival from 38,2 to 58,9 % ( $p = 0,03$  and  $p = 0,01$ , respectively).

The developed algorithm for treatment of patients with resectable GC IB–III stages based on the molecular profile of the tumor can increase the performance of overall and disease-free survival.

**Key words:** resectable gastric cancer, adjuvant chemotherapy, immunohistochemical study, Ki-67, HER-2/neu, p53.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

HER-2/neu	–	онкобілок сімейства рецептора епідермального фактора росту
Ki-67	–	білок, клітинний маркер проліферації
N–	–	відсутність регіонарних метастазів
N+	–	наявність метастазів у регіонарних лімфовузлах
p53	–	білок-супресор пухлинного росту
РШ	–	рак шлунка