

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

МАШУКОВ АРТЕМ ОЛЕКСІЙОВИЧ

УДК 616.33 – 006.6 – 089.197.5

**ПЕРСОНІФІКАЦІЯ ТА ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА**

14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий консультант доктор медичних наук, професор
Кіркiлевський Станіслав Ігорович,
Національний інститут раку,
завідувач науково-дослідного відділення
пухлин органів грудної порожнини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Мясоєдов Станіслав Дмитрович,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України,
завідувач кафедри онкології

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Думанський Юрій Васильович,
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології
імені Р. Є. Кавецького НАН України,
провідний науковий співробітник

доктор медичних наук, професор
Ковальов Олексій Олексійович,
ДЗ «Запорізька медична академія
післядипломної освіти» МОЗ України,
завідувач кафедри онкології

Захист відбудеться «30» жовтня 2019 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 «27» вересня 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
канд. мед. наук

Г.В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак шлунка (РШ) залишається актуальною проблемою в світі через його велику поширеність і агресивність, з характерною стабільно високою смертністю, та посідає третє місце як у чоловіків, так і у жінок, поступаючись лише смертності від раку легень.

Щорічно в світі реєструється 989 тис. випадків захворювання на РШ, на які припадає 738 тис. смертей. РШ зустрічається у чоловіків у 1,5–2,5 рази частіше, ніж у жінок, і така статистика характерна для всіх країн світу. РШ має вкрай незадовільний прогноз. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні у 2017 р. захворюваність на РШ склала 7669 випадків, в т. ч. у чоловіків – 4647, жінок – 3022, а загальна кількість померлих – 5794 (Колеснік О.О., Федоренко З.П., 2019).

РШ належить до захворювань, які часто виявляють на пізній стадії, коли хірургічне лікування, як правило, недоцільне. Майже 60 % осіб при встановленні діагнозу мають III або IV стадію РШ. При первинному зверненні у 2/3 пацієнтів у всьому світі спостерігаються занедбані форми РШ, крім того, майже у 65 % з них визначається неоперабельний стан РШ або віддалені метастази. В Україні частота вперше виявленого РШ в занедбаній IV стадії складає 30–40 %, однак у 20 % випадків проводити оперативне лікування вже неможливо.

П'ятирічна виживаність хворих на РШ у світі становить 25–27 %, лише в Японії – 60 %. Хіміотерапія (ХТ) покращує середню виживаність пацієнтів з неоперабельним і/або метастатичним РШ. Але на сьогодні немає такої схеми ХТ, яка була б визнана «золотим стандартом» лікування РШ.

В сучасній клінічній онкології однаково важливим є створення і використання стандартизованих підходів до діагностики і лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями, а також запровадження прецизійної, або персоніфікованої, медикаментозної терапії, яка порівняно зі стандартною підвищує шанси на поліпшення показників виживаності пацієнтів і медичних аспектів якості їх життя.

Оптимізація тактики і методики лікування хворих на резектабельний рак шлунка шляхом персоніфікації медикаментозної терапії та індивідуалізації хірургічного лікування, що тривалий час перебуває в центрі уваги спеціалістів, надасть можливість підвищити ефективність комплексного лікування хворих на рак шлунка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку «Нові підходи та методи лікування хворих на злоякісні пухлини органів грудної порожнини» (державний реєстраційний номер 0118U003728).

Мета дослідження: поліпшити результати комплексного лікування хворих на РШ, імуногістохімічних і генетичних критеріїв, молекулярного стадіювання та впровадження інноваційних технологій лікування.

Завдання дослідження:

1. Розробити і впровадити в клінічну практику новітню молекулярно-біологічну класифікацію раку шлунка – для персоніфікації та індивідуалізації комплексного лікування.

2. Шляхом медико-статистичних досліджень підтвердити вплив молекулярно-біологічного типу раку шлунка на виживаність пацієнтів, яким були виконані різні поєднання комбінованих і мультивісцеральних резекцій (МВР), модифікованих і стандартних лімфодисекцій.

3. Дослідити виживаність хворих на рак шлунка у групах хірургічного лікування (2 основні і 2 контрольні) за методиками Кокс та Каплан–Майер; вивчити медіану виживаності цих груп пацієнтів, зробити необхідні висновки щодо достатнього розміру груп (з 95 % вірогідністю) та розрахунку наявності статистично значущих відмінностей за методиками Вілкоксона, Манна–Уїтні або Стюдента виключно при $p < 0,05$.

4. Дослідити виживаність хворих на рак шлунка у розроблених молекулярно-біологічних групах за методиками Кокс або Каплан–Майер, вивчити медіану виживаності цих груп пацієнтів, зробити необхідні висновки щодо достатнього розміру груп (зі 95 % вірогідністю) та розрахунку наявності статистично значущих відмінностей за методиками Вілкоксона, Манна–Уїтні або Стюдента виключно при $p < 0,05$.

5. Вивчити вплив експресії цитологічних, гістологічних, генетичних та інших маркерів (у т. ч. імуногістохімічних (ІГХ): her2/new, p53, VEGFR, Ki-67) в пухлині на виживаність комплексно пролікованих хворих на рак шлунка та створити маркерні групи клінічного різноманіття РШ з повністю незалежною виживаністю ($p < 0,05$) при поєднанні мозаїк маркерів.

6. Оцінити вплив різноманітних поєднань комбінованих і мультивісцеральних резекцій, модифікованих і стандартних лімфодисекцій на ефективність лікування хворих на рак шлунка з різними поєднаннями наведених маркерів (у т. ч. her2/new, p53, VEGFR, Ki-67).

7. За допомогою математичного аналізу даних виживаності всіх залучених у дослідження хворих на РШ з різними поєднаннями маркерів побудувати формулу прогнозування виживаності після стандартного комплексного лікування на основі наявності базових клінічних даних.

8. Дослідити клінічне значення перивазальної і периневральної інвазії, а також наявності метастатичних емболів у еферентних судинах, в поєднанні з іншими загальновідомими гістологічними і клінічними ознаками, у формуванні прогнозу у радикально прооперованих хворих на рак шлунка, обґрунтувати необхідність більш поширеного залучення індексів mPNI, mPVI в клінічну практику.

9. Дослідити потенційне значення математичного розрахунку показника *positive likelihood ratio* (пошук діагностичних пар, у яких $PLR > 1$) у виявленні клінічно значущих паралелей між гістологічною будовою, індексом проліферації та експресією деяких онкобілків на мембранах пухлинних клітин, а також оцінки біологічної поведінки раку шлунка.

10. На математичній моделі визначити діагностично значущі пари клінічних, гістологічних або молекулярно-генетичних ознак раку шлунка, для яких існували б математично високозначущі паралелі відразу за декількома групами оціночних критеріїв: співвідношення шансів (OR), специфічність, позитивна прогностична роль, відношення правдоподібності позитивного результату тесту та ін. Дослідити кореляцію між маркерами із застосуванням критеріїв Спірмена і Пірсона.

11. Оцінити можливості персоніфікації хіміотерапії шляхом оцінки виживаності хворих, які отримали лікування різними групами хіміопрепаратів при відповідній експресії тераностичного маркера при раку шлунка.

12. Оцінити вплив пухлинної імунології раку шлунка на виживаність хворих, які отримали спеціальне комплексне лікування, застосовуючи аналіз співвідношення CD3/CD8 лімфоцитів, підрахунок CD3, CD8, CD68, CD163 клітин у відповідних компартментах пухлинного мікрооточення (TN, TS та ін.) і методику розрахунку імуноскора (IS).

13. Виявити альтернативні імуно-біологічні особливості раку шлунка, які є субстратом різноманіття клінічної поведінки раку шлунка, незалежно від стадії пухлинного процесу і показників системи TNM.

Об'єкт дослідження – рак шлунка.

Предмет дослідження – персоніфіковане/індивідуалізоване лікування хворих на РШ.

Методи дослідження. У роботі використано декілька рівнів картування видалених пухлин:

- рутинний гістологічний, відповідно до 3-го видання JGCA: локалізація пухлини в шлунку; макроскопічний тип; глибина інвазії стінки; гістологічний тип; вид інфільтрації (α , β і γ); ураження регіонарних лімфатичних вузлів (ЛВ) за кількістю і групами японської класифікації; наявність резидуальної залишкової пухлинної хвороби, у т. ч. ріст в проксимальному і дистальному краї резекції; дослідження ступеня диференціювання пухлини; визначення перитонеальних метастазів, включаючи індекс перитонеального канцероматозу; наявність пухлинних емболів в мікросудинах пухлинного оточення (для всіх 221 хворого);

- спеціальний гістологічний (для всіх хворих), що включає дослідження наявності периневрального пухлинного росту (mPNI); дослідження інвазії в судини лімфатичного типу (щілини) і мікровенули (lv, v, mPVI);

- вивчення ІГХ пухлинних маркерів-онкобілків-факторів прогнозу: p53, Ki-67, VEGFR-C, erbB2 (her2/new) окремо: групи з позитивною/негативною експресією;

- дослідження груп чинників, які відповідають певним генетичним варіантам РШ: генетично стабільному, Епштейн-Барр залежному, мікросателітно-нестабільному (МНРШ), хромосомно-нестабільному, і відповідних маркерів: експресія PI3K, CDH-1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS, EBV та ін.;

- вивчення пухлинного мікрооточення, IS, визначення наявності клітин імунної відповіді: CD3, CD8, CD68, CD163, у деяких випадках за показаннями також CD56, CD138 (у 22 хворих);
- дослідження чутливості пухлини до препаратів для ХТ: ERCC1, TS, топо2α (у 25 хворих).

Статистична обробка отриманих даних проведена із застосуванням непараметричних методів (коефіцієнта рангової кореляції Спірмена – rS), критерію Вілкоксона (однорідності досліджуваних ознак).

5-річна виживаність досліджена за методикою побудови моделі пропорційних ризиків за Сох.

Наукова новизна отриманих результатів. Створено нову молекулярну класифікацію типів раку шлунка.

Вперше досліджено вплив тієї чи іншої генетичної групи при раку шлунка на виживаність хворих на рак шлунка.

Розроблено методику визначення IS у пацієнтів з раком шлунка, а також оцінено вплив цих параметрів на виживаність хворих на рак шлунка.

Вперше виконано визначення чутливості злоякісних пухлин шлунка до хіміопрепаратів антрациклінового ряду, фторпіримідинів, а також препаратів платини, і вивчено вплив індивідуалізації в ад'ювантному режимі на виживаність радикально прооперованих хворих на рак шлунка в ретроспективному дослідженні.

Вперше показано, що вид імуноклітинної інфільтрації пухлини визначає ступінь її біологічної агресивності.

З огляду на значний відсоток раку шлунка при місцево-поширеній і дисемінованій стадії, розроблена комплексна програма, що включає MBR, D2 лімфодисекцію, перитонектомію (ПЕ) і внутрішньочеревну гіпертермічну хіміоперфузію (ВЧГТХП), індивідуалізацію хіміо- та імунотаргетної терапії.

Розроблено математичну формулу для оцінки тривалості життя хворого, прооперованого з приводу раку шлунка.

Вперше простежено вплив 4-рівневої (сумарно 36 маркерів) персоніфікації хірургічного лікування на виживаність хворих на рак шлунка у проспективному дослідженні.

Вперше простежено вплив індивідуалізації хіміотерапії лікування, як компонента комплексного лікування, на виживаність у ретроспективному дослідженні.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше в клінічну практику впроваджено генетичне типування хворих на рак шлунка.

Вперше оцінено вплив виду хірургічної операції на виживаність хворих на РШ з різними генетичними групами.

Вперше в Україні запроваджено проведення процедури підрахунку IS у хворих на рак шлунка, підрахунку і визначення значущості співвідношення CD3/CD8, підрахунку і визначення значущості концентрації CD3, CD8, CD68 і CD163 клітин в компартментах пухлинного мікрооточення: TN, TS, TM при раку шлунка.

Впроваджено методику виконання комплексної оцінки хіміочутливості видаленої пухлини шлунка.

Запроваджено нову програму оцінки біологічної агресивності раку шлунка, виходячи з наявності/відсутності периневральної і перивазальної інвазії, генетичного варіанта пухлини, наявності/відсутності чутливості пухлини до тієї чи іншої групи хіміопрепаратів, ступеня вираженості імуноклітинної інфільтрації пухлини, а також гістологічного варіанта пухлини і стадії.

Розроблено для лікувально-профілактичних закладів онкологічного профілю новий спеціальний лікувальний комплекс, що включає застосування найбільш агресивних хірургічних підходів у хворого на рак шлунка: поєднання розширених лімфатичних дисекцій, МВР, ПЕ, ВЧГТХП.

Розроблено нову модифікацію езофагоентероанастомозу.

Впровадження результатів дослідження. Основні положення дисертації впроваджені в практичну роботу науково-дослідного відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку, відділення абдомінальної онкології Одеського обласного онкологічного диспансеру, кафедри хірургії № 4 з курсом онкології та клініки реконструктивної та пластичної медицини Одеського національного медичного університету, Одеської обласної клінічної лікарні; використовується семінарських та практичних заняттях, циклах первинної підготовки та тематичного удосконалення. Наукові положення та сформульовані на їх ґрунті висновки дисертації є важливим внеском в існуючі знання щодо особливостей клінічної біології РШ, персоніфікації комплексного лікування.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є закінченим самостійним дослідженням, виконаним на сучасному науково-методичному рівні. Автор особисто проаналізував спеціальну літературу з обраної теми, провів патентно-інформаційний пошук, експертний аналіз проблеми, визначив об'єкт, предмет і методи дослідження. Самостійно провів аналіз, узагальнення отриманих результатів, їх статистичну обробку, написав усі розділи дисертації. Основним є внесок автора в проведення клінічних досліджень, розробку програми комплексної оцінки клінічної біології РШ, впровадження в клінічну практику ПЕ і ВЧГТХП, персоніфікації ХТ лікування на основі маркерного аналізу пухлинної чутливості, а також у підготовці наукових публікацій.

Автор самостійно виконав гастректомії з резекцією грудного відділу стравоходу, а також гастректомії з резекцією наддіафрагмального сегмента стравоходу по Савіних, лапароскопічну гастректомію (участь в операційній бригаді) на базі клініки реконструктивної та пластичної медицини Одеського національного медичного університету. З 221 хворого на рак шлунка, які увійшли до дослідження, автором самостійно прооперовано чверть хворих.

В рамках підготовки до роботи, автор пройшов тренінг по виконанню перитонектомії і мультівісцеральної резекції в Національному інституті раку Італії (м. Мілан) під керівництвом професора Марчелло Дерако в 2017 році.

За консультативної допомоги професора Сулаєвої О. М. з патоморфологічної лабораторії CSD Health Care (м. Київ) оволодів і впровадив методику IS при РШ.

За науково-методичної та консультативної допомоги фахівців Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут»: доктора технічних наук, професора, завідувача кафедри системного аналізу і управління Раскіна Л. Г.; доктора технічних наук, професора кафедри розподілених інформаційних систем і хмарних технологій Сірої О. В. побудовано спеціалізовану математичну формулу для прогнозування життя онкологічних хворих після радикального хірургічного лікування з приводу раку шлунка.

У наукових роботах, опублікованих у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, йому належить фактичний матеріал, отриманий при проведенні досліджень.

Здобувачем не використано матеріали та висновки захищеної кандидатської дисертації.

Апробація роботи. Основні положення дисертації оприлюднені на: XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); IV з'їзді колопроктологів України з міжнародною участю (Київ, 2016); науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Роль хірургічного лікування на сучасному етапі розвитку онкології» (Яремче, 2017), «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, 2017), «Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту» (Київ, 2017); науково-практичних конференціях: «Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини» (Київ, 2014), «Прикладні аспекти морфології» (Вінниця, 2017), «Мінімально-інвазивна хірургія органів малого тазу» (Одеса, 2017), «Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії» (Київ, 2017), «Сучасні проблеми діагностики і лікування в онкології» (Полтава, 2018), «XVII читання ім. В. В. Подвисоцького» (Одеса, 2018), «11-th International workshop on peritoneal surface malignancy (PSOGI)» (Париж, 2018); науково-практичній конференції, присвяченій 150-річчю лікарського товариства (Львів, 2017); науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню боротьби проти раку «Фундаментальна медицина: інтегральні підходи до терапії хворих з онкопатологією» (Київ, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру «Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих» (Вінниця, 2015); міжнародній конференції «Сучасні методи лікування в клінічній онкології» (Київ, 2018); науково-практичному семінарі Першої Таврійської школи з питань онкології «Сучасні можливості, проблеми і перспективи онкологічної допомоги» (Херсон, 2016); Міжобласній науково-практичній конференції «Невідкладна абдомінальна хірургія в онкохворих» (Тернопіль, 2016); науково-практичній конференції лікарів Одеської області (Балта, 2017); засіданні наукового товариства асоціації хірургів Одеської області (Одеса, 2018); сателітному симпозиумі компанії Ебботт (Одеса, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 40 робіт: з них 29 наукових статей (4 – в журналах, зареєстрованих в науково-метричних базах Scopus, Web of Science; 2 – в європейських виданнях з імпакт-фактором більше 3 (European Journal of Cancer and Clinical Oncology. Impact factor = 3.688 і Cancer Medicine. Impact factor = 3.362); 9 тез; отримано 2 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 449 сторінках машинопису, складається з вступу, 6 розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 235 найменувань (132 латиницею, 103 кирилицею), додатків; ілюстрована 47 таблицями, 189 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Всього в дослідження, проведене на базі науково-дослідного відділення пухлин органів грудної порожнини Національного інституту раку та абдомінального онкохірургічного відділення КУ «Одеський обласний онкологічний диспансер», включено 221 хворого, оперованих з приводу РШ в період 2007–2017 роки. Дослідження було ретроспективним, включало тільки радикально або умовно-радикально прооперованих хворих. Середній вік хворих становив $(60,88 \pm 10,5)$ років; чоловіків було 180 (81,45 %), жінок – 41 (18,55 %). Всього виконано 143 гастректомії (ГЕ) (64,71 %) і 78 дистальних субтотальних резекцій шлунка (ДСРШ) (35,29 %). Проведення даного наукового дослідження схвалено Комісією з питань етики при Національному інституті раку (протокол № 100 від 12.09.2017 року; протокол № 139 від 04.06.2019 року).

На рисунку 1 представлений дизайн дослідження: 221 хворому з верифікованим РШ виконані ГЕ і ДСРШ з подальшим одномоментним проведенням розширених і комбінованих хірургічних втручань.

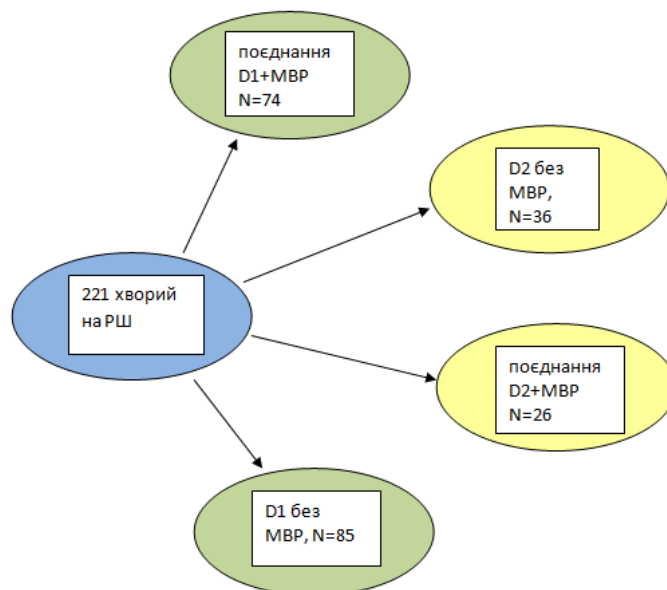


Рис. 1. Дизайн дослідження

Виходячи з точних цифрових значень віку хворого, кількості віддалених ЛВ, кількості органів, підданих резекції, гістологічних та ПГХ показників 221 хворого на РШ був сформований поліном.

На базі існуючого полінома проведено регресійний аналіз. Шуканий зв'язок зазвичай описується поліномом Колмогорова–Габора, який в найпростішому випадку має вигляд:

$$y_j = x_0 + F_{j1}x_1 + F_{j2}x_2 + \dots + F_{jm}x_m + \varepsilon_j. \quad (1)$$

де

F_{ji} – значення i -ї незалежної змінної (фактора) в j -м досвіді, $i = 0, 1, 2, \dots, m$, $j = 1, 2, \dots, n$;

x_i – ваговий коефіцієнт, що визначає ступінь впливу i -го фактора на змінну, що пояснюється;

y_j – значення змінної, що пояснюється в j -м досвіді, $j = 1, 2, \dots, n$;

ε_j – значення випадкової помилки в j -м досвіді, $j = 1, 2, \dots, n$.

У матричній формі наведене співвідношення має вигляд $F\mathbf{X} = \mathbf{Y}$, де

$$F = \begin{pmatrix} 1 & F_{11} & F_{12} & \dots & F_{1m} \\ 1 & F_{21} & F_{22} & \dots & F_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & F_{n1} & F_{n2} & \dots & F_{nm} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{X} = \begin{pmatrix} x_0 \\ x_1 \\ x_2 \\ \dots \\ x_m \end{pmatrix}, \quad \mathbf{Y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_n \end{pmatrix}. \quad (2)$$

В результаті регресійного аналізу отримано наступний поліном:

$$y = 58.16 - 2.31F_1 - 2.27F_{10} - 6.93F_{13}. \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Орієнтуючись на поєднання маркерів, були виділені 4 групи хворих, перспективні щодо впливу на виживаність при тих чи тих видах операцій:

- p53-, VEGFR+, her2/new+, Ki-67+, дифузний рак;
- p53+, VEGFR-, her2/new+, кишкова форма РШ;
- p53+, VEGFR-, her2/new-, слизопродукуюча форма, «І некардіальний рак»;
- p53-, VEGFR-, her2/new+, «ІІ некардіальний рак».

Розподіл генетичних груп хворих на РШ на групи операцій представлений в таблиці 1. Групи мали досить рівномірну чисельність: 55, 69, 45 і 52 пацієнти.

Таблиця 1

Розподіл генетичних груп хворих на РШ на групи операцій

Вид виконаної операції	Група хворих, n (%)				Всього
	1-ша	2-га	3-тя	4-та	
ГЕ, ДСРШ + D ₂ , без МВР	13 (5,88)	5 (2,26)	2 (0,91)	16 (7,24)	36 (16,29)
ГЕ, ДСРШ + D ₂ , в поєднанні з МВР	10 (4,53)	9 (4,07)	2 (0,91)	5 (2,26)	26 (11,77)
ГЕ, ДСРШ + без D ₂ і МВР	24 (10,86)	16 (7,24)	23 (10,41)	22 (9,96)	85 (38,46)
ГЕ, ДСРШ + МВР без D ₂	8 (3,62)	39 (17,65)	18 (8,15)	9 (4,07)	74 (33,48)
Всього	55 (24,89)	69 (31,22)	45 (20,36)	52 (23,53)	221 (100,00)

При цьому визначено, що в групі хворих на РШ 2-го типу найбільше поліпшувалось виживання хворих при виконанні МВР операцій. Всього таких випадків було 39 з 69 хворих даної групи, що досить для підведення підсумків по даному графіку (рис. 2). Необхідний розмір вибірки з імовірністю 90 % для даного висновку був 35 хворих, з імовірністю 95 % – 40 хворих. Тобто можна сказати так: виконання МВР збільшує виживаність хворих 2-го типу РШ з імовірністю 90 %. Помаранчевою стрілкою вказаний рух дивергенції кривих виживаності при поєднаннях маркерів.

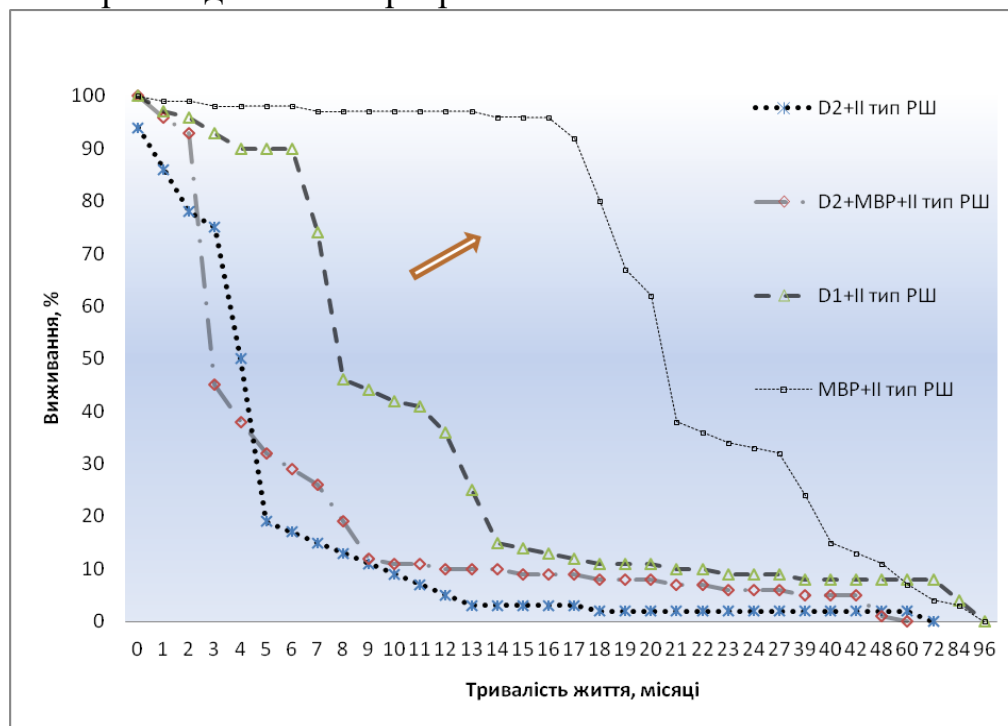


Рис. 2. Виживання хворих на рак шлунка 2-ї групи залежно від виду проведеної операції

При вивченні виживання хворих на РШ різних типів при виконанні розширених операцій із застосуванням D₂ лімфатичних дисекцій (рис. 3) чисельність 1-ї (крива фіолетового кольору) і 4-ї (крива зеленого кольору) генетичних груп була математично достатньою – 13 і 16 хворих при загальній кількості 35 пацієнтів в цій категорії дослідження. Це дозволило статистично вірогідно визначити, що розширені операції із застосуванням D₂ лімфатичних дисекцій були більш ефективні з точки зору впливу на виживаність в 4-й групі при порівнянні з 1-ю групою хворих.

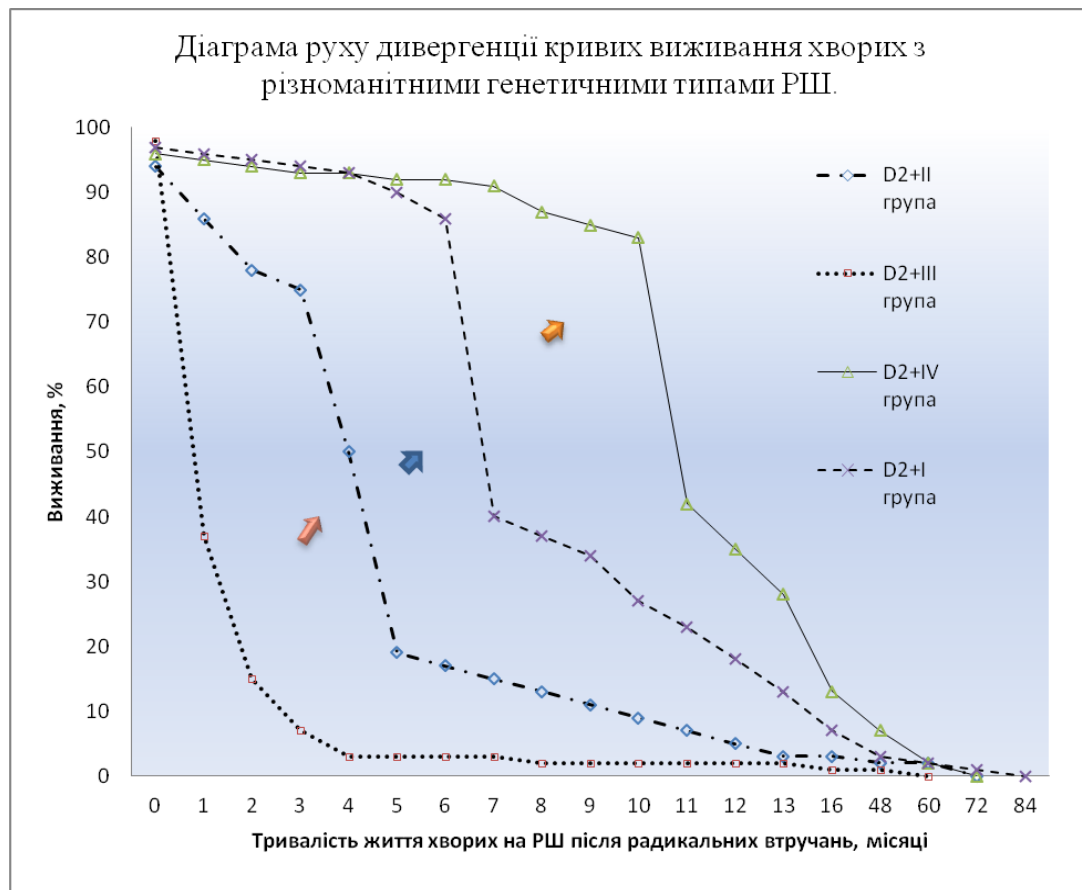


Рис. 3. Виживання хворих на рак шлунка при виконанні розширених операцій із застосуванням D₂ лімфатичних дисекцій

При дослідженні виживання хворих на РШ 3-ї групи залежно від виду проведеної операції встановлено, що найбільша виживаність була характерна при поєднанні виконання комбінованих і мультиорганних обсягів операцій (рис. 4). Всього таких пацієнтів було 18 із 45 хворих цієї когорти (див. табл. 1). Необхідний розмір вибірки становив $n=16$ осіб для оформлення висновків з точністю 95 %. Ця категорія пацієнтів в нашому дослідженні була близька до т. зв. мікросателітно-нестабільного РШ. За даними літератури уже приблизно 10 років відомо, що МНРШ вважаються перспективними для виконання хірургічного лікування при місцево-поширеній стадії (Імянітов Е. Н.). Стрілкою вказаний рух кривих виживаності при поєднанні маркерів.

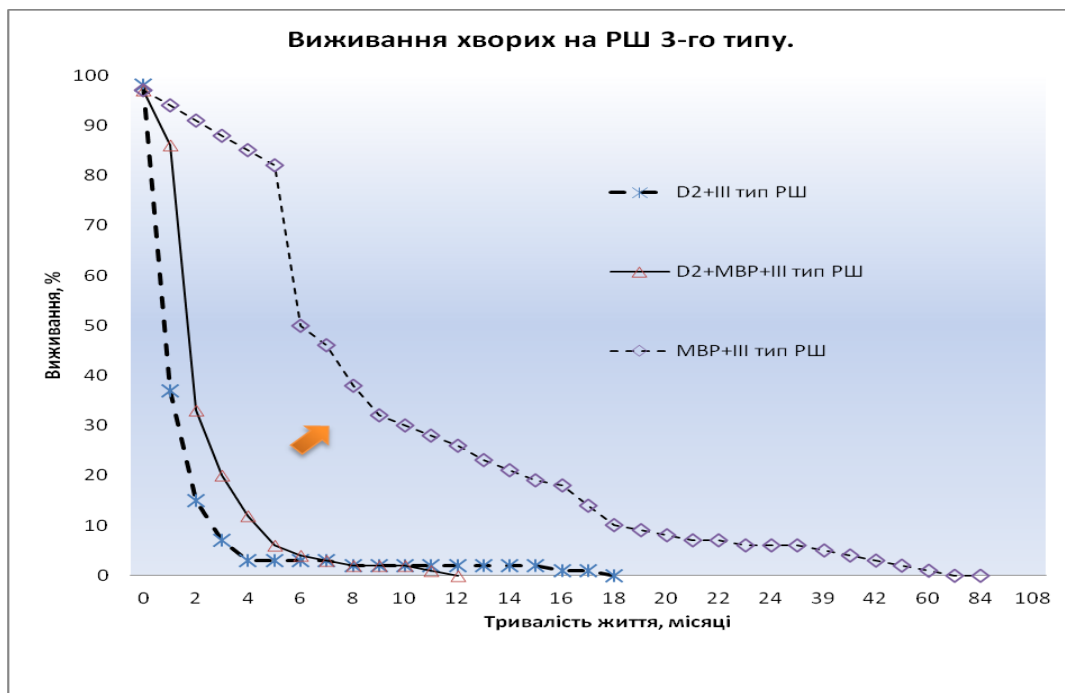


Рис. 4. Вживання хворих на рак шлунка 3-ї групи залежно від виду проведеної операції

Вживання хворих на РШ різних типів, які перенесли комбіновані операції, представлено на рисунку 5. Найбільша виживаність була характерна для хворих 2-ї групи. Всього спостерігалось 40 таких осіб з 75 пацієнтів цієї когорти (див. табл. 1). Необхідний розмір вибірки для 95 % точності висновків склав $n = 27$ хворих, що було достатнім для проведення дослідження.

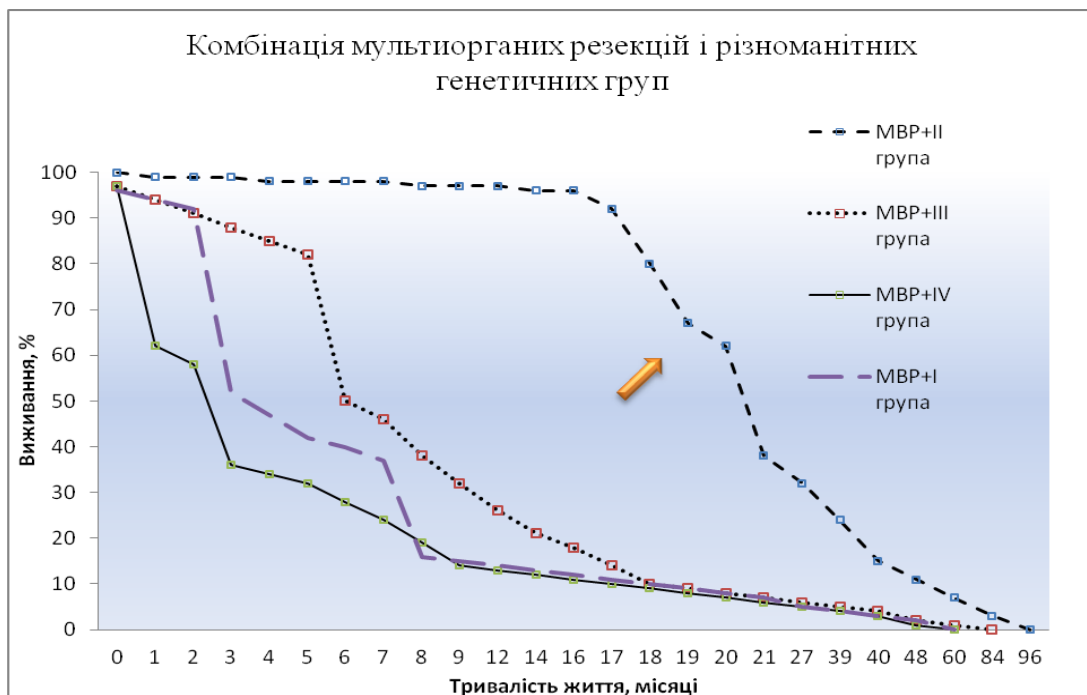


Рис. 5. Вживання хворих на рак шлунка, які перенесли комбіновані операції

При вивченні виживання хворих на РШ 4-ї групи залежно від виду проведеної операції загальна її чисельність становила 52 радикально прооперованих пацієнтів. Кількість осіб з виконаною D₂ дисекцією без MBP, на графіку позначеної зеленим кольором, склала 16 хворих (рис. 6). З 85 % ймовірністю чисельність вибірки, достатньої для будь-яких висновків, мала бути 26 пацієнтів (34 з 95 %, 42 з 99,7 %). Тобто, 16 хворих було недостатньо для отримання вірогідних результатів. Однак продемонстроване значне відхилення у графіку кривої виживаності в цій підгрупі підтвердило подібну ефективність виконання D₂ дисекції в окремих регіонах світу, наприклад, в Японії. Так, в дослідженні Канеди відсоток т. зв. «некардіальних раків» склав 31 %.

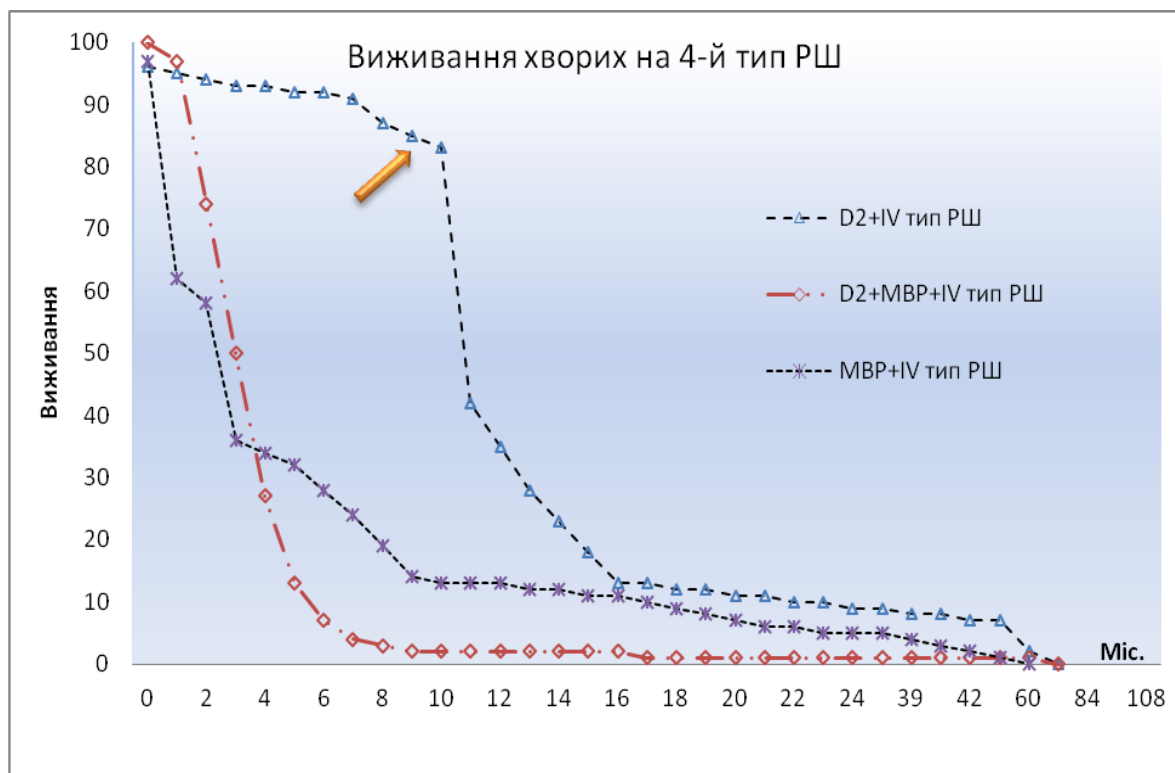


Рис. 6. Виживання хворих на рак шлунка 4-ї групи залежно від виду проведеної операції

Таким чином, при поєднанні експресії онкобілка p53 нижче 10 %, наявності позитивної ІГХ реакції з маркером неоангіогенезу, індексу проліферації Ki-67 понад 20 %, а також при позитивному маркері CDH1 і дифузному гістологічному типі РШ констатували РШ 1-го генетичного типу. При експресії p53 понад 10 %, відсутності проявів неоангіогенезу, her2/new позитивній ІГХ-реакції і локалізації пухлини в кардіальному відділі визначали РШ 2-го типу. При позитивному p53, негативному рівні неоангіогенезу, негативній експресії her2/new і «некардіальній» локалізації пухлини ідентифікували РШ 3-го типу. Водночас при позитивній експресії her2/new, відсутності показників неоангіогенезу і експресії p53 нижче 10 % у поєднанні з «некардіальною» локалізацією пухлини встановлювали РШ 4-го типу.

Простежено паралелі між розробленою класифікацією і 2 іншими генетичними класифікаціями, актуальними для РШ.

Отже, ознаки РШ 1-го типу становили: поєднання низької, нижче 10 % експресії онкобілка p53, наявність хоча б слабкої експресії VEGFR-C, високий, понад 20 %, проліферативний індекс пухлини, високий місцево-деструючий тип мікроінфільтрації inf-γ, низький або відсутній ступінь диференціювання пухлини, а також всі т. зв. «дифузні» гістологічні типи РШ макроскопічно (аж до т. зв. «шкіряної панчохи» *linitis plastica*). Всього з 221 хворого в групу РШ 1-го типу віднесено 43 пацієнти, тобто 19,46 %. В цій дослідженій групі також брали до уваги мутації в гені CDH1.

РШ 2-го типу, або her2/new-позитивний РШ (хромосомно-нестабільний варіант), включав 70 хворих, що склало 31,67 %. В цих пухлинах визначалась не тільки наявність вираженої експресії crbB2 (her2/new, CD340), але і більш ніж 10 % рівень онкобілка p53 і повна відсутність ІГХ-реакції з VEGFR-C. Позитивним результатом вивчення рівня маркера her2/new при РШ вважалась наявність хоча б двох «плюсів» забарвлення на реактиви CB11, CBE1, 5A2 або 10A7. Підказкою в умовах обмеженості кількості виконаних молекулярних тестів для визначення даного виду пухлини був т. зв. кишковий тип РШ (по Lauren, 1965). Також цей варіант РШ називається проксимальним, що полегшувало його ідентифікацію.

РШ 3-го типу характеризувався негативною експресією онкобілка crbB2 (her2/new або CD340), позитивним p53, відсутністю проявів лімфангіонеогенезу і його білка-індикатора VEGFR-C, «поганою гістологією», з наявністю периневральної і периваскулярної інвазії, низько- і недиференційованих форм РШ, а також високо місцево-деструючого типу мікроінфільтрації inf-γ. Ключовою була також ІГХ ідентифікація інактивованого гена MLH1. Цей ген входить в число генів репарації невідповідностей ДНК, які виникли внаслідок її точкових мутацій (MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS і т. ін.). Їх білкові продукти складають т. зв. *repairosome*, а самі гени часто описуються аббревіатурою MMR (*mismatch repair*). З 221 хворого, залучених у дослідження, 50 пацієнтів мали МНРШ, що склало 22,62 %. Цю форму РШ, як і нижченаведений Епштейн-Барр вірус-асоційований РШ (ЕБВАРШ), відносять до т. зв. «некардіальних» РШ, що полегшувало їх виявлення в дослідженій групі. Високо МНРШ (MSI) пов'язаний з гіперметилуванням найбільш активних ділянок ДНК – CpG-острівців (скупчень ДНК-последовностей з високим вмістом цитозину і гуаніну). Ще одним показником гіперметилування промоутерів (тобто МНРШ) є продукція клітинами слизу – т. зв. перснеподібноклітинний рак. Також гістологічно можна запідозрити МНРШ за ступенем лімфоцитарної інфільтрації тканин пухлини, що й виконано у розділі, присвяченому імуноскору.

При РШ 4-го типу спостерігалась як відсутність проявів лімфангіонеогенезу і експресії його білка-індикатора VEGFR-C, так і наявність позитивної ІГХ-реакції crbB2 (her2/new, CD340), в поєднанні з низьким, нижче 10 % рівнем онкобілка p53.

З огляду на велику кількість молекулярних тестів, необхідних для ідентифікації ЕБВАРШ, ця група була створена переважно методом виключення після відокремлення перших трьох. Також значно полегшувала її встановлення локалізація ЕБВАРШ в шлунку (некардіальний рак).

Імунологічна модель пухлини описана за допомогою визначення кластерів диференціювання імунних клітин CD3, CD8, CD68, CD163, у ряді випадків – CD56 і CD138.

На першому етапі хворим на РШ було проведено дослідження наявності CD3, CD8, CD 68, CD 163 клітин в наступних зонах пухлини з метою визначення IS. TS – пухлинна строма, TN – центральна частина пухлини, AG – всі локалізації. CD3 був маркером Т-лімфоцитів, включаючи CD4+ Т-хелпери. CD8 – маркер цитотоксичних Т-лімфоцитів. ТАМ (тумор-асоційовані макрофаги) класифікувалися на M1 (класично активуються, CD68) і M2 (альтернативно активуються, CD163) клітини. CD3 найчастіше перебували в зоні TN, як і CD8 клітини, водночас і CD 68, і CD 163 макрофаги в цілому рівномірно розподілялися в зонах пухлинної інфільтрації (індекс AG).

Ретроспективна група дослідження IS складалася з 22 хворих на РШ. Під час визначення IS отримані наступні результати. Середня концентрація CD3 клітин в пухлинній стромі РШ становила (321 ± 149) (інтервал 30–450, мода 425, медіана 210) Т-лімфоцит на 1 мм^2 ; CD3 клітин в центральних ділянках пухлини на 1 мм^2 – (201 ± 165) одиницю (інтервал 0–1210, мода 0, медіана 148); CD8 Т-лімфоцитів в пухлинній стромі – (144 ± 114) клітини на 1 мм^2 (інтервал 15–350, мода 282, медіана 100); CD8 клітин в центральних ділянках РШ – (116 ± 234) (інтервал 0–1000, мода 5, медіана 49) Т-лімфоцитів на 1 мм^2 ; CD68 M1 пухлинних макрофагів – (254 ± 132) клітини в пухлинній стромі на 1 мм^2 (інтервал 58–439, мода 400, медіана 215); CD68 макрофагів в центральних ділянках пухлини – (280 ± 157) (інтервал 0–510, мода 214, медіана 330) клітин на 1 мм^2 ; CD163 M2 макрофагів в пухлинній стромі – (138 ± 83) клітин на 1 мм^2 (28–300, мода 152, медіана 150); CD163 M2 макрофагів в центральних ділянках пухлини – (142 ± 127) (інтервал 0–380, мода 80, медіана 80) одиниці на 1 мм^2 . Середнє значення IS виявилося на рівні 0,88 (інтервал 0–2, мода 0, медіана 1), співвідношення CD3/CD8 Т-лімфоцитів, що відображає напруженість імунної відповіді організму на пухлину, склало 2,06 (інтервал 1,12–5,62, мода 1,2, медіана 1,65).

Всього в процесі дослідження виявлено специфічних клітин 25495, з них макрофагів 13829, Т-лімфоцитів 11666. CD3 клітини переважали в стромі пухлини ($3919 > 3333$ від всіх виявлених), CD8 Т-кілери превалювали також в пухлинній стромі ($2447 > 1967$ від всіх виявлених), CD68 M1 макрофаги, навпаки, переважали в пухлинному «гнізді» ($4760 > 4314$ від всіх виявлених) і CD163 M2 макрофаги також превалювали в центральних ділянках пухлини ($2408 > 2347$ від всіх виявлених) у процесі роботи. Тільки насиченість макрофагами в *tumor nest* корелювала зі сприятливим прогнозом, Т-лімфоцитарна інфільтрація давала різноспрямовані тренди, незалежно від зон їх розташування.

На рисунку 7 представлена незначна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів у межах дискогезивної карциноми шлунка. Імуноскор склав IS=0.

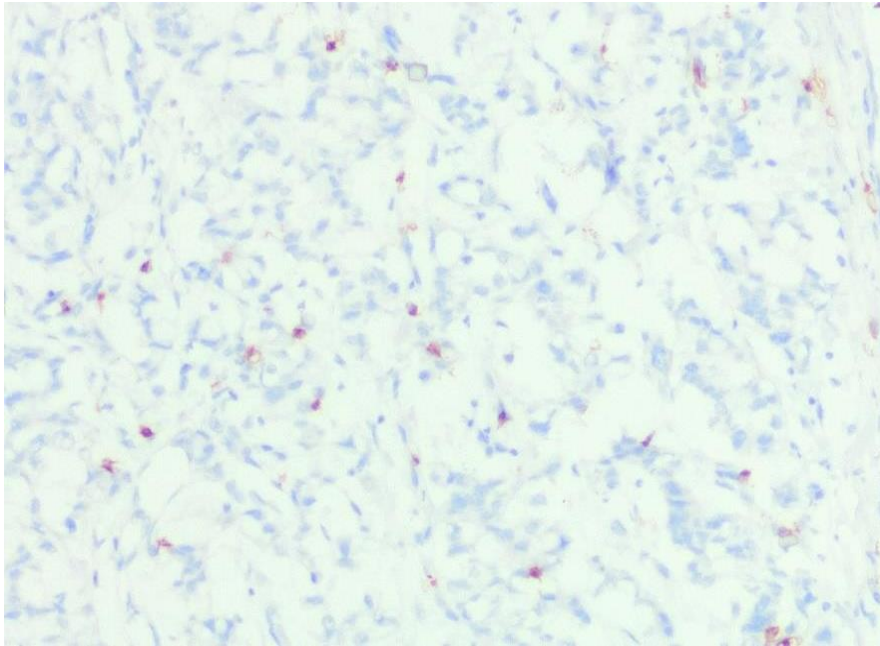


Рис. 7. Незначна кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів у межах дискогезивної карциноми шлунка. Імуноскор IS = 0. Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD8. 3б. x200

В інших випадках визначалась помірна кількість Т-лімфоцитів (CD3 позитивних клітин) в інтратуморозній зоні дискогезивної карциноми та в краї інвазивного росту (рис. 8). При цьому імуноскор становив IS = 1.

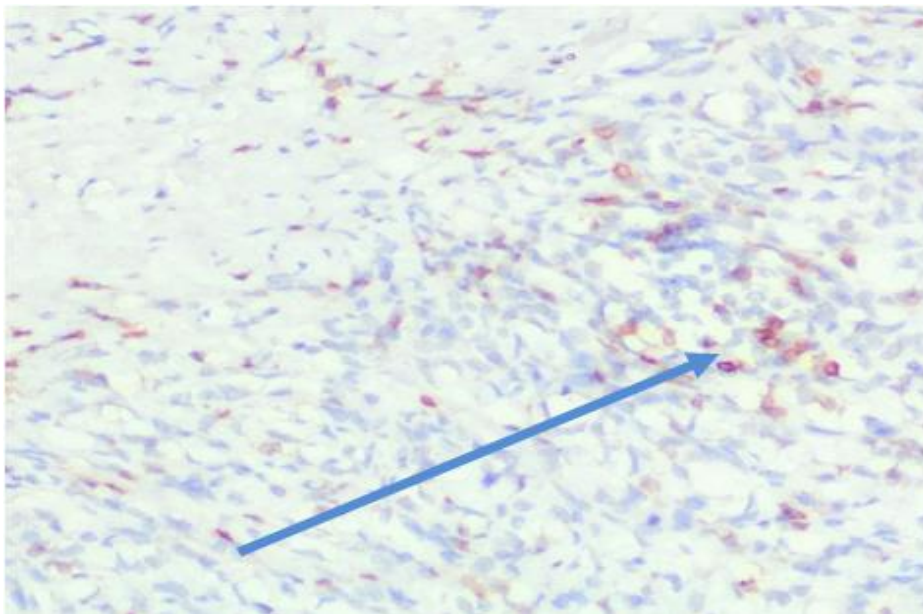


Рис. 8. Помірна кількість Т-лімфоцитів в інтратуморозній зоні дискогезивної карциноми та в краї інвазивного росту. Імуноскор IS = 1. Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD3. 3б. x200

У частини хворих ($n = 9$) концентрація специфічних імунних клітин була настільки високою, що вони формували фолікулоподібні, т. зв. третинні лімфатичні структури (TLSs – *tertiary lymphatic structures*), у вигляді ЛВ дуже малого розміру (до 1 мм), які клінічний морфолог часто виявляв під час консультації гістологічних препаратів навіть при відсутності специфічних ІГХ забарвлень.

При цьому Т-лімфоцити дифузно інфільтрували інтратуморозний компартмент дискогезивної карциноми та формували локальні скупчення, де імуноскор склав $IS=2$.

Наявність подібних скупчень Т-лімфоцитів виявлено у 3 (13,64 %) хворих, більш дрібних – ще у 6 (27,27 %).

Найчастіше такі інфільтрати формувалися також за участю М1 клітин. Третинні лімфатичні фолікули знаходили в зоні *tumor nest* – TN, але виявлялися вони і в пухлинній стромі (*tumor stroma*, TS) (рис. 9).

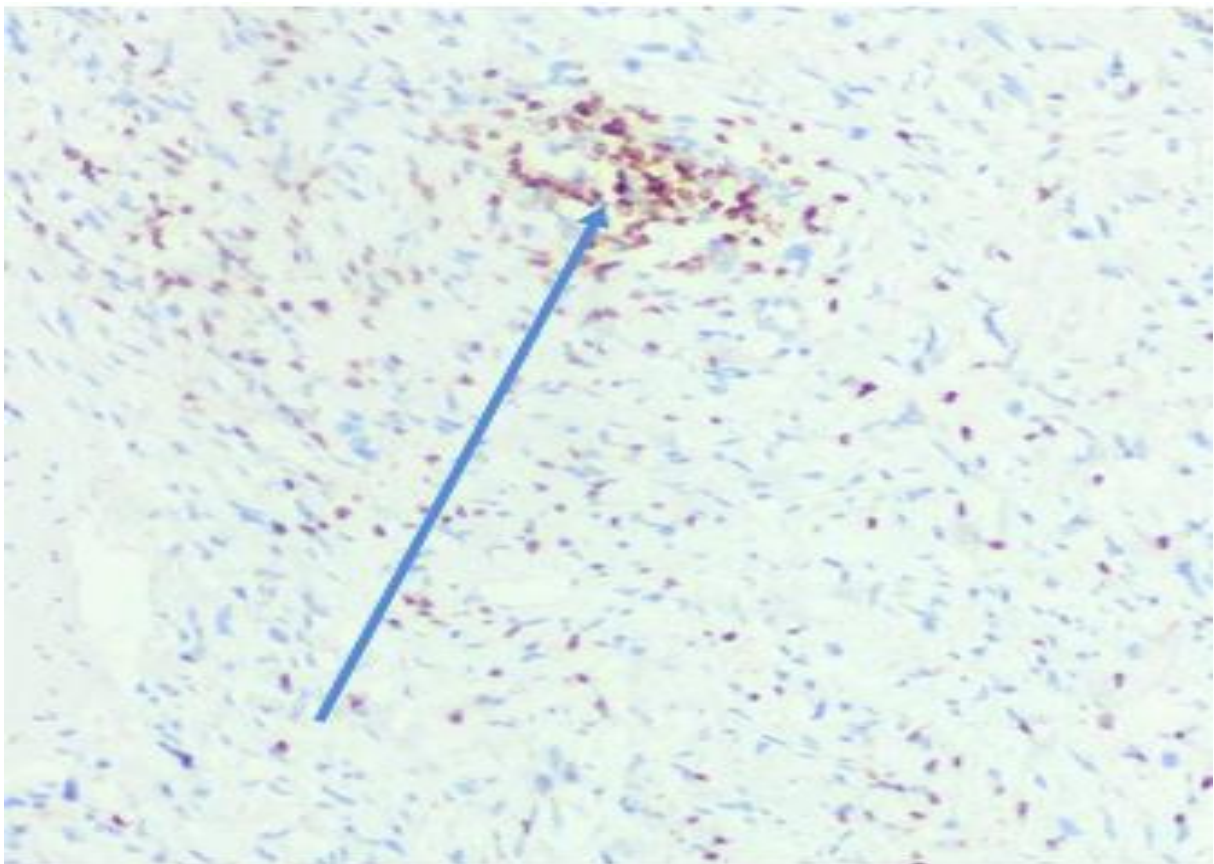


Рис. 9. Т-лімфоцити дифузно інфільтрують інтратуморозний компартмент дискогезивної карциноми та формують невеликі локальні скупчення. Імуноскор $IS = 2$. Імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD3. Зб. $\times 200$

Дослідження впливу IS на TNM-незалежну виживаність хворих на РШ показано на рисунку 10. В червоній групі хворих IS дорівнював 1 або 2 (суцільна лінія), імунна тканинна відповідь присутня; в блакитній – 0 (штрихова лінія), імунна тканинна відповідь відсутня, $p < 0,05$.

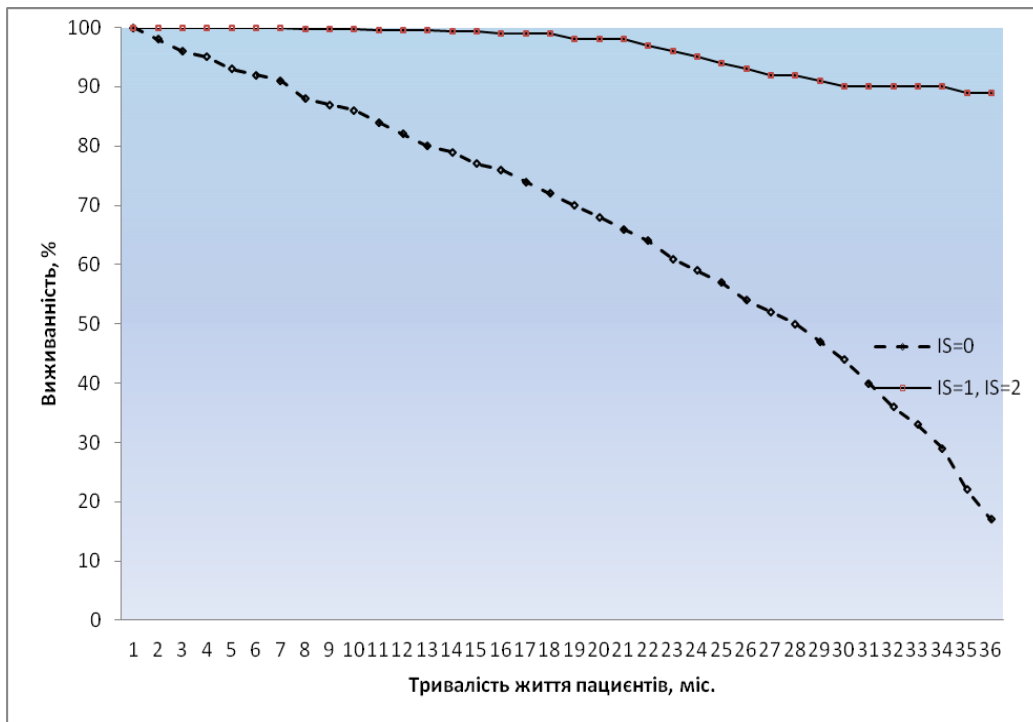


Рис. 10. Дослідження впливу IS на TNM-незалежну виживаність хворих на РШ

При вивченні впливу співвідношення CD3/CD8 на TNM-незалежну виживаність хворих на РШ (рис. 11) визначено, що в першій групі хворих співвідношення CD3/CD8 було більше, ніж 1,6 (штрихова крива), імунна тканинна відповідь більш виражена; у другій групі – менш ніж 1,6 (суцільна крива), імунна тканинна відповідь слабка або відсутня, $p < 0,05$.

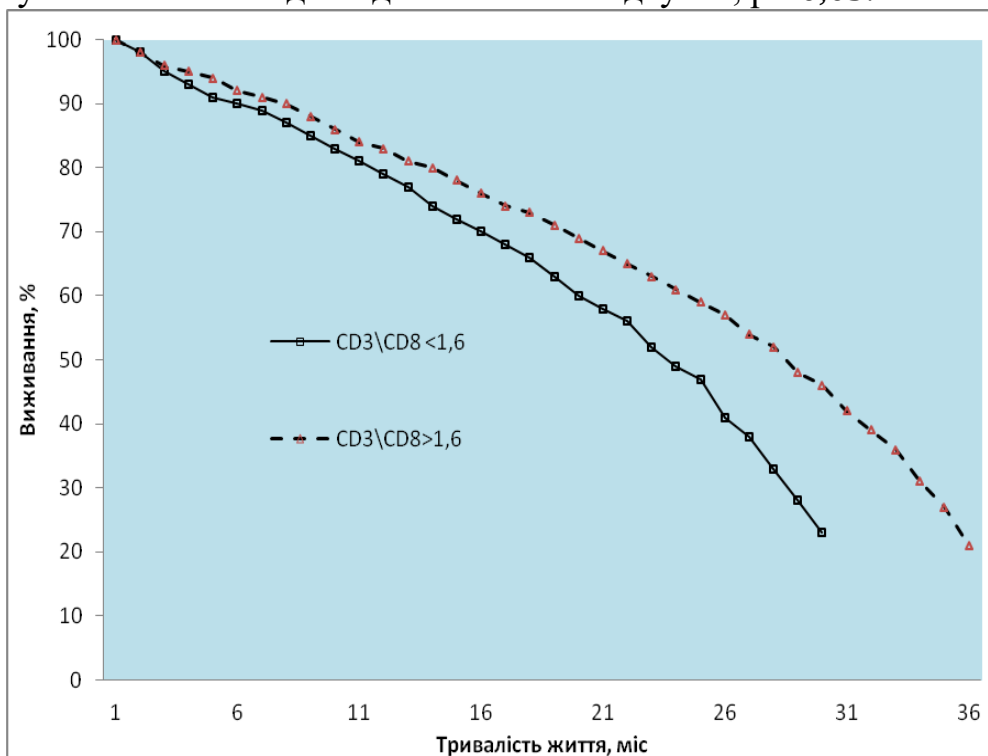


Рис. 11. Дослідження впливу співвідношення CD3/CD8 на TNM-незалежну виживаність хворих на РШ

Під час оцінки індивідуалізації ХТ у хворих на РШ визначався вплив наявності та сили експресії маркера *toro2α* на виживання хворих (рис. 12).

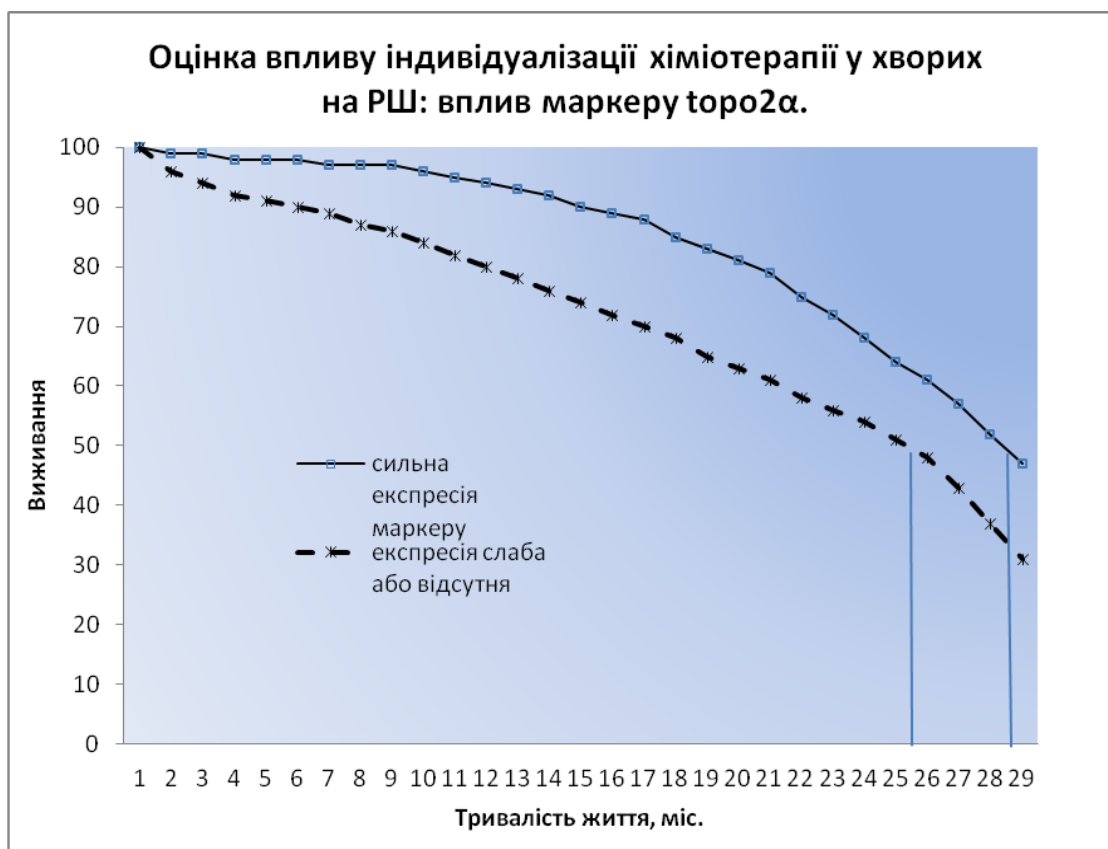


Рис. 12. Визначення впливу наявності та сили експресії маркеру *toro2α* на виживаність хворих на РШ

Різниця в медіані виживаності в разі присутності 2 факторів – сильної експресії *toro2α* і наявності індивідуалізації за цією ознакою, з подальшою ад'ювантною терапією антрацикліновими антибіотиками, становила 4 місяці. Візуальні відмінності в медіані виживаності очевидні, а також $p < 0,05$.

Дослідження було ретроспективним, рівень експресії цього маркера визначався шляхом ІГХ методу за архівними післяопераційними патоморфологічними блоками.

Спостереження показує можливість впливу та, в даному випадку, поліпшення виживаності за допомогою призначення антибіотика відповідно за чутливістю пухлинних клітин.

ERCC1 є маркером чутливості до ХТ оксаліплатином та іншими препаратами платини.

Пухлини з високою експресією ERCC1 слабо чутливі до цитотоксичної терапії препаратами платини. Для оцінки його експресії в пухлині використані моноклональні антитіла 4F9. У 2 випадках маркер був позитивним, у 12 – високо позитивним.

Діаграма виживання хворих на РШ з впровадженою індивідуалізацією лікування за маркером ERCC1 представлена на рисунку 13.

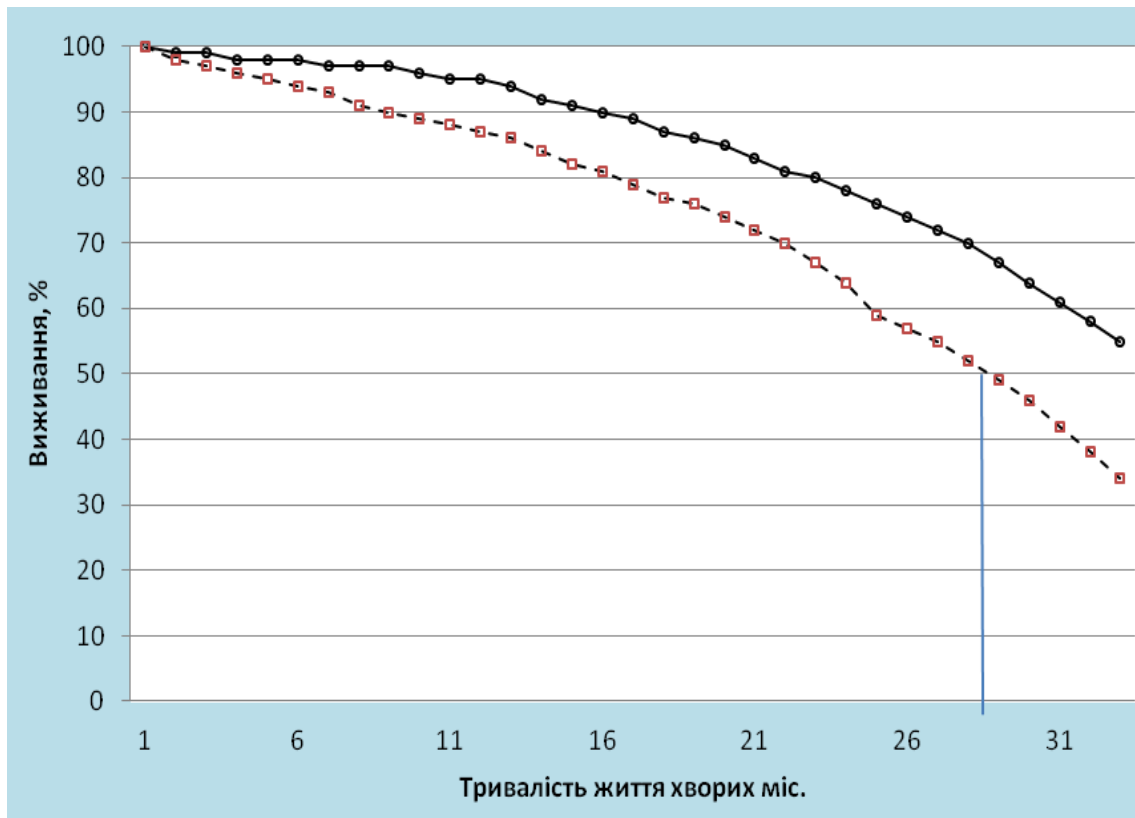


Рис. 13. Дослідження впливу наявності та сили експресії маркера ERCC1 на виживаність хворих на РШ. В першій групі хворих експресія маркера 0/+1 (суцільна лінія), у другій +2/+3 (штрихова лінія), також $p < 0,05$

Проведений розрахунок коефіцієнта кореляції Спірмена для оцінки вираженості кореляційного взаємозв'язку між тривалістю життя хворих на РШ відповідно до їх числових значень (в міс.) і табличних значень маркера ERCC1. Спостерігалася позитивна висока кореляція з локалізацією пухлини в шлунку, $\rho_{\text{Спірмена}} = 75,93 \%$, негативна сильна кореляція – з кількістю уражених метастазами ЛВ, коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = -74,43 \%$. Рангова кореляція між цим маркером і, наприклад, видом співвідношення пухлина/строма склала $\rho_{\text{Спірмена}} = 58,55 \%$.

Найбільш значні математичні кореляції між рядами множин спостерігалися в наступних показниках. Дуже висока кореляція відмічалась між наявністю у клітинах експресії PD-L1 і присутністю CD8 Т-лімфоцитів в *tumor nest* – 0,81. Вплив імуноскора IS на прогноз склав 0,64.

Негативна висока кореляція визначалась між концентрацією M2 CD163 макрофагів у пухлині і наявністю метастазів у регіонарні ЛВ – 0,65. Дуже висока кореляція виявлялась між концентрацією CD3 і CD8 в центральних зонах пухлини – 0,95. Дуже висока кореляція спостерігалась між експресією PD-L1 в пухлинних клітинах і присутністю CD3 клітин в *tumor nest* – 0,84. Дуже високою була кореляція між CD3 і CD8 в пухлинній стромі – 0,87. Наявність експресії *toro2a* в пухлинних клітинах, як правило, збігалась з високим показником співвідношення CD3/CD8 Т-лімфоцитів (табл. 2).

Таблиця 2

Кореляція між основними показниками, які застосовані в роботі

	G	V	mPNI	T	N	CD3 TS	CD3 TN	CD8 TS	CD8 TN	CD68 TS	CD68 TN	CD163 TS	CD163 TN	IS	CD3/ CD8	topo2a	ERCC1	PDL1
G	1	0,21	0,19	-0,49*	0,1	-0,24	-0,01	-0,24	0,14	0,04	-0,36	0,04	-0,4	-0,07	0,22	-0,01	-0,06	-0,26
V	0,21	1	0,31	-0,25	-0,08	0,2	-0,24	-0,02	-0,24	0,1	0,11	0,18	-0,2	0,42	0,31	0,22	-0,19	-0,4
mPNI	0,19	0,31	1	-0,31	0,29	0,09	0,32	0,04	0,38	-0,02	0,18	0,03	0,03	0,41	0,1	0,05	0,16	0,26
T	-0,49*	-0,25	-0,31	1	0,07	-0,11	-0,07	-0,29	-0,18	-0,06	-0,13	-0,03	0,08	-0,42	0,44	0,16	0,16	0,29
N	0,1	-0,08	0,29	0,07	1	-0,09	-0,03	-0,09	-0,09	-0,18	0,05	-0,49*	-0,65**	0,27	0,14	-0,12	0,29	-0,11
CD3 TS	-0,24	0,2	0,09	-0,11	-0,09	1	0,55**	0,87****	0,36	0,53**	0,43	0,51	0,08	0,61**	0,17	0,23	0,28	0,3
CD3 TN	-0,01	-0,24	0,32	-0,07	-0,03	0,55	1	0,62**	0,95****	-0,03	0,55**	0,11	0,39	0,37	-0,11	0,06	0,2	0,84***
CD8 TS	-0,24	-0,02	0,04	-0,29	-0,09	0,87	0,62	1	0,5	0,5	0,31	0,49	0,05	0,56**	-0,31	-0,1	0,18	0,39
CD8TN	0,14	-0,24	0,38	-0,18	-0,09	0,36	0,95****	0,5	1	-0,13	0,45	0,04	0,4	0,3	-0,23	-0,01	0,13	0,81***
CD68 TS	0,04	0,1	-0,02	-0,06	-0,18	0,53**	-0,03	0,5	-0,13	1	0,13	0,63***	-0,15	0,1	-0,07	-0,07	0,21	0,05
CD68 TN	-0,36	0,11	0,18	-0,13	0,05	0,43	0,55**	0,31	0,45	0,13	1	0,29	0,28	0,38	0,19	0,36	-0,19	0,33
CD 163 TS	0,04	0,18	0,03	-0,03	-0,49*	0,51	0,11	0,49*	0,04	0,63***	0,29	1	0,48	0,07	-	0,005	0,15	0,07
CD 163 TN	-0,4	-0,2	0,03	0,08	-0,65**	0,08	0,39	0,05	0,4	-0,15	0,28	0,48*	1	-0,18	0,06	0,28	-0,18	0,39
IS	-0,07	0,42	0,41	-0,42	0,27	0,61	0,37	0,56**	0,3	0,1	0,38	0,07	-0,18	1	0,15	0,01	0,19	0,06
CD3/CD8	0,22	0,31	0,11	0,44	0,14	0,17	-0,11	-0,31	-0,23	-0,07	0,19	-0,005	0,06	0,15	1	0,58**	0,23	-0,12
topo2a	-0,01	0,22	0,05	0,16	-0,12	0,23	0,06	-0,1	-0,01	-0,07	0,36	0,15	0,28	0,01	0,58**	1	-0,27	-0,05
ERCC1	-0,06	-0,19	0,16	0,16	0,29	0,28	0,2	0,18	0,13	0,21	-0,19	-0,21	-0,18	0,19	0,23	-0,27	1	0,28
PDL1	-0,26	-0,4	0,26	0,29	-0,11	0,3	0,84****	0,39	0,81****	0,05	0,33	0,07	0,39	0,06	-0,12	-0,05	0,28	1
month	0,36	-0,07	0,05	-0,09	0,46*	-0,5	-0,38	-0,39	-0,28	-0,44	-0,15	-0,15	-0,15	-0,0007	-0,01	-0,36	-0,21	-0,49*
prognosis	0,23	0,45*	0,41	-0,17	0,41	0,21	0,05	0,12	0,06	0,02	0,09	-0,16	-0,47	0,64***	0,27	-0,29	0,19	-0,13

- Примітки: 1. * – середня кореляція;
 2. ** – кореляція вище середньої;
 3. *** – висока кореляція;
 4. **** – вельми висока кореляція.

Отже, в таблиці 2 узагальнено кореляцію між основними показниками:

- наявність високих концентрацій як CD3, так і CD8 позитивних Т-лімфоцитів в *tumor nest*, як правило, означало спостереження експресії PD-L1 в макрофагах, Т-лімфоцитах і пухлинних клітинах РШ;
- присутність високої концентрації CD3 Т-лімфоцитів, які здійснювали «впізнавання» РШ імунною системою, корелювала з великим рівнем CD8 Т-цитотоксичних лімфоцитів у тих самих зонах у відповідь;
- додатково відзначений негативний вплив на прогноз у хворого на РШ наявності в центральних зонах пухлини CD163 M2 макрофагів і виявлення периневральної і перивазальної інвазії; в ряді випадків спостерігалось поширення CD68 по перивазальних і периневральних щілинах далеко від периферичних ділянок пухлини в зону її строми;
- пухлини з агресивними формами гістологічної будови (*sig, muc*) при РШ найчастіше інфільтровані M1 і M2 макрофагами і менш активно інфільтровані Т-лімфоцитами; форми РШ з менш агресивною гістологією (*pap, tub*) мали більш виражену Т-лімфоцитарну інфільтрацію і відносний дефіцит протипухлинних макрофагів;
- імуноскор був фактором, який впливав на виживаність хворих на РШ незалежно від їх стадії та градації за системою TNM.

ВИСНОВКИ

Дисертацію присвячено теоретичному обґрунтуванню і вирішенню актуальної проблеми сучасної онкології – підвищенню ефективності і покращенню результатів комплексного лікування хворих на резектабельний рак шлунка шляхом оптимізації підходів до персоніфікації та індивідуалізації хірургічного, хіміотерапевтичного лікування і проведення клітинної імунотерапії.

1. Експериментально виведені 4 біологічних типи раку шлунка, які диференційовано відповідають на застосування програми індивідуалізації хірургічного лікування: 1-й тип характеризувався наступною комбінацією маркерів: p53-, VEGFR+, her2/new+, Ki-67+, дифузний рак; при 2-му типі визначалась комбінація маркерів: p53+, VEGFR-, her2/new+, кишкова форма раку шлунка; 3-й тип мав комбінацію маркерів: p53+, VEGFR-, her2/new-, часто продукцію слизу, «І некардіальний рак»; при 4-му типі виявлялась комбінація маркерів: p53-, VEGFR-, her2/new+, «ІІ некардіальний рак».

2. Виконання розширених і комбінованих операцій збільшувало виживаність хворих на дифузний рак шлунка 1-го типу. Медіана виживаності цієї групи склала 7 місяців. Розмір вибірки (31 випадок) був достатній для оформлення висновків з точністю 95 %. Відмінності між кривими виживання теж були статистично достовірні; $p < 0,05$.

3. При раку шлунка 2-го типу найбільше поліпшувалась виживаність пацієнтів при виконанні мультівісцеральної резекції, у 48 з 69 хворих 2-го генетичного типу, що достатньо для підбиття підсумків. Медіана виживаності цієї групи склала 20,5 місяців.

Необхідний розмір вибірки з імовірністю 95 % – 40 випадків. Тобто, виконання мультивісцеральної резекції збільшує виживаність пацієнтів 2-го типу раку шлунка з імовірністю 95 %; $p < 0,05$.

4. Чисельність хворих 1-го і 4-го типів раку шлунка була різною – 55 і 52 випадків. Медіана виживаності групи склала 7 і 11 місяців відповідно. D_2 лімфатичні дисекції збільшували виживаність пацієнтів 1-го та 4-го типів раку шлунка. Відмінності між кривими виживання хворих без D_2 дисекцій були статистично достовірні; $p < 0,05$. Існувало статистично достовірне збільшення виживаності пацієнтів обох груп після виконання обсягу D_2 . Розмір вибірки був достатній для оформлення висновків з точністю 95 %.

5. Найбільша загальна виживаність була характерна для хворих 3-го типу раку шлунка в поєднанні з виконанням комбінованих і мультиорганних обсягів операції. Всього було 45 пацієнтів цієї групи, медіана виживаності склала 6 місяців. Необхідний розмір вибірки становив 16 випадків для оформлення висновків з точністю 95 %. Дана група хворих в нашому дослідженні була близька до т. зв. мікросателітно-нестабільного раку, який перспективний для хірургічного лікування при місцево-поширеній стадії.

6. Всього чисельність пацієнтів 4-го типу раку шлунка становила 52 радикально прооперованих хворих. Чисельність групи D_2 без мультивісцеральної резекції – 16 осіб, медіана виживаності цієї групи склала 11 місяців. З 85 % ймовірністю правомірності висновків чисельність вибірки, достатньої для будь-яких висновків, тут становила 26 (34 з 95 %, 42 з 99,7 %), тобто 16 випадків було недостатньо. Однак існувало статистично достовірне збільшення виживаності ($p < 0,05$) групи D_2 без мультивісцеральної резекції щодо трьох інших груп. Зроблено висновок про вищу ефективність виконання D_2 без мультивісцеральної резекції операцій у пацієнтів 4-го типу раку шлунка, порівняно з його іншими молекулярними типами.

7. В результаті регресійного аналізу даних 221 хворого на рак шлунка було отримано формулу виживаності: $y = 58,16 - 2,31F_1 - 2,27F_{10} - 6,93F_{13}$, де F_1 – вік пацієнта; F_{10} – інвазія в сусідні органи; F_{13} – обсяг мультивісцеральної резекції (чисельність резектованих органів), y – прогнозована тривалість життя. Таким чином, за результатами математичного аналізу на виживаність хворих на рак шлунка найбільше вплинули: вік хворого, наявність проростання пухлини в сусідні структури, виконання мультивісцеральної резекції при місцево-поширеному раку шлунка.

8. Наявність перивазальної і периневральної інвазії, метастатичного ураження пухлинного мікроциркуляторного русла, а особливо їх поєднання, статистично значимо погіршувало прогноз у радикально прооперованих хворих на рак шлунка ($p = 0,0109$), що вимагає включення індексів mPNI, V, ly в клінічні рекомендації.

9. Розрахунок показника positive likelihood ratio (пошук $PLR > 1$), прогнозованої діагностичної цінності маркера для клінічних потреб, виявив наступні клінічно значущі паралелі між гістологічною будовою, індексом проліферації та експресією деяких онкобілків на мембранах клітин рак шлунка:

$PLR_{VEGFR-3/V}=89,333$ (інтервал 15,867–1728,203), $PLR_{Ki-67/V}=22,88$ (інтервал 3,935–442,038), $PLR_{T/p53}=20,177$ (інтервал 3,168–397,774), $PLR_{T/Ki-67}=14,044$ (інтервал 14,044–275,279), що дозволяє говорити про виявлення нових прикладних закономірностей в біологічній поведінці раку шлунка.

10. Вперше виявлено як мінімум 2 пари клінічних ознак, для яких існували математично високозначущі паралелі відразу по 4 групах оціночних критеріїв: співвідношення шансів, специфічність, позитивна прогностична роль, відношення правдоподібності позитивного результату тесту. Це співвідношення між глибиною проростання стінки шлунка T і ступенем експресії маркера p53: $OR_{T/p53}=27,108$ (3,803–547,425), $SPEC_{T/p53}=0,987$ (0,929–0,99), $PPV_{T/p53}=0,968$ (0,825–0,998), $PLR_{T/p53}=20,177$ (3,168–397,774), а також ступенем експресії маркера неоплазматичного і наявністю перивазальної пухлинної інвазії: $OR_{VEGFR-3/V}=512,071$ (66,910–10719, 582), $SPEC_{VEGFR-3/V}=0,991$ (0,951–1,000), $PPV_{VEGFR-3/V}=0,985$ (0,922–0,999), $PLR_{VEGFR-3/V}=89,333$ (15,867–1728,203).

11. Індивідуалізація післяопераційної хіміотерапії покращує виживаність хворих на рак шлунка в ретроспективному дослідженні: у групі, де була виконана індивідуалізація за маркером ERCC1, хворі мали більшу медіану виживаності порівняно з контрольною групою: медіана не досягнута vs 29 місяців, $p<0,05$; у групі, де була виконана індивідуалізація за маркером торо2а хворі мали більшу медіану виживаності порівняно з контрольною: 28,5 vs 25 місяців; $p<0,05$.

12. Співвідношення CD3/CD8 лімфоцитів статистично достовірно є чинником, що визначає виживання хворих на рак шлунка: при показнику індексу CD3/CD8 більше 1,6 – медіана виживаності становить 29 місяців, менше – 1,6–24 місяці; $p<0,05$. Індекс імуноскора IS статистично достовірно вплинув на виживаність хворих на рак шлунка: при $IS = 1$ і $IS = 2$ медіана виживаності в дослідженні не була досягнута, а при $IS = 0$ медіана виживаності пацієнтів склала 28 місяців; $p<0,01$.

13. Рак шлунка є біологічно неоднорідним захворюванням: хворі з агресивними формами гістологічної будови (*sig*, *tuc*) раку шлунка без регіонарних метастазів мають гіршу медіану виживаності (41,5 місяці), ніж з торпідними формами раку шлунка з менш агресивною гістологією (*pap*, *tub*) і навіть з поодинокими метастазами в регіонарні лімфатичні вузли (53 місяців при ураженні одного, 47 місяців при ураженні двох лімфатичних вузлів).

14. Рак шлунка є також імунологічно неоднорідним захворюванням: пухлини з агресивними формами гістологічної будови (*sig*, *tuc*) при раку шлунка найчастіше інфільтровані CD68 (439–510 клітин на 1 мм²) і CD163 (300–380 клітин на 1 мм²) макрофагами і менш активно інфільтровані CD3 (0–30 клітин на 1 мм²) і CD8 (0–15 клітин на 1 мм²) Т-лімфоцитами; форми раку шлунка з менш агресивною гістологією (*pap*, *tub*) мають більш виражену CD3 (450–1210 клітин на 1 мм²) і CD8 (350–1000 клітин на 1 мм²) Т-лімфоцитарну інфільтрацію і відносний дефіцит протипухлинних макрофагів CD68 (0–58 клітин на 1 мм²) і CD163 (0–28 клітин на 1 мм²), $p<0,05$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою деталізації біологічної агресивності пухлини, визначення прогнозу перебігу захворювання та розробки персоніфікованої тактики ад'ювантної хіміотерапії і імуноклітинного лікування доцільно визначати генетичний варіант раку шлунка в післяопераційному періоді.

2. Для індивідуалізації призначення імунотерапії інгібіторами імунних контрольних точок і складання TNM- і стадій-незалежного прогнозу подальшого розвитку раку шлунка перспективним є використання методики імуноскура.

3. З огляду на тривалість набору груп хворих на рак шлунка і ефект переходу пацієнтів з однієї TNM стадії в іншу при зміні редакції класифікації AJCC доцільно збереження групи контролю в тій самій редакції Міжнародної класифікації, що і основної групи.

4. Використання гастректомії/перитонектомії/внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії, за наявності перитонеального канцероматозу, є недоцільним при PCI>12 і неможливості виконання повної циторедукції CC-0.

5. Застосування мануального муфтоподібного терміно-латерального петльового стравохідно-тонкокишкового анастомозу залишається однією з найбільш безпечних стратегій при проведенні реконструктивно-пластичного етапу гастректомії, що збільшує ефективність виконання мультівісцеральної резекції, розширених лімфодисекцій, циторедукції і внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії.

6. Оскільки при вивченні хворих на рак шлунка часто зустрічались перехрещені графіки кривих виживаності груп, доцільно застосовувати математичну модель розрахунку виживаності не за Каплан–Майер, а за методикою Кокса, що дозволяє отримати об'єктивні результати вивчення віддаленої виживаності.

7. Перспективне і обґрунтоване використання наявного цифрового і електронно-обчислювального апарату для математичного прогнозування поведінки складних багатокомпонентних систем (поліномів), якими є групи хворих на рак шлунка.

8. Доцільно виконувати персоніфікацію призначення хіміотерапії за доступними тераностичними маркерами у хворих на рак шлунка, що дозволяє поліпшити ефективність комплексного лікування, збільшити загальну виживаність і раціоналізувати лікувальний план.

9. Слід включати в патоморфологічне дослідження вивчення спеціальних гістологічних маркерів, як, наприклад, визначення наявності пухлинних емболів, вид пухлинної інфільтрації, категоризація співвідношення паренхіма/строма, перивазальної/периневральної інвазії, що дозволить чіткіше охарактеризувати біологію пухлинного процесу, а значить індивідуалізувати інтенсивність і зміст хіміотерапії.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Изучение влияния расширенных лимфодиссекций на выживаемость больных раком желудка / Н. А. Добровольский, Н. А. Орел, А. Г. Лурин, А. Н. Згура, А. А. Биленко, А. А. Машуков, С. В. Мерлич, Д. В. Рациборский, В. Е. Максимовский. – Клиническая онкология. – 2013. – № 4 (12). – С. 25–32. *(Особистий внесок дисертанта: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

2. Влияние микрососудистой опухолевой инвазии на выживаемость больных раком желудка, перенесших расширенные лимфодиссекции / А. А. Машуков, А. А. Биленко, А. Н. Згура, А. Г. Лурин, С. В. Мерлич, Н. А. Орел, Д. В. Рациборский. – Вісник морської медицини. – 2013. – № 3. – С. 29–37. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень.)*

3. Evaluation advanced lymph node dissection impact on long-term survival rate gastric cancer patient / V. G. Dubinina, A. A. Mashukov, A. N. Zgura, A. A. Bilenko, S. V. Merlich, D. V. Raziborsky, I. V. Shilin // Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – № 5 (4). – С. 52–71. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

4. Анализ выживаемости больных после радикальных операций при раке желудка / А. А. Машуков, О. В. Лукьянчук, В. Г. Дубинина, А. А. Биленко, А. Г. Лурин, А. Н. Згура, Д. В. Рациборский, В. Е. Максимовский, Д. Н. Осадчий, С. В. Мерлич, И. В. Шилин, С. Н. Ли // Шпитальна хірургія. Журн. ім. Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 4. – С. 93–99. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

5. Досвід виконання паліативних, комбінованих і розширених операцій у невідкладній хірургії раку шлунка / О. В. Лук'янчук, А. О. Машуков, О. А. Біленко, В. Г. Дубініна, А. Г. Лурін, О. Д. Біленко, С. Г. Четвериков, О. М. Згура, С. В. Мерліч, Д. В. Рациборський, В. Е. Максимовський, І. В. Шилін, А. І. Бойченко // Шпитальна хірургія. Журн. ім. Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 3. – С. 44–51. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті.)*

6. Novel data according will Roger's phenomenon in stomach cancer patients / V. G. Dubinina, O. V. Lukjanchuk, A. G. Lurin, A. A. Mashukov, A. A. Bilenko, A. N. Zgura, D. V. Raciborsky, S. V. Merlich, I. V. Shilin // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – № 6 (6). – С. 185–206. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

7. Машуков А. А. Молекулярно-генетические особенности рака желудка : обзор литературы / А. А. Машуков // Вісник морської медицини. – 2016. – № 4 (73). – С. 161–169.

8. Машуков А. А. Вопросы предоперационного обследования больных раком желудка / А. А. Машуков // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2016. – № 4 (46). – С. 98–104.

9. Молекулярно-генетические особенности рака желудка: взгляд хирурга / В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук, А. Г. Лурин, А. А. Машуков, Н. А. Орел, А. А. Биленко, А. Н. Згура, Д. В. Рациборский, В. Е. Максимовский, С. В. Мерлич, И. В. Шилин, С. Н. Ли // Клин. онкология. – 2016. – № 3 (23). – С. 1–10. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

10. Molecular genetic of gastric cancers from the surgeon's point of view / V. G. Dubinina, A. A. Mashukov, O. V. Lukyanchuk, A. A. Bilenko, A. N. Zgura, D. V. Raciborsky, S. N. Lee // Journal of Education, Health and Sport. – 2016. – Vol. 6, № 11. – P. 592–621. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень.)*

11. Some novel ways of gastric cancer patients treatment personification / S. I. Kirkilevsky, A. G. Lurín, V. G. Dubinina, O. V. Lukyanchuk, A. A. Mashukov, A. A. Bilenko, A. N. Zgura, D. N. Osadchy, V. E. Maksimovskiy // Journal of Education, Health and Sport. – 2017. – Vol. 7, № 5. – P. 516–538. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

12. Хирургическое лечение рака желудка: возможности прогнозирования выживаемости на современном этапе / С. И. Киркилевский, А. Г. Лурин, В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук, А. А. Машуков, А. А. Биленко, А. Н. Згура, С. В. Мерлич, Д. В. Рациборский, В. Е. Максимовский, И. В. Шилин, Д. Н. Осадчий // Укр. журн. хирургии. – 2017. – № 2 (33). – С. 29–36. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

13. Машуков А. А. О некоторых интраоперационных тактических особенностях и технических трудностях в хирургии рака желудка / А. А. Машуков // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2017. – № 1 (47). – С. 114–123.

14. Індивідуалізація хірургічного лікування хворих на рак шлунка / С. І. Кіркільєвський, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, А. О. Машуков, А. Г. Лурін, О. А. Біленко, О. М. Згура, В. Є. Максимовський, С. В. Мерліч, Д. В. Раціборський, І. В. Шілін // Клін. хірургія. – 2017. – № 12. – С. 20–23. *(Особистий внесок: статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

15. Фактори персоніфікації програм хірургічного лікування хворих на рак шлунка / С. І. Кіркільєвський, В. Г. Дубініна, О. В. Лук'янчук, А. Г. Лурін, А. О. Машуков, О. А. Біленко, О. М. Згура, Д. М. Осадчий, С. В. Мерліч, Д. В. Раціборський, В. Є. Максимовський, І. В. Шілін // Експерим. і клін. медицина. – 2017. – № 4 (77). – С. 89–102. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

16. Машуков А. А. Новый взгляд на молекулярно-генетические особенности рака желудка / А. А. Машуков, С. И. Киркилевский // Запорожский мед. журн. – 2017. – Т. 19, № 5 (104). – С. 684–690. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

17. Использование регрессионного анализа для прогнозирования выживаемости больных раком желудка / О. В. Серая, С. И. Киркилевский, В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук, А. И. Ткаченко, А. А. Машуков, В. В. Бошкова, А. А. Биленко, А. Н. Згура, В. Е. Максимовский // Вісник морської медицини. – 2017. – № 4 (77). – С. 30–35. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

18. Математическая формула с плавающей переменной для прогнозирования выживаемости и персонификации программ комплексного лечения больных раком желудка / С. И. Киркилевский, В. Г. Дубинина, О. В. Лукьянчук, А. Г. Лурин, А. А. Машуков, А. А. Биленко, А. Н. Згура, С. В. Мерлич, Д. В. Рациборский, И. В. Шилин // Лікарська справа. – 2018. – № 1/2 (1146). – С. 63–67. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

19. Analysis of survival after radical surgery for stomach cancer in odessa regional cancer center / A. A. Mashukov, S. I. Kirkilevsky, V. G. Dubinina, A. N. Zgura, A. A. Bilenko, S. V. Merlich, V. E. Maksimovsky, D. V. Ratsiborsky, A. I. Boychenko // International Academy Journal. – 2018. – Vol. 2, № 1 (19). – P. 13–18. *(Особистий внесок: статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

20. Lymph node dissection impact on long-term survival rate of gastric cancer patients in Ukraine / O. I. Tkachenko, S. I. Kirkilevsky, A. G. Lurin, V. G. Dubinina, A. A. Mashukov // Multidisciplinary Scientific Edition International Academy Journal. – 2018. – Vol. 2, № 1(19). – P. 30–35. *(Особистий внесок: статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

21. The original formula for predicting the survival of gastric cancer patients undergoing surgical treatment / O. V. Sira, S. I. Kirkilevsky, O. I. Tkachenko, V. G. Dubinina, A. A. Mashukov, A. A. Bilenko, S. V. Merlich, V. E. Maksimovsky, A. N. Zgura, D. V. Ratsiborsky, I. V. Shilin, V. N. Sirbu, A. I. Boychenko // World science. – 2018. – Vol. 1, № 1 (29). – P. 87–91. *(Особистий внесок: підготовка статті до друку.)*

22. Comparison of survival rates made by the 6th and 7th editions of TNM classification in stomach cancer patients / S. I. Kirkilevsky, A. A. Mashukov, O. I. Tkachenko, O. V. Luk`yanchuk, V. E. Maximovsky, A. A. Bilenko, S. V. Merlich, D. V. Ratsiborsky, A. I. Boychenko // World Science. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 9–16. *(Особистий внесок: статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень)*

23. Изменения в общеклинических анализах после процедуры ХАЙПЕК по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта / С. И. Киркилевский, А. А. Машуков, Р. Р. Ярема, А. Н. Згура, В. Е. Максимовский, А. И. Рыбин, В. А. Линькевич, Д. Н. Осадчий // Вісник морської медицини. – 2018. – № 4 (81). – С. 86–96. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

24. Significance of basic clinical tests changing after the HYPEC procedure in patients with gastric cancer and some other tumors / S. I. Kirkilevsky, A. O. Mashukov, R. R. Yarema, O. M. Zgura, V. E. Maksimovskiy, A. I. Rybin, O. O. Bilenko, V. A. Linkevich, D. M. Osadchiy // Science Review. – 2018. – № 9 (16). – Р. 3–7. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

25. Місце внутрішньочеревної гіпертермічної хіміоперфузії у комплексному лікуванні хворих на перитонеально-дисемінований рак шлунка / С. І. Кіркільєвський, І. В. Жулкевич, А. А. Машуков, В. Є. Максимовський, А. І. Рибін, О. І. Ткаченко, Р. Р. Ярема, Д. М. Осадчий, М. А. Огорчак, В. В. Пирогов, В. А. Лінькевич // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 4. – С. 1–13. *(Особистий внесок: обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

26. Наблюдение больных раком желудка с различными качественными и количественными нарушениями генотипа / С. И. Киркилевский, А. А. Машуков, Н. А. Орел, А. А. Биленко, А. Н. Згура, Д. В. Рациборский, В. Е. Максимовский, А. И. Рыбин, В. В. Бошкова // Медицина сегодня и завтра. – 2018. – № 1 (78). – С. 72–82. *(Особистий внесок: статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень.)*

27. Сучасні тенденції в лікуванні раку шлунка, ускладненого канцероматозом очеревини / О. І. Ткаченко, В. Є. Максимовський, Д. М. Осадчий, А. О. Машуков, А. І. Рибін, В. В. Пирогов, В. В. Лисаченко // Клін. хірургія. – 2019. – № 86 (1). – С. 65–68. *(Особистий внесок: узагальнення результатів власних досліджень.)*

28. Yarema R. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study / R. Yarema, J. Mielko, A. Mashukov // Cancer Medicine. – 2019. – Vol. 8, № 6. – Р. 2877–2885. *(Особистий внесок: аналіз літератури, статистична обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

29. The role of hipec in the complex treatment of patients with peritoneally-disseminated cancer of the stomach / A. O. Mashukov, V. E. Maksimovsky, R. R. Yarema, O. I. Tkachenko // Онкология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 78. *(Особистий внесок: аналіз літератури, обробка та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка статті до друку.)*

30. Пат. 121792, МПК (2017.01) G01N 33/48 A61K 31/282 A61P 35/00. Спосіб лікування раку шлунка, ускладненого канцероматозом черевної порожнини / Машуков А. О., Максимовський В. Є., Четверіков С. Г., Лук'янчук О. В., Осадчий Д. М., Заволока С. О., Роша Л. Г., Пирогов В. В. ; патентовласник: Одеський національний медичний університет. – № u 2017 07788 ; заявл. 24.07.2017 ; опубл. 11.12.2017. – Бюл. 23.

31. Пат. 115308 МПК (2017.01) A61B 17/00 A61B 17/11 (2006.01) Спосіб формування езофагоєюноанастомозу / Машуков А. О., Лук'янчук О. В., Дубініна В. Г., Раціборський Д. В., Мерліч С. В., Воронов І. А., Шілін І. В., Максимовський В. Є., Згура О. М., Біленко О. А. ; патентовласник: Одеський національний медичний університет. – № u 2016 11081 ; заявл. 04.11.2016 ; опубл. 10.04.2017. – Бюл. 7.

32. Машуков А. А. Влияние выбора системы TNM-стадирования на выживаемость при раке желудка / А. А. Машуков, А. А. Биленко // Інновації діагностики та лікування хворих на злоякісні пухлини : наук.-практ. конф. 27 березня 2014 р., Київ. – Клин. онкология. – 2014. – № 2 (14). – С. 91.

33. Дубинина В. Г. Исследование влияния выбора метода стадирования на выживаемость больных раком желудка / В. Г. Дубинина, А. А. Машуков, А. А. Биленко // Сучасні підходи в лікуванні онкологічних хворих : Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 70-річчю Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру, 21–22 травня 2015 р., Вінниця. – Вінниця, 2015. – С. 128–129.

34. Первый опыт применения интраоперационной гипертермической химиоперфузии в лечении перитонеального канцероматоза / В. Г. Дубинина, С. Г. Четвериков, В. Е. Максимовский, Е. Д. Пихтеева, Д. М. Осадчий, А. А. Машуков // Сучасні можливості, проблеми і перспективи онкологічної допомоги : матеріали наук.-практ. семінару Першої Таврійської школи, 25–26 серпня 2016 р., Херсон. – Херсон, 2016. – С. 24–26.

35. Пути индивидуализации хирургического лечения рака желудка / В. Г. Дубинина, О. В. Лук'янчук, А. А. Машуков, Н. А. Орел, А. А. Биленко, А. Н. Згура, В. Е. Максимовский // Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 27 квітня 2017 р., Харків. – Укр. радіол. журн. – 2017. – Додаток 1. – С. 9–13.

36. Вплив імуно-морфологічних характеристик пухлини на виживаність хворих на рак шлунка / С. І. Кіркільєвський, О. В. Лук'янчук, А. О. Машуков, В. Є. Максимовський // Прикладні аспекти морфології : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б. Й., Шапаренка П. П., Жученка С. П. ; Вінниця, 21–22 вересня 2017 р. – Вінниця, 2017. – С. 89–90.

37. Иммуногистохимические факторы прогноза рака желудка / С. И. Киркилевский, В. Г. Дубинина, А. А. Машуков, Н. А. Орел, А. А. Биленко, А. Н. Згура, Д. В. Рациборский, С. В. Мерлич, И. В. Шилин, В. Е. Максимовский // Актуальні проблеми сучасної патологічної анатомії : тези наук.-практ. конф., 26–27 квітня 2017 р., Київ. – Київ, 2017. – С. 59.

38. Диференційований вибір схеми хіміотерапії для внутрішньочеревної інтраперитонеальної гіпертермічної хіміоперфузії у комбінованому лікуванні раку шлунка / В. Є. Максимовський, А. О. Машуков, С. Г. Четверіков, Д. М. Осадчий, С. О. Заволока, В. В. Пирогов // Нове в хірургії раку шлунково-кишкового тракту : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 20–21 вересня 2017 р., Київ. – Клин. онкологія. – 2017. – № 4 (28). – С. 92–93.

39. Yarema R. Hypertermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative central-eastern European study / R. Yarema, J. Mielko, A. Mashukov // 11-th International workshop on peritoneal surface malignancy (PSOGI) : abstr., September 9–11, 2018, Paris, France. – Pleura and Peritoneum. – 2018. – Vol. 3, suppl. 1. – P. C12.

40. Yarema R. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: A retrospective cooperative Central-Eastern European study / R. Yarema, J. Mielko, A. Mashukov // European Journal of Cancer and Clinical Oncology. – 2019. – Vol. 45. – P. 144.

АНОТАЦІЯ

Машуков А.О. Персоніфікація та індивідуалізація комплексного лікування хворих на рак шлунка. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. Національний інститут раку, Київ, 2019.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми сучасної онкології – підвищенню ефективності комплексного лікування і покращенню загальної виживаності хворих на резектабельний РШ.

Запропонована морфо-генетична класифікація РШ, що містить чотири клінічні форми пухлини, з різною загальною виживаністю пацієнтів у відповідь на комплексне, у т. ч. хірургічне, лікування.

Зроблено висновок, що при 1-му типі РШ (24,89 % від усієї групи) виконання комбінованих операцій і розширених лімфодисекцій істотно не впливало на динаміку прогнозу і 5-річну виживаність хворих порівняно зі стандартними операціями.

При другому типі РШ (31,22 %) проведення комбінованих і мультивісцеральних резекцій значно покращувало віддалені результати у прооперованих хворих, однак застосування розширених дисекцій було відносно малоефективне.

При третьому типі РШ (20,36 %) проведення комбінованих і мультиорганних резекцій, а також D₂ лімфодисекцій, переконливо підвищувало тривалість життя пацієнтів.

Нарешті, при четвертому типі РШ (23,53 %) найбільш дієвим було виконання D₂ лімфодисекцій.

Розроблено методику проведення імуноскура при РШ. При значенні індексу CD3/CD8 більше 1,6 медіана ЗВ становила 29 міс., менше 1,6 становила 24 міс., $p < 0,05$.

Індекс IS статистично достовірно впливав на виживаність хворих на РШ, незалежно від градації пухлини по стадії і TNM: при IS = 1 і IS = 2 медіана виживаності в дослідженні не була досягнута, а при IS = 0 медіана виживаності хворих склала 28 міс., $p < 0,01$. Даний факт дозволив стверджувати про існування т. зв. TNM-незалежної (і стадій-незалежної) виживаності при раку шлунка.

Мікрооточення РШ з агресивними формами гістологічної будови (*sig, mic*) було набагато частіше інфільтровано CD68 (439–510 клітин на 1 мм²) і CD163 (300–380 клітин на 1 мм²) макрофагами і менш активно інфільтровано CD3 (0–30 клітин на 1 мм²) і CD8 (0–15 клітин на 1 мм²) Т-лімфоцитами.

В результаті регресійного аналізу даних 221 хворого і аналізу загальної виживаності було отримано математичну формулу для прогнозування виживаності радикально прооперованих хворих на РШ.

Індивідуалізація післяопераційної ХТ шляхом врахування експресії тераностичних маркерів покращувала виживання хворих на РШ в ретроспективному дослідженні: при індивідуалізації за маркером ERCC1 хворі на РШ мали більш значну медіану виживання порівняно з контрольною групою: медіана не досягнута vs 29 міс., $p < 0,05$.

У ретроспективній групі, де була виконана індивідуалізація по маркеру tpo2α, хворі на РШ мали велику медіану виживання порівняно з контрольною групою: 28,5 vs 25 міс., $p < 0,05$.

Ключові слова: рак шлунка, персоніфікація комплексного лікування, лімфодисекції, мультиорганні вісцеральні резекції, внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія, перитонектомія, імуногістохімічне дослідження, перивазальна і периневральна інвазія, біологія раку, генетична класифікація, імуноскур.

АННОТАЦІЯ

Машуков А.А. Персонификация и индивидуализация комплексного лечения больных раком желудка. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. Национальный институт рака, Киев, 2019.

Диссертация посвящена решению актуальной проблемы современной онкологии – повышению эффективности комплексного лечения больных резектабельным раком желудка.

Предложенная морфо-генетическая классификация рака желудка содержит четыре клинические формы опухоли, с различной общей выживаемостью больных в ответ на комплексное, в т.ч. хирургическое, лечение.

Сделан вывод, что при 1-м типе рака желудка (24,89 % от всей группы) выполнение комбинированных операций и расширенных лимфодиссекций существенно не влияло на динамику прогноза и 5-летнюю выживаемость больных по сравнению со стандартными операциями.

При втором типе рака желудка (31,22 %) проведение комбинированных и мультिवисцеральных резекций значительно улучшало отдаленные результаты у прооперированных больных, однако применение расширенных диссекций было относительно малоэффективно.

При третьем типе рака желудка (20,36 %) проведение комбинированных и мультиорганных резекций, а также D₂ лимфодиссекций, убедительно повышало продолжительность жизни пациентов.

Наконец, при четвертом типе рака желудка (23,53 %) наиболее действенным было выполнение D₂ лимфодиссекций.

Разработана методика проведения иммуносбора при раке желудка. При значении индекса CD3/CD8 более 1,6 медиана ОВ составляла 29 мес., менее 1,6 – 24 мес., $p < 0,05$.

Индекс IS статистически достоверно влиял на выживаемость больных раком желудка независимо от градации опухоли по стадии и TNM: при IS = 1 и IS = 2 медиана выживаемости в исследовании не была достигнута, а при IS = 0 медиана выживаемости больных составила 28 мес., $p < 0,01$. Данный факт позволил утверждать о существовании т.н. TNM-независимой (и стадий-независимой) выживаемости при раке желудка.

Микроокружение рака желудка с агрессивными формами гистологического строения (*sig*, *muc*) было гораздо чаще инфильтрировано CD68 (439–510 клеток на 1 мм²) и CD163 (300–380 клеток на 1 мм²) макрофагами и менее активно инфильтрировано CD3 (0–30 клеток на 1 мм²) и CD8 (0–15 клеток на 1 мм²) Т-лимфоцитами.

В результате регрессионного анализа данных 221 больного и анализа общей выживаемости было получено математическую формулу для прогнозирования выживаемости радикально прооперированных больных раком желудка. Индивидуализация послеоперационной химиотерапии путем учета экспрессии тераностических маркеров улучшала выживаемость больных раком желудка в ретроспективном исследовании: при индивидуализации по маркеру ERCC1 больные раком желудка имели большую медиану выживаемости по сравнению с контрольной группой: медиана не достигнута vs 29 мес., $p < 0,05$.

В ретроспективной группе, где была выполнена индивидуализация по маркеру *topo2α*, больные раком желудка имели большую медиану выживаемости по сравнению с контрольной группой: 28,5 vs 25 мес., $p < 0,05$.

Ключевые слова: рак желудка, персонификация комплексного лечения, лимфодиссекции, мультиорганная висцеральная резекция, внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия, перитонэктомия, иммуногистохимическое исследование, перивазальная и периневральная инвазия, биология рака, генетическая классификация, иммуноскор.

SUMMARY

Mashukov A.O. Personalization and individualization of complex treatment of patients with gastric cancer. – On the rights of manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, specialty 14.01.07 – oncology. National Cancer Institute, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the solution of the actual problem of modern oncology – to increase the efficiency of complex treatment of patients with resectable GC.

The novel morphological and genetic classification of GC containing four forms is proposed. It was determined that in the 1st type of GC (24,89 % of the whole group) the performance of combined operations and large lymph nodes dissections did not significantly improve the prognosis and 5-year survival of patients with GC comparing with standard operations.

In the second type of GC (31,22 %), combined and multivisceral resections significantly improved the long-term results of the operated patients, but the use of large dissections was relatively ineffective.

In the third type of GC (20,36 %), the introduction of combined and multiorganic resections, as well as D2 lymph node dissection, significantly increased the life expectancy of patients. Finally, in the fourth type of GC (23,53 %), the most effective was the implementation of D2 lymph node dissection. The technique of carrying out IS in the GC was developed. With a CD3/CD8 index value greater than 1,6, the median survival was 29 months, less than 1.6 – 24 months, $p < 0,05$.

The IS index statistically significantly influenced the survival of patients with GC: with IS = 1 and IS = 2 median survival in the study was not achieved, while with IS = 0 median survival of patients was 28 months, $p < 0,01$.

GC with aggressive forms of histological structure (sig, muc) has been most often infiltrated by CD68 (439–510 cells per 1 mm²) and CD163 (300–380 cells per 1 mm²) by macrophages and less actively infiltrated by CD3 (0–30 cells per 1 mm²) and CD8 (0–15 cells per 1 mm²) T-lymphocytes.

As a result of the regression analysis of the data of 221 patients, a mathematical formula was obtained in order to predict the survival of radically operated patients with GC. Individualization of postoperative chemotherapy has been improved the overall survival of patients with GC in the retrospective study: when they have been individualized by the ERCC1 marker, patients with GC had had a greater median of overall survival comparing to the control group: the median of OS has been not reached vs 29 months, $p < 0,05$.

In the retrospective group where topo2 α marker individualization has been performing, GC patients had a higher median survival comparing to the control group: 28,5 vs 25 months, $p < 0,05$.

Key words: gastric cancer, complex treatment personification, lymphnodes dissection, multiorgan visceral resections, intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion, peritonectomy, immunohistochemical study, perivasal and perineural invasions, cancer biology, genetic classification, immunoscore.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ERCC1	– DNA excision repair protein 1
IS	– імуноскор
MMR	– mismatch repair
mPNI	– периневральний ріст
OR	– співвідношення шансів
TLs	– tertiary lymphatic structures
TN	– tumor nest
TS	– tumor stroma
ВЧГТХП	– внутрішньочеревна гіпертермічна хіміоперфузія
ГЕ	– гастректомія
ДСРШ	– дистальна субтотальна резекція шлунка
ЕБВАРШ	– Епштейн-Барр вірус-асоційований рак шлунка
ІГХ	– імуногістохімічне (дослідження)
ЛВ	– лімфатичний вузол
МВР	– мультивісцеральна резекція
МНРШ	– мікросателітно-нестабільний рак шлунка
ПЕ	– перитонектомія
РШ	– рак шлунка
ХТ	– хіміотерапія