

Ю.В.Думанский¹
Д.Л.Власенко³
О.И.Балашова³
И.С.Шпонька²
Т.Л.Бердова³

¹ Донецкий областной противоопухолевый центр

² Днепропетровская государственная медицинская академия

³ Днепропетровский областной онкологический диспансер

Ключевые слова: рак желудка, оперативное лечение, лучевая терапия, иммуногистохимия, непосредственные результаты лечения.

Надійшла: 14.11.2007

Прийнята: 24.12.2007

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ HER-2/NEU И KI-67 В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОТВЕТА ОПУХОЛЕЙ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА НА ПРЕДОПЕРАЦИОННУЮ ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

Резюме. С января 1995 года по декабрь 2002 года в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере получили лечение 345 больных раком нижней трети тела и антрального отдела желудка. Из них 91 пациент был пролечен комбинированным методом с применением в неоадьювантном режиме дистанционной гамматерапии в режиме среднего фракционирования дозы. Лучевая терапия проводилась больным с распространенностью опухолевого процесса T₃N₊M₀ и T₄N_xM₀ при отсутствии противопоказаний к проведению ДГТ (декомпенсированный стеноз привратника, выраженная кахексия и анемия, кровотечение из опухоли в анамнезе). Пациентам с меньшей распространенностью опухолевого процесса проводилось хирургическое лечение. В статье представлены особенности проводимой лучевой терапии, ее влияние на течение опухолевого процесса, результаты хирургического лечения пациентов обеих групп, показатели лечебного патоморфоза и их зависимость от степени дифференцировки опухоли, показатели летальности до года и данные иммуногистохимического исследования биоптатов опухолей пациентов, получивших комбинированное лечение. Также прослежена возможная взаимосвязь между экспрессией HER-2/NEU и KI-67 с полученными непосредственными результатами лечения.

Морфология.– 2008.– Т. II, №1.– С.51-56

© Ю.В.Думанский, Д.Л.Власенко, О.И.Балашова, И.С.Шпонька, Т.Л.Бердова, 2008

Dumanskij Yu.V., Vlasenko D.L., Balashova O.I., Shponka I.S., Berdova D.L. Possibility of using HER-2/NEU & KI-67, as prognostic factors of distal stomach tumor answer for neoadjuvant therapy.

Summary. From January, 1995 till December, 2002 in Dnipropetrovsk a regional clinical oncological clinic have received treatment 345 patient sick by a cancer of bottom thirds of body and antral part of a stomach. From them 91 patient has been treated by the combined method with application of remote γ -therapy in a mode of an average fractioning of doze in neoadjuvant regimen. Radiotherapy was spent to patients with prevalence of tumoral process T₃N₊M₀ and T₄N_xM₀ at absence of contra-indications to carrying out of distant gamma-therapy (absolut stenosis of the gatekeeper, expressed astenia and an anemia, a bleeding from a tumour in the anamnesis). To patients with smaller prevalence of tumoral process surgical treatment was spent. In article the features of spent radiotherapy, its influence on current of tumoral process, results of surgical treatment of patients of both groups, parameters of medical pathomorphosis and their dependence on a degree of a differentiation of a tumour, parameters of lethality about one year are presented and given results of immunohistochemical researches of tumours biopsy of the patients who have received combined treatment. Also the probable interrelation between expression of HER-2/NEU and KI-67 with the received direct results of treatment is tracked.

Key words: A cancer of a stomach, operative treatment, neoadjuvant radiotherapy, immunohistochemical research, direct results of treatment.

Введение

Рак желудка (РЖ) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре онкологической патологии населения в Украине и в мире (Аксель Е.М. и соавт., 1995). Украина входит в десятку стран мира с наиболее высокой заболеваемостью раком желудка: ежегодно заболевают РЖ 14-16 тыс. человек и умирают 10,5 – 12 тыс. человек (Попович А.Ю. и соавт., 2002). По СНГ, в среднем, пятилетняя выживаемость у больных раком желудка не превышает 4%, а продолжительность жизни от момента установления диагноза со-

ставляет около 9,5 месяцев (Лемешко З.А., 1995; Пиманов С.И., Крылов Ю.В., 1991; Чиссов В.И. и соавт., 2004).

Существуют два основных пути увеличения выживаемости при раке желудка (параллельно с решением социальных вопросов) – улучшение ранней диагностики и усовершенствование методов лечения. Актуальность ранней диагностики рака желудка связана с обратной пропорциональностью зависимости выживаемости от распространенности опухолевого процесса. Так, пятилетняя выживаемость при поражении только

слизистой оболочки желудка составляет 90,3%, подслизистой – 71,3%, мышечной – 52,3%, серозной оболочки – 20,3% (Симонов Н.Н. и соавт., 1998). В Японии, вследствие проведения массового скрининга с применением комплекса современных диагностических методик, доля раннего рака желудка среди больных, поступающих в стационар для лечения, увеличилась до 50 % и более, а радикальные операции выполняются у 93% больных. В западных странах эти показатели составляют 8–15% и 50–75% соответственно (Cuschies A. et al., 1999; Maechara Y. et al., 2000; Yoo C.Y. et al., 2000). В нашей стране, в сформировавшихся сложных социально-экономических условиях, при проведении профилактических осмотров комплексное применение современных методов диагностики недоступно, а обследование больных, предъявляющих жалобы, позволяет выявить РЖ на ранней стадии не более чем в 5% случаев (Пономарев В.А., 1987; Симонов Н.Н. и соавт., 1998). Как следствие, в Украине в 75% случаев рак желудка выявляется в III–IV стадиях (Поддубный Б. К., 2002).

Пути улучшения результатов лечения рака желудка, многие авторы закономерно связывают с разработкой комбинированных методов лечения, поскольку в этом направлении совершенно очевидна необходимость дополнить хирургическое лечение другими видами воздействия. Предупреждение рецидивов и развития метастазов во многом связано с возможностями изменения биологических свойств опухоли, что достигается с помощью лекарственных и лучевых методов, нарушающих потенцию опухолевых клеток к репродукции и имплантации.

Крупные клинические исследования показали, что в структуре причин летальности от рака желудка на долю локорегионарного рецидива приходится от 32 до 44% (Maechara Y. et al., 2000; Yoo C.Y. et al., 2000). Лучевая терапия рака желудка способствует уменьшению риска рецидива опухоли и диссеминации во время оперативного вмешательства, угнетает рост метастатических опухолей в лимфатических узлах (Yoo C.Y. et al., 2000; Неводник В.И., 1988).

Основные принципы предоперационного облучения злокачественных опухолей желудка сформулировал A. Zuppingер в 1972 г. (Zuppingер A., 1972):

- при неоперабельных и пограничных состояниях необходимо использовать дозы, близкие к радикальным, за 5 – 7 недель с интервалом между окончанием облучения и операцией в 4 – 8 недель;

- предварительное облучение операбельных опухолей в СОД ~ 15 – 25 Гр. с коротким интервалом перед операцией.

Учитывая сложившуюся в Украине онко-эпидемиологическую ситуацию при РЖ, с преобладанием III – IV стадий заболевания, наиболее актуальной является реализация первого принципа.

Биологическое действие лучевой терапии направлено, прежде всего, на торможение роста и размножения опухолевых клеток и состоит в прямом, или опосредованном повреждении клеточных мембран, органелл и, особенно, ядерного аппарата, ответственного за хранение и передачу наследственности, регуляцию размножения и внутриклеточного метаболизма. Реализация действия лучевой терапии состоит в непосредственной интерфазной гибели опухолевых клеток и отсроченных постлучевых повреждениях, обуславливающих торможение опухолевого роста и репродуктивную гибель неопластических клеток последующих поколений. Таким образом, типовые и стойкие изменения, отражающие закономерности изменчивости опухолевого процесса, детерминированные лечением, относятся к понятию лечебного патоморфоза (ЛП) опухолевой болезни (Лушников Е.Ф., 1993). В исследовании ЛП имеет важное значение, как критерий объективизации ответа опухоли на проведенное лучевое воздействие.

Принимая во внимание безусловную научную и практическую целесообразность изучения ЛП опухолей, морфологический анализ опухолевого очага, как локального проявления опухолевой болезни, не дает в полной мере целостного представления об эффективности лечения онкобольного на уровне всего организма. Поэтому результаты оценки ЛП опухолей, по возможности, должны быть сопоставлены со сроками выживаемости, которые, в конечном счете, имеют главенствующее значение для интегральной оценки эффективности лечения опухолевой болезни.

Принято считать, что наиболее чувствительными к облучению являются клетки, которые находятся в начале S – фазы и в фазе G₂, то есть активно пролиферирующие опухолевые клетки (Coia L. et al., 1988). Традиционный подсчет митотической активности не отражает пролиферативный потенциал опухоли, так как собственно митоз занимает несколько часов, а подготовка к нему – около 24 часов. Таким образом, изучение негистонового протеина Ki – 67 (маркера пролиферации), экспрессирующегося во всех клетках, вышедших из G₀ фазы, представляется актуальным и позволяет определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал данной опухоли и предоставить возможность предсказания ответа опухоли на предоперационную лучевую терапию.

Среди опухолевых маркеров с выраженным клиническим значением выделяется протоонкоген HER-2/neu. За последние 20 лет он является наиболее изученным представителем семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Амплификация гена, или экспрессия белка HER-2/neu встречается при РМЖ, опухолях легких, ЖКТ, женской половой системы и многих других новообразованиях (Hayes D.F., Thor A.D., 2001; Nunes K.A., Harris L.N., 2002) и связана с

неблагоприятным прогнозом течения этих заболеваний, несмотря на проведение комбинированного и комплексного лечения.

Общей задачей исследования является оценка эффективности и сравнение результатов комбинированного и хирургического лечения рака дистального отдела желудка. Также, преследуется задача оптимизации использования предоперационной лучевой терапии при лечении опухолей этой локализации путем поиска и применения при комплексном обследовании пациентов предсказательных маркеров.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование было включено 345 больных раком нижней трети тела и антрального отдела желудка, которые получали лечение в период с 1995 по 2002 гг. в Днепропетровском областном клиническом онкологическом диспансере. Из них 91 пациент был пролечен комбинированным методом, с применением в неоадьювантном режиме дистанционной гамматерапии (НДГТ) с последующим оперативным вмешательством. Контрольную группу составили 254 пациента, которые получали только хирургическое лечение. В исследование не вошли пациенты, которым было прервано лучевое лечение, вследствие ухудшения общего состояния или прогрессирования основного заболевания. Лучевая терапия проводилась больным с распространенностью опухолевого процесса $T_3N_+M_0$ и $T_4N_xM_0$ при отсутствии противопоказаний к проведению ДГТ (декомпенсированный стеноз привратника, выраженная кахексия и анемия, кровотечение из опухоли в анамнезе). Клинический диагноз у всех пациентов был установлен до начала лечения в соответствии с клинической классификацией с достоверностью С1 на основании данных анамнеза, клинической картины, фиброэзофагогастродуоденоскопии с гастробиопсией и гистологическим исследованием биоптата, рентгенографии желудка, рентгенографии органов

грудной полости, сонологического исследования органов брюшной полости (печень, забрюшинные лимфоузлы) и малого таза.

Применялась методика широкопольного облучения с двух встречных противолежащих фигурных полей на аппарате Рокус М в режиме среднего фракционирования дозы РОД = 4 Гр., 3 раза в неделю, 8 фракций до СОД ~ 40-43 Гр. В поле облучения включались область первичной опухоли, путей регионарного метастазирования, парааортальные лимфоузлы и лимфоузлы ворот печени. Оперативное вмешательство выполнялось через 21 - 28 дней после окончания лучевой терапии (в зависимости от переносимости последней и выраженности постлучевых реакций). Интраоперационно оценивалась распространенность опухолевого процесса в брюшной полости с выполнением объема оперативного вмешательства в соответствии с полученными данными. Стадия устанавливалась у всех больных в соответствии с патогистологической классификацией TNM 5-го издания на основании гистологического исследования удаленного во время операции материала. Иммуногистохимическое исследование экспрессии опухолевых маркеров HER-2/NEU и KI-67 производилась в препаратах гастробиопсии первичных опухолей до начала лучевой терапии с использованием моноклональных антител компании DACO CYTOMATION. Оценка достоверности различий полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрического критерия χ^2 .

Результаты и их обсуждение

В основную группу включен 91 пациент, в контрольную – 254 пациента. В основной группе достоверно преобладают лица мужского пола ($p = 0,043$) (табл. 1).

При сравнительном анализе обеих групп достоверных различий по возрасту не выявлено. Наибольшее количество пациентов в возрастной категории от 50 до 69 лет (табл. 2).

Таблица 1

Распределение по полу

	Мужчины		Женщины	
	Количество	%	Количество	%
НДГТ + операция 1995-2002	67	73,6	24	26,4
Операция 1995-2002	155	61	99	39

Таблица 2

Распределение по возрасту

Возраст пациентов	НДГТ + операция		Операция	
	Количество	%	Количество	%
20 - 29	0	-	5	2
30 - 39	1	1,1	20	7,9
40 - 49	15	16,5	37	14,6
50 - 59	31	34,1	70	27,5
60 - 69	35	38,5	99	39
70 - 79	9	9,8	23	9

До начала терапии в основной и контрольной группах болевой синдром имел место у 48 (52,75%) и 96 (37,8%), $p = 0,016$, похудание – 68 (74,7%) и 183 (72,05%), явления желудочной диспепсии – 21 (23,08%) и 63 (24,8%), пальпируемая опухоль в эпигастрии определялась у 5 (5,49%) и 11 (4,33%) пациентов соответственно.

В ходе лучевого лечения у 12 (13,19%) пациентов отмечались тошнота и рвота, которые купировались введением антиэметиков за 15 – 20 минут до сеанса ЛТ, явления лучевого энтероколита имели место у 4 (4,4%) пациентов, у 85 (93,41%) на коже наблюдались проявления сухого эпителиита. На момент проведения оперативного вмешательства все постлучевые реакции были купированы. В результате проведения НДГТ отмечалось значительное снижение выраженности клинической симптоматики. После реализации эффекта лучевой терапии к моменту проведения оперативного вмешательства болевой синдром отмечался у 32 (35,16%) пациентов в сравнении с 48 до лечения ($p=0,025$), 18 пациентов набрали в весе 5 кг и более, явления желудочной диспепсии имели место у 8 (8,79%) пациентов в сравнении с 21 до лечения ($p=0,015$).

Объем оперативного вмешательства зависел от интраоперационных данных. В резектабельных случаях выполнялась субтотальная дистальная резекция желудка (СРЖ) или гастрэктомия (ГЭ), при нерезектабельном процессе – пробная лапаротомия (ЛТ) или симптоматические операции (Табл. 3). Несмотря на значительную распространенность опухолевого процесса у больных исследуемой группы, проведение НДГТ позволило повысить количество хирургических вмешательств в радикальном объеме (71,5% в основной группе, в сравнении с 67% в контрольной). Отмечается статистически значимое преобладание количества гастрэктомий при I – II стадиях (22,2% против 7,89%, $p = 0,05$) и в целом в основной группе (26,37% против 15,35%, $p = 0,04$). Этот факт объясняется тем, что объем оперативного вмешательства планировался до начала лучевой терапии и не изменялся при интраоперационной возможности выполнения меньшего объема резекции после проведения НДГТ.

В структуре послеоперационных осложнений и летальности достоверных различий в обеих группах не отмечалось (Табл. 4).

Таблица 3

Объемы выполненных оперативных вмешательств (количество и %)

	Резектабельные случаи		
	Всего	СРЖ	ГЭ
НДГТ + операция	65 (71,43%)	41 (45,05%)	24 (26,37%)
Операция	172 (67,72%)	133 (52,36%)	39 (15,35%)
	Нерезектабельные случаи		
	Всего	ЛТ	Симптоматические операции
НДГТ + операция	26 (28,57%)	19 (20,88%)	7 (7,69%)
Операция	82 (32,28%)	54 (21,26%)	28 (11,02%)

Таблица 4

Послеоперационные осложнения (количество и %)

Осложнение	НДГТ + операция	Операция
Несостоятельность швов анастомоза	3 (3,3%)	7 (2,76%)
Несостоятельность швов культи ДПК	0	0
Перитонит	1 (1,1%)	5 (1,97%)
Абсцесс брюшной полости	1 (1,1%)	3 (1,18%)
Нагноение лапаротомной раны	4 (4,4%)	11 (4,33%)
Кровотечение	2 (2,2%)	3 (1,18%)
Пневмония	7 (7,69%)	30 (11,81%)
Плеврит	2 (2,2%)	7 (2,76%)
Панкреатит	0	1 (0,39%)
Спаечная кишечная непроходимость	1 (1,1%)	0
ТЭЛА	2 (2,2%)	5 (1,97%)
Послеоперационная летальность	2 (2,2%)	6 (2,36%)

Несостоятельность швов анастомоза имела место при выполнении восьми оперативных вмешательств в объеме гастрэктомии, и лишь в двух случаях после субтотальной резекции желудка. При выполнении гастрэктомии с наложе-

нием эзофагоюноанастомоза по методике Г.В.Бондаря несостоятельности швов не было. В двух случаях (по одному в каждой группе) исходом несостоятельности швов анастомоза явилось формирование абсцесса в брюшной полости.

Еще два случая абсцесса в контрольной группе развились в результате неадекватного дренирования левого поддиафрагмального пространства после спленэктомии. Возникновение в одном случае панкреатита связано с выполнением комбинированной гастрэктомии со спленэктомией и резекцией поджелудочной железы. Послеоперационная летальность связана преимущественно с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (оба летальных исхода в основной группе и пять из шести в контрольной).

После стадирования процесса обращает на себя внимание в основной группе большее количество пациентов I В стадии (18,68% в сравнении с 11,02% в контрольной, $p < 0,1$) и меньшее количество пациентов III В стадии (5,49% в сравнении с 12,2%, $p = 0,1$) за счет достоверно большего количества в основной группе пациентов с распространенностью опухолевого процесса pN_0 (39,56% в сравнении с 23,62%, $p = 0,006$) и меньшего количества пациентов pN_2 (12,09% в сравнении с 31,89%, $p < 0,0001$). При этом достоверных различий в группах по критерию Т не выявлено. В структуре основной и контрольной групп $T_3 - T_4$ опухолевые процессы составляют 76,92% и 78,35% соответственно. В основной группе представлено меньшее число пациентов III – IV стадии (59,34% в сравнении 70,8%, $p = 0,081$). Учитывая первичный критерий для отбора пациентов, в основную группу (распространенность опухоли T_{3-4}), большое количество гастрэктомий при I – II стадиях заболевания, полученные результаты могут быть связаны с эффектом уменьшения стадии после проведенной лучевой терапии.

Объективное подтверждение этому можно получить при анализе лучевого патоморфоза (ЛП) опухолей пациентов основной группы. При проведении НДГТ патоморфоз III – IV степени отмечался у 47,69% из всех пациентов. Наиболее часто лучевой патоморфоз III – IV степени был прослежен в опухолях с умеренной степенью дифференцировки (61,11%), немного реже при недифференцированных опухолях (50%). При низкой дифференцировке опухолей дистального отдела желудка лучевой патоморфоз II – IV степени составил 69,44%. Полученные данные созвучны со снижением показателей летальности до года при проведении НДГТ, особенно в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Летальность до года при G_3 составляет 24% в основной группе, в сравнении с 34,62% в кон-

трольной, при G_2 5,88% в сравнении с 14,71% соответственно.

Таким образом, именно опухоли с умеренной и низкой степенью дифференцировки, представляют интерес для более глубокого морфологического анализа с целью конкретизации показаний для проведения НДГТ. При иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании биоптатов этих опухолей с 0 – II степенью лучевого патоморфоза уровень Ki – 67 составляет от 3% до 20%. При III – IV степени патоморфоза уровень Ki – 67 в биоптатах составил от 25% до 45%. Наиболее часто отмечалась слабопозитивная экспрессия протоонкогена HER-2/neu (1+) вне зависимости от степени ЛП.

Выводы

1. Методика комбинированного лечения рака нижней трети тела и антрального отдела желудка с применением НДГТ позволяет достоверно снизить выраженность клинических проявлений опухолевого заболевания без ухудшения течения послеоперационного периода.

2. Несмотря на то, что первичный отбор пациентов в основную группу проводился по критерию T_{3-4} , при послеоперационном стадировании у большинства пациентов из этой группы установлен диагноз I – II стадии, что может свидетельствовать об эффекте понижения стадии после проведенной лучевой терапии.

3. При проведении НДГТ лучевой патоморфоз III – IV степени удалось получить у 47,69% из всех пациентов основной группы, причем наиболее выраженные явления отмечались у пациентов с умеренной и низкой степенью дифференцировки опухолевой ткани.

4. Проведение НДГТ позволяет снизить показатели летальности до года, особенно у пациентов с умеренной и низкой степенью дифференцировки опухолей.

5. Наилучшие показатели ЛП опухолей и меньшие показатели летальности до года отмечаются при $G_2 - G_3$ опухолях с экспрессией Ki – 67 от 25% до 45%.

6. Полученные данные позволяют утверждать, что уровень экспрессии HER-2/neu не влияет на выраженность лечебного патоморфоза и непосредственные результаты лечения.

Перспективы дальнейших исследований связаны с изучением роли различных иммуногистохимических маркеров в диагностике, прогнозировании течения и выборе тактики лечения рака желудка.

Литературные источники

Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными заболеваниями и смертность от них населения стран СНГ в 1995 г. – М., 1996. – 286 с.

Лемешко З.А. Ультразвуковое исследование желудка // Руководство по гастроэнтерологии: В

3т; Под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева, А.А. Шептулина. – М.: Медицина, 1995. – Т.1: Болезни пищевода и желудка. – С.313 – 331.

Лушников Е. Ф. Лечебный патоморфоз опухолей // Патологоанатомическая диагностика опухолей человека; Под ред. Н. А. Краевского,

А. В. Смолянникова, Д. С. Саркисова.- 4-е изд.- М.: Медицина, 1993.- 560 с.

Морфологические критерии эффективности гипоксирадитерапии рака желудка // Современные методы оценки эффективности лучевой терапии; В.И. Неводник, А.С.Короленко, С.Н. Чекан и др.- Обнинск.- 1988.- С.64 – 66.

Пиманов С.И., Крылов Ю.В. Совершенствование ультразвуковой диагностики рака желудка // Вопр. онкологии.- 1991.- Т.5.- С.588-592.

Пономарев В.А. Возможности различных методов обследования в диагностике рака желудка // Злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта.- Челябинск.- 1987.- С.14-18.

Попович А.Ю., Бондарь В.Г., Заика А.И. Рак желудка сегодня: профилактика, диагностика, лечение // Межд. Мед. Журн.- 2002.- Т.8, №4.- С.118-123.

Приоритетные направления и перспективы в лечении рака желудка / Симонов Н.Н., Гуляев А.В., Правосудов И.В., Халтурин В.Ю. и др.// Вопросы онкологии.- 1998.- Т.44, № 2.- С.246-250.

Рак в Украине 2003-2004 гг.// Бюллетень национального канцер-регистра Украины.- № 6.- Киев 2005

Роль лучевой терапии в лечении рака желудка / Барканов А.И., Голдобенко Г.В., Роттенберг В.И., Сафудин А.М. // Европейская школа онкологии.- М., 1990.- С.1-5.

Современные эндоскопические методики диагностики и лечения предопухолевой патологии и раннего рака желудка / Поддубный Б.К.,

Кувшинов Ю.П., Кашин С.В. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гематологии, колопроктологии.- 2002.- Т.12, № 3.- С.52-56.

Чиссов В.И. Злокачественные заболевания в России в 2002 г. (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова; М., 2004.- С.4.

Coia L., Paul A., Enstrom P. Combined radiation and chemotherapy as primary management of adenocarcinoma of the esophagus and gastrointestinal junction // Cancer.- 1988.- Vol.61, №4.- P.643-649.

Hayes D.F., Thor A.D. C-erbB-2 in breast cancer: development of a clinically useful marker // Semin. Oncol.- 2002.- Vol.3.- P.231-245.

Nunes K.A., Harris L.N. The HER-2 extracellular domain as a prognostic and predictive factor in breast cancer // Clin. Breast Cancer.- 2002.- Vol.2.- P.125-135.

Patient survival after D1 resection for gastric cancer: long-term results of the MKC randomized surgical trial / Cuschies A., Weeden S., Fielding J. et al. // Brit. J. Cancer.- 1999.- Vol.79.- P.1522-1530.

Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resections of gastric cancer / Maechara Y., Hasuda S., Koda T. et al. // Brit. J. Surg.- 2000.- Vol.87.- P.353-357.

Recurrences following curative resection for gastric carcinoma / Yoo C.Y., Noh S.H., Shin D.W. et al. // Brit. J. Surg.- 2000.- Vol.87.- P.236-242.

Zuppinger A. Spezielle Strahlentherapie maligner Tumoren.- Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1972.- 543 s.

Думанський Ю.В., Власенко Д.Л., Балашова О.І., Шпонька І.С., Бердова Т.Л. Можливість використання HER-2/NEU та KI-67, як факторів прогнозування відповіді пухлин дистального відділу шлунку на передопераційну терапію.

Резюме. З січня 1995 року по грудень 2002 року у Дніпропетровському обласному онкологічному диспансері було проліковано 345 хворих на рак дистальної третини тіла та астрального відділу шлунку. Із них 91 пацієнт був пролікований комбінованим методом із застосуванням у неоад'ювантному режимі дистанційної гама терапії у режимі середнього фракціонування дози. Променева терапія проводилась хворим із расповсюдженістю пухлинного процесу T₃N₊M₀ та T₄N₊M₀ за умови відсутності протипоказів до проведення дистанційної гамматерапії (некомпенсований стеноз воротаря, виражена кахексія та анемія, кровотеча з пухлини у анамнезі). Пацієнтам із меншою расповсюдженістю пухлинного процесу проводилося хірургічне лікування. В статті представлені особливості проводимої променевої терапії, її вплив на обіг пухлинного процесу, результати хірургічного лікування пацієнтів обох груп, показники лікувального патоморфозу та їх залежність від ступеню диференціювання пухлин, показники летальності до одного року та дані імуногістохімічного дослідження біоптатів пацієнтів, яким було проведено комбіноване лікування.

Ключові слова: Рак шлунку, оперативне лікування, променева терапія, імуногістохімія, безпосередні результати лікування.