

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.33 - 006.6:576.31:616-018 (4776.5) (476.2)

**КРЫЛОВ**  
Андрей Юрьевич

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ  
ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА  
В ВИТЕБСКОЙ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТЯХ РЕСПУБЛИКИ  
БЕЛАРУСЬ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА  
СИНХРОННОГО И СПОРАДИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2011

Работа выполнена в УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научные руководители:** **Голубев Олег Анатольевич**,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Надыров Эльдар Аркадьевич**,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины УО «Гомельский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Недзьведь Михаил Константинович**,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Муравьев Геннадий Николаевич**,  
доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Оппонирующая организация:** УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 27 января 2012 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон учёного секретаря: 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» декабря 2011 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент

А.И. Герасимович

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) – одно из наиболее часто встречающихся в мире злокачественных новообразований. На протяжении последних лет определяется снижение заболеваемости РЖ в большинстве стран. Однако вследствие поздней диагностики, он продолжает занимать ведущее место в структуре смертности от онкологических заболеваний [S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen, 2000; J.R. Kelley, J.M. Duggan, 2003].

Авария на Чернобыльской АЭС в 1986 году явилась одной из крупнейших техногенных катастроф, и как показали события на Японской АЭС «Фукусима», не последней. За прошедшие после аварии годы не решены до конца вопросы оценки отдаленных последствий воздействия радиационного фактора на биологические системы. Особый интерес представляют исследования динамики, структуры, клинико-морфологических особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями на пострадавших территориях. Известно, что радиационный канцерогенез – наиболее ожидаемый эффект облучения человека в малых дозах.

В сравнительных морфологических и эпидемиологических исследованиях частоты, возрастной и половой структуры, соотношения гистологических типов РЖ в регионах экологического неблагополучия (Гомельская область) и «условно чистых» территориях (Витебская область) не установлено существенных различий. В указанных областях наблюдается тенденция к снижению заболеваемости РЖ как у мужчин, так и у женщин [Ю.В. Крылов, 2006; М.Н. Медведев, 1998; И.В. Залуцкий, 2006].

Исследования последних лет показали, что во всём мире отмечается увеличение количества случаев первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО), в том числе ассоциированных с РЖ [В.И. Чиссов, 2000; В.М. Мерабишвили, 1999; S. Kaneko, N. Yamaguchi, 1999]. В случаях с ПМЗО имеет место нестабильность геномной структуры, а в ряде генетических исследований подчеркивается, что микросателлитная нестабильность наблюдается чаще в ПМЗО, чем при спорадическом раке [Y.J. Park, 2000; A. Horii, 1994; S. Masubuchi, 1999; H. Ohtani, 2000]. Для оценки влияния малых доз радиации целесообразно проведение сравнительного морфологического и эпидемиологического исследования ПМЗО ассоциированных с РЖ, в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь.

С практической точки зрения не менее важной задачей является поиск морфологических критериев для прогнозирования полинеоплазии у больных РЖ. Прежде всего, к ним можно отнести иммуногистохимические маркёры апоптоза p53, bcl-2 и пролиферации Ki67. В последнее время появились немногочисленные публикации об использовании данных маркеров в прогнозировании

нии течения злокачественных новообразований различных локализаций [М.А. Пальцев, 2000; L. Campos, 1993; G.I. Evan, 2001]. Оптимальным материалом для исследования является синхронный рак. Это связано с тем, что в отличие от метастатических опухолей, где наряду с хирургическим лечением используется радио- и химиотерапия, синхронный рак не подвергается существенному лечебному патоморфозу.

Исследования экспрессии Her2/neu при РЖ немногочисленны и довольно противоречивы, а при ПМЗО не проводились [И.П. Ганьшина, 2002; Т. Yano, 2004; С. Gravalos, 2006]. В тоже время, учитывая возможность применения таргетной терапии герцептином, одобренной в странах Евросоюза и России без дополнительных испытаний при лечении метастатического РЖ, отдельные сообщения о положительных результатах такого лечения предполагают необходимость дальнейшего изучения экспрессии Her2/neu как при спорадическом РЖ, так и при РЖ в составе ПМЗО [А.Н. Луд, 2010].

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами.** Диссертация выполнена в рамках плана НИР УО «Гомельский государственный медицинский университет» по теме «Клинико-патоморфологические особенности морфогенеза соматических заболеваний и злокачественных новообразований разной локализации у населения в условиях экологического неблагополучия» (номер государственной регистрации № 20073666 от 20.12.2007 г., головное учреждение УО «Гомельский государственный медицинский университет»). Сроки выполнения: 2007–2012 гг.

### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящего исследования явился сравнительный морфологический и эпидемиологический анализ первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь в разной степени пострадавших от аварии на ЧАЭС и иммуногистохимическая оценка синхронного и спорадического рака желудка.

Были поставлены следующие задачи исследования:

1. Провести сравнительный морфологический и эпидемиологический анализ частоты, структуры и динамики заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями при раке желудка в Гомельской (регион экологического неблагополучия) и Витебской областях Республики Беларусь.
2. Провести сравнительный количественный анализ степени выраженности экспрессии маркеров апоптоза bcl-2, p53 и пролиферации Ki-67 в клетках рака желудка при синхронном сочетании с раком толстой кишки и спорадическом раке желудка для поиска критериев прогноза развития второй опухоли.

3. Установить особенности экспрессии Her2/neu клетками рака желудка в составе первично-множественных и спорадических злокачественных опухолей в архивном материале, а также в текущем послеоперационном материале, для оценки возможностей назначения таргетной терапии.

**Объект исследования:** архивный и текущий послеоперационный материал пациентов с верифицированным диагнозом РЖ; гастробиоптаты пациентов с различной патологией желудка; данные канцер-регистра о ПМЗО при РЖ по Витебской и Гомельской областям Республики Беларусь за период 1991–2007 гг.; образцы ткани печени умерших из этих областей.

**Предмет исследования:** морфологические особенности и степень выраженности экспрессии маркеров p53, bcl-2, Ki-67 и Her2/neu в карциномах желудка при синхронном сочетании с раком толстой кишки, спорадическом раке (с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности) и раке, выявленном на текущем послеоперационном материале; частота, динамика и структура заболеваемости ПМЗО у больных РЖ в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь; содержание  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших из этих регионов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Динамика и структура заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями при раке желудка (локализация второй опухоли, соотношение синхронных и метакронных опухолей и гистологических типов) в Гомельской области (с более высоким содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших) и в Витебской области в целом не отличаются друг от друга. Однако, в случаях, где рак желудка являлся первой опухолью, его сочетание с раком кожи чаще определяется в Гомельской области; сочетание рака желудка с лейкозами чаще выявляется в Витебской области. Рак желудка в виде второй опухоли в сочетании с раком ободочной кишки чаще определяется в Гомельской области в сравнении с Витебской.

2. Карциномы желудка, сочетающиеся с раком толстой кишки при синхронном поражении, характеризуются более высоким уровнем экспрессии маркеров апоптоза bcl-2 и пролиферации Ki-67 в сравнении со спорадическим раком желудка (с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности).

3. В текущем послеоперационном и биопсийном материале часть аденокарцином характеризуется гиперэкспрессией Her2/neu, а в диффузном типе рака желудка гиперэкспрессия данного маркера не наблюдается. Аденокарциномы с гиперэкспрессией Her2/neu не отличаются гистологическим строением от аденокарцином без гиперэкспрессии данного маркера.

**Личный вклад соискателя.** Лично автором выполнены: анализ научной литературы, медицинской документации с последующей методологической разработкой оценки полученных данных, статистическая обработка результатов, а также их изложение в виде диссертационного материала и внедрение в

практику. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Анализ результатов гаммаспектрометрического исследования образцов печени умерших изложены в статье [5] и материалах конференций [8, 11, 12, 17], вклад диссертанта составляет 80%. Сравнение динамики заболеваемости, анализ структуры и морфологии ПМЗО при РЖ представлены в статьях [1, 2, 3, 6] и материалах конференций [9, 10, 16, 18], личный вклад составил 90%. Различия иммуногистохимической экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации (p53, bcl-2, Ki-67), изучение экспрессии Her2/neu клетками спорадического РЖ и в составе синхронной полинеоплазии отражены в статьях [4, 7] и материалах конференций [13, 14, 15], личный вклад – 95%. Постановка проблемы, формулировка целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту, проведены совместно с научными руководителями. Гаммаспектрометрическое исследование образцов печени умерших проводилось в УЗ «Витебский областной центр гигиены и эпидемиологии» совместно с инженером В.И. Давыдовым. Данные канцер-регистра о случаях ПМЗО при РЖ по Витебской и Гомельской областям за период 1991–2007 гг. получены в ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения». Анализ данных канцер-регистра проведён при консультации сотрудников отдела эпидемиологии (заведующий В.М. Мясжин) ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека». Иммуногистохимическое исследование выполнено на базе У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», отделение патологической анатомии (заведующий С.Л. Ачинович).

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертации доложены на российско-белорусской научно-практической конференции «Роль коммуникационных систем в развитии опухолевых процессов» (Смоленск, 2009), заседании Витебского областного общества патологоанатомов (Витебск, 2011), Международной научно-практической конференции «Чернобыльские чтения-2010» (Гомель, 2010), заседании Минского городского общества патологоанатомов (Минск, 2011).

**Опубликованность результатов диссертации.** По тематике исследования опубликовано 17 печатных работ. Из них 6 – статьи в рецензируемых научных журналах, в которых изложены главные результаты диссертации, 1 – глава монографии, 1 – в сборниках научных трудов, 9 – тезисы докладов (общий объём публикаций 3,82 авторского листа). Инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, объемом 0,77 авторских листа.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследований, результаты собственных

исследований и обсуждение полученных результатов, заключения, списка использованных источников и списка публикаций соискателя, приложений. Работа изложена на 111 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц и 60 рисунков. Список литературы включает 177 источников, из них 70 русскоязычных и 107 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Микроскопический анализ исследуемого материала проведен в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (2000) и включённой в неё классификацией Lauren (1965). С целью уточнения диагнозов при отборе материала для иммуногистохимического исследования и формирования групп исследования и сравнения был проведен пересмотр микропрепаратов окрашенных гематоксилином и эозином. Выполнено 239 иммуногистохимических исследований: на архивном материале проведено определение экспрессии маркёров апоптоза bcl-2, p53 и пролиферации Ki-67, маркёра Her2/neu клетками РЖ (21 пациент с синхронным РЖ и 21 пациент со спорадическим РЖ), на текущем материале – экспрессии маркёра Her2/neu (52 случая РЖ и 19 гастробиопсий).

Для иммуногистохимического исследования гистологические препараты готовились по стандартной методике. Определение экспрессии маркёров апоптоза и пролиферации (p53, bcl-2, Ki-67) и Her2/neu проводилось с использованием коммерческих наборов фирмы DAKO. Общая характеристика использованных антител приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика использованных антител

Антитело	Фирма-производитель	Клон, источник	Разведение	Демаскировочный буфер
Ki-67	DAKO	MIB-1 мышинные	1:150	pH 6,0
p53	DAKO	DO-7 мышинные	1:50	pH 6,0
bcl-2	DAKO	124 мышинные	RTU*	pH 6,0
Her2/neu	DAKO	1D5 кроличьи	RTU*	pH 6,0

Примечание – \* RTU – Ready To Use.

Оценка морфологических параметров и степень выраженности экспрессии маркеров проводилась в соответствии с инструкцией по применению: «Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза» регистрационный номер № 160-1110, утвержденная 11.02.2011 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Степень выраженности экспрессии маркеров Ki-67, p53, bcl-2 определялась в процентном соотношении на тысячу клеток в разных полях зрения. Степень выраженности экспрессии Her2/neu оценивалась по трем градациям на ос-

новании данных литературы, посвященной его изучению при РЖ [М. Kimura, 2005; S.D. Xie, 2009]. Экспрессия Her2/neu оценивалась как 3+ при сильном окрашивании мембран у более 10% опухолевых клеток. Экспрессия 2+ соответствовала слабой или умеренной окраске полной окружности клеточных мембран 10% или более опухолевых клеток. Степень 1+ выставлялась при неполном окрашивании мембран у 10% и более клеток карциномы. Степень 0 соответствовала наблюдениям, где мембранное окрашивание было менее чем у 10% клеток или отсутствовало. Степени 2+ и 3+ классифицировались как гиперэкспрессия Her2/neu.

Сравнительный анализ динамики и структуры заболеваемости ПМЗО у больных РЖ проведён с использованием данных канцер-регистра о 1461 пациенте (749 из Витебской и 712 из Гомельской области Республики Беларусь за 1991–2007 гг.). Для сравнительного анализа заболеваемости ПМЗО в изучаемых регионах были вычислены отношения рассчитанных показателей – Rate Ratio (RR) для Гомельской и Витебской областей и их доверительные интервалы. RR рассчитывался как отношение интенсивного показателя заболеваемости по Гомельской области к аналогичному показателю по Витебской области за каждый год анализируемого периода. Доверительные интервалы рассчитывались по стандартной формуле (Wald) для переменных, подчиняющихся закону редких событий (распределение Пуассона).

Для сравнительного анализа содержания  $^{137}\text{Cs}$  материалом исследования явились образцы ткани печени от 69 умерших Витебской и Гомельской областей. Материал отбирался случайным образом, за исключением образцов проб, взятых в случаях смерти от цирроза печени. Целенаправленно изучено 16 проб цирротически измененной печени.

Для радиологического исследования отбирались образцы ткани печени массой 0,3–0,5 кг. Исследование содержания  $^{137}\text{Cs}$  в указанных образцах проводилось в отделе физических методов исследования Витебского областного центра гигиены и эпидемиологии с использованием гамма-спектрометра АИ-1024 и дозиметра ДБЧ-06Т в 2008–2009 гг.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0.

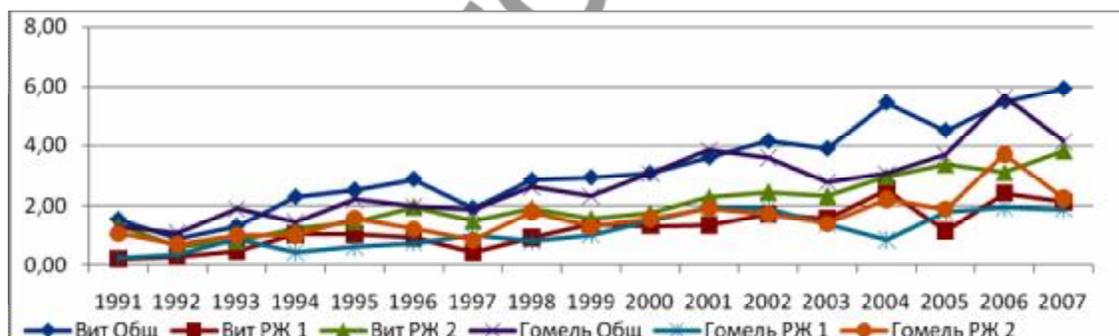
**Морфологический и эпидемиологический анализ, динамика заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями при раке желудка в регионах Республики Беларусь с различной экологической нагрузкой**

При сравнительном анализе содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших в Гомельской и Витебской областях установлены значимые различия. Содержание  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших в городе Витебске и Витебской области составило 1,66 (1,5÷1,8) Бк/кг. В образцах печени умерших из Гомельской области этот пока-

затель составил 12,46 (6,3÷18,6) Бк/кг. Сравнение содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших города Гомеля и из региона обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения установило статистически значимые ( $p < 0,004$ ), более высокие значения для последнего – 16,3 (6,5÷26,2) Бк/кг, и 6,2 (5,2÷7,4) Бк/кг для умерших в г. Гомеле. Пробы печени в Мозырском межрайонном патологоанатомическом отделении были взяты от умерших в г. Мозыре и Мозырском районе, в г. Калинковичи, г. Лельчицы, г. Ельск и Хойницком районе. При этом в отдельных наблюдениях встречались достаточно высокие уровни содержания  $^{137}\text{Cs}$  (до 109 Бк/кг). При сравнении содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших не получено статистически значимых различий между его уровнем у пациентов с диагнозом «Цирроз печени» и пациентов с другими заболеваниями. Медиана уровня  $^{137}\text{Cs}$  у больных с циррозом печени составила 7,9 (4,9÷10,8) Бк/кг, у пациентов с другими заболеваниями – 10,4 (3,8÷16,97) Бк/кг ( $p > 0,05$ ), что не подтверждает предположение о более значительном накоплении изотопа в цирротически изменённой печени.

Учитывая вышеприведенные данные о поступлении  $^{137}\text{Cs}$  в организм человека с продуктами питания на пострадавших территориях, проведено сравнительное изучение динамики заболеваемости ПМЗО при РЖ в данных регионах.

При сравнительном анализе выявления ПМЗО в изучаемых регионах отмечался рост заболеваемости за исследуемый период. Динамика заболеваемости в Витебской и в Гомельской областях ПМЗО при РЖ, в том числе и в случаях, где РЖ был первой и второй опухолью в период 1991–2007 гг. представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Динамика заболеваемости (в ‰) ПМЗО при раке желудка, в том числе и в случаях, где рак желудка был первой и второй опухолью, в Витебской и Гомельской областях за период 1991–2007 гг.**

Интенсивный показатель в Витебской области в 1991 г. составил 1,54 ‰, этот показатель в 1992 г. снизился до 0,91 ‰, в дальнейшем отмечался постоянный рост заболеваемости с максимальными значениями в 2004, 2006 и 2007 гг. (5,45 ‰, 5,48 ‰ и 5,92 ‰ соответственно). Интенсивный показатель в Гомельской области в 1991 г. составил 1,29 ‰, этот показатель в 1992 г. сни-

зился до 1,06 ‰, в дальнейшем отмечался постоянный рост заболеваемости с максимальным значением в 2006 г. (5,66 ‰).

Риск возникновения ПМЗО (RR) по всем годам наблюдения в Гомельской области не превышал 1 и составил 0,84 (0,76÷0,94). В тоже время, в отдельные годы наблюдений RR превышал единицу (1992, 1993, 2001, 2006 гг.), однако, нижние границы доверительного интервала были меньше 1.

Статистически значимые различия долей числа заболевших ПМЗО у больных РЖ (без уточнения первичности) отмечались только в 2004 г., когда в Витебской области, в сравнении с Гомельской, было зарегистрировано большее количество случаев заболевания ( $p=0,027$ ).

При ПМЗО, когда первой опухолью являлся РЖ, в Витебской области был выявлен 281 случай заболевания, в Гомельской области – 298. Изучение динамики грубого интенсивного показателя позволяет констатировать его постепенный рост в обеих областях. При этом минимальные значения отмечены в 1991–1992 гг., а максимальные – в 2004 и 2006 гг. Частоты встречаемости в 2004 г. в Витебской области были значимо выше ( $p=0,01$ ), в сравнении с аналогичным показателем в Гомельской области, при этом интенсивный показатель составил 2,50 ‰ и 0,86 ‰ соответственно.

Было выявлено 468 случаев ПМЗО, где РЖ был второй опухолью в Витебской области, в Гомельской области – 414. Заболеваемость в обеих областях характеризовалась постепенным ростом. Значимые отличия отмечены лишь в 2006 г., когда она была выше в Гомельской области ( $p=0,023$ ).

Таким образом, в Витебской и в Гомельской областях за изучаемый период отмечается общий рост заболеваемости ПМЗО при РЖ, в том числе и в случаях, где РЖ был первой и второй опухолью. Полученные данные соответствуют общереспубликанской тенденции роста заболеваемости ПМЗО различных локализаций [И.В. Залуцкий, 2009].

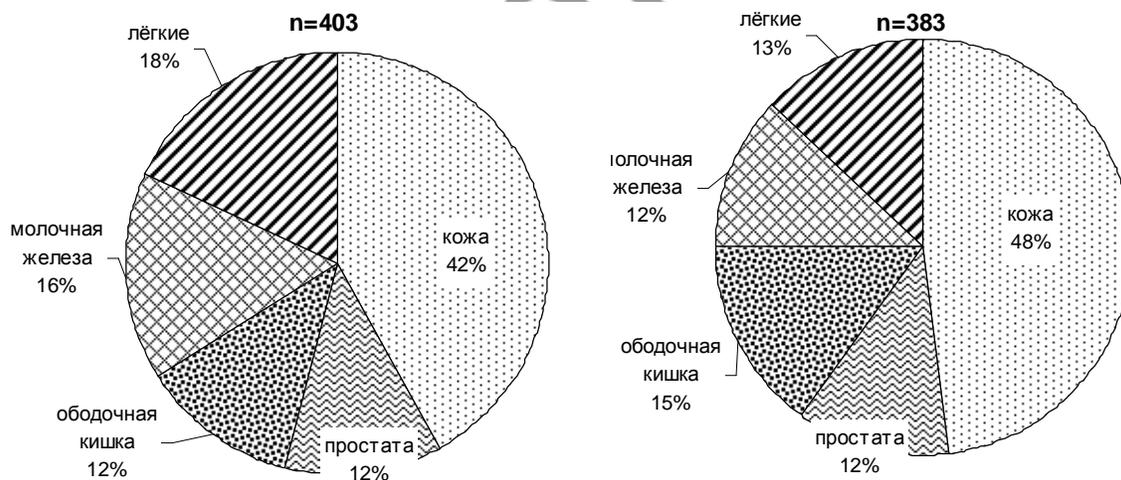
При анализе морфологического раздела канцер-регистра по Витебской и Гомельской областям Республики Беларусь за период 1991–2007 гг. отмечен ряд недостатков его ведения: неполное заполнение полей текста гистологического заключения, морфологических кодов по МКБ-10. Так, аденокарцинома БДУ (M8140/3) в Витебской области была зарегистрирована в 302 случаях (82,07%), в Гомельской – 25 (7,27%). Диагноз тубулярной аденокарциномы (M8211/3) в Витебской области был зарегистрирован в 2 наблюдениях, в Гомельской – в 108. Солидный рак БДУ (M8230/3) в Витебской области был зарегистрирован в 3 наблюдениях, в Гомельской – в 93. Шифр по Lauren классификации ВОЗ используется редко, хотя он наиболее применим для морфоэпидемиологических исследований.

Следует отметить, что такая же ситуация по заполнению морфологической части канцер-регистра имеет место и в Российской Федерации. В большом по-

пуляционном исследовании (13 050 наблюдений) на основании популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга [И.А. Данилова, 2011] отмечено, что регистрационный учёт гистологической структуры РЖ находится на низком уровне. Преобладают наблюдения без рубрикации гистологической формы по классификации ВОЗ с использованием формы «рак БДХ» (без дополнительной характеристики) в 82,3% случаев. В связи с чем, нами были проанализированы случаи перстневидно-клеточного и недифференцированного рака, дефиниции которых не вызывают сомнений. При этом за указанный период, согласно Республиканскому канцер-регистру, в Витебской и Гомельской областях количество перстневидно-клеточных и недифференцированных форм было одинаковым.

**Анализ структуры первично-множественных злокачественных новообразований при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь.**

При изучении сочетания РЖ со злокачественными новообразованиями других локализаций в Витебской области установлено его наиболее частое сочетание со злокачественными новообразованиями кожи (22,9%), лёгких (9,6%), молочной железы (8,4%) и ободочной кишки (6,5%). Аналогичные данные были получены в Гомельской области: РЖ сочетался со злокачественными новообразованиями кожи (25,3%), ободочной кишки (7,9%), легких (7,0%), молочной железы (6,5%). На данные локализации опухолей приходилось более половины всех выявленных случаев в обоих регионах (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Сравнительная характеристика сочетания РЖ с опухолями других локализаций в Витебской (слева) и Гомельской (справа) областях**

Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком пищевода, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (3,9% и 2,1% соответственно;  $p=0,04$ ), и сочетанием РЖ и РЖ

(2,7% и 0,9% соответственно;  $p=0,021$ ). По другим локализациям опухолей в сочетании с РЖ статистически значимых различий не наблюдалось.

Выявлен 281 случай ПМЗО, где РЖ был первой опухолью в Витебской области в 1991–2007 гг. Наиболее часто РЖ сочетался с опухолями лёгких (17,0%), ободочной кишки (11,4%), простаты (9,6%), кожи (9,3%), почек (7,5%). В Гомельской области выявлено 298 случаев, наиболее часто отмечено сочетание с опухолями кожи (18,1%), лёгких (12,4%), ободочной кишки (9,4%), предстательной железы (9,0%), прямой кишки (8,0%). Статистически значимые различия констатированы при сочетании РЖ с раком кожи, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (18,1% и 9,3% соответственно;  $p=0,002$ ), сочетанием РЖ и РЖ (5,4% и 1,4% соответственно;  $p=0,018$ ). Однако, сочетания РЖ с лейкозами чаще наблюдалось в Витебской области по сравнению с Гомельской (4,3% и 1,0% соответственно;  $p=0,027$ ). По другим локализациям опухолей в сочетании с РЖ статистически значимых различий не наблюдалось.

Установлены различия в возрастной структуре у пациентов с ПМЗО, где РЖ является первой опухолью. В Витебской области он развивался в более младшей возрастной группе (60–69 лет;  $p=0,016$ ) в сравнении с Гомельской областью (70 лет и старше;  $p=0,018$ ).

По данным республиканского канцер-регистра в 1991–2007 гг. в Витебской области выявлено 124 случая ПМЗО, где РЖ был первой опухолью при метакронных поражениях, в Гомельской – 162. Статистически значимые различия отмечены при сочетании РЖ с раком кожи, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (24,1% и 8,9% соответственно;  $p<0,008$ ). По другим локализациям опухолей в сочетании с РЖ статистически значимых различий не наблюдалось.

За изучаемый период в Витебской и Гомельской областях выявлено 159 и 143 случая ПМЗО соответственно, где РЖ был первой опухолью при синхронных поражениях. Статистически значимые различия в Витебской и Гомельской областях отмечены при сочетании РЖ с лейкозами (6,3% и 0,7% соответственно;  $p=0,022$ ). По другим локализациям опухолей в сочетании с РЖ статистически значимых различий не наблюдалось.

Зарегистрировано 468 случаев в Витебской и 414 – в Гомельской области, где РЖ был второй опухолью при первично-множественных злокачественных новообразованиях. Сравнительный анализ показал, что статистически значимые различия отмечаются только при сочетании РЖ с раком ободочной кишки, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (7,0% и 3,6% соответственно;  $p=0,025$ ).

По данным республиканского канцер-регистра за период с 1991 по 2007 гг. в Витебской области выявлено 410 случаев ПМЗО, где РЖ определялся как

вторая опухоль при метакронном поражении. В Гомельской области выявлено 366 случаев.

Группа синхронных поражений, где РЖ выступал в качестве второй опухоли, была самой малочисленной. В Витебской области выявлено 58 случаев ПМЗО. В Гомельской области – 48 случаев. Статистически значимые различия отмечены только при сочетании РЖ с раком прямой кишки, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (20,8% и 1,7% соответственно;  $p=0,038$ ). Метахронные поражения в Витебской и Гомельской областях встречались чаще синхронных. Однако, значимых различий по соотношению случаев метакронного и синхронного рака в исследуемых регионах не было ( $p>0,05$ ).

#### **Клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ синхронного первично-множественного рака желудка, сочетающегося с раком толстой кишки и спорадического рака желудка**

Одной из наиболее частых локализаций злокачественных новообразований ассоциированных с РЖ при первично-множественном поражении является толстая кишка. По данным республиканского канцер-регистра в интервале 1997–2007 гг. в Витебской и Гомельской областях было зарегистрировано 49 случаев синхронных ПМЗО, где РЖ сочетался с карциномой толстой кишки, исключая анальный отдел. В Витебской области зарегистрировано 26 случаев, в Гомельской области – 23.

Для иммуногистохимического анализа с целью поиска критериев прогноза возникновения второй опухоли была отобрана группа карцином желудка, сочетающихся с карциномой толстой кишки при синхронном поражении, а также группа сравнения и проведен их клинико-морфологический анализ.

Исследуемую группу ( $n=21$ ) составили 12 случаев карцином кишечника и 9 случаев диффузного типа РЖ. Кишечный тип РЖ в этой группе был представлен следующими гистологическими формами: тубулярная аденокарцинома – в 9 случаях, аденокарцинома папиллярного строения – 2 случая, муцинозная аденокарцинома с внеклеточным накоплением муцина – 1 случай. Диффузный тип РЖ был верифицирован как перстневидно-клеточный рак в 8 случаях, недифференцированный рак – в 1 случае.

Группу сравнения составили случаи спорадического РЖ ( $n=21$ ), отобранные из архивного материала. Все пациенты группы сравнения умерли более чем через 5 лет с момента постановки диагноза, что максимально исключило первичную множественность и рецидивы. Эти опухоли согласно классификации pTNM были отнесены к pT3. По гистологическому типу группа сравнения была подобрана в соответствии с изучаемой.

В группе сравнения кишечный тип РЖ гистологически был представлен тубулярной аденокарциномой в 9 случаях и папиллярной аденокарциномой в

3 случаях. Диффузный тип РЖ – перстневидно-клеточным раком в 8 случаях и недифференцированным в 1 случае.

Степень инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, выраженность круглоклеточной инфильтрации, площадь некрозов в опухолях группы сравнения соответствовали изучаемой группе. В перстневидно-клеточных карциномах десмопластический ответ был более выражен в обеих группах. Наличие периневральной инвазии и эмболов из опухолевых клеток в кровеносных и лимфатических сосудах в обеих группах были идентичными.

Иммуногистохимические показатели экспрессии Ki-67, p53, bcl-2 у пациентов с синхронным РЖ и пациентов группы сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Иммуногистохимические показатели экспрессии Ki-67, p53, bcl-2 у пациентов с синхронным РЖ и пациентов группы сравнения (%)

Маркер	Группа		P
	СРЖ (n = 21)	ГС (n = 21)	
Ki-67	40,0 (29,0÷51,0)	5,0 (4,0÷10,0)	<0,001
p53	17,0 (3,0÷41,0)	4,0 (3,0÷30,0)	>0,05
bcl-2	13,0 (2,0÷37,0)	1,0 (0,0÷4,0)	0,015

Примечание – СРЖ – синхронный РЖ, ГС – группа сравнения.

При иммуногистохимическом исследовании маркера пролиферации Ki-67 были выявлены различия в его экспрессии клетками РЖ при синхронном поражении и клетками спорадического РЖ. Так, уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 у пациентов с кишечным типом РЖ при ПМЗО колебался в пределах 19%–65%, у пациентов с диффузным типом РЖ при ПМЗО в пределах 0,5%–68%. В группе сравнения этот показатель составил – 2%–15% и 2%–11% соответственно. Пролиферативная активность РЖ при синхронном поражении была значимо выше, чем при спорадическом раке желудка ( $p < 0,001$ ).

Экспрессия p53 в ядрах клеток РЖ при синхронном поражении в карциномах кишечного типа варьировала от 3% до 79%, в диффузных – от 1% до 55%. В группе сравнения экспрессия p53 составила 1%–30% для диффузного типа РЖ, 3%–75% – для кишечного типа. В клетках синхронного РЖ и группе сравнения различий в экспрессии p53 не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Экспрессия онкопротеина bcl-2 в изучаемой группе, в опухолях кишечного типа РЖ варьировала от 5% до 60%. В опухолях диффузного типа РЖ – от 0,5% до 50%, в одном случае экспрессия bcl-2 отсутствовала. Экспрессия bcl-2 в группе сравнения в опухолях кишечного типа РЖ составила 1%–58%, в опухолях диффузного типа РЖ – 1%–8%. Экспрессия bcl-2 при синхронном поражении была значимо выше, чем при спорадическом РЖ ( $p = 0,002$ ).

Установлено, что гиперэкспрессия Her2/neu в клетках синхронного РЖ не наблюдалась ни в одном случае, тогда как, слабая экспрессия Her2/neu (1+) в

этой группе отмечалась в 5 наблюдениях, а в остальных не наблюдалась. В группе сравнения (спорадический рак) гиперэкспрессия Her2/neu (2+,3+) была выявлена в 7 (17%) случаях, представленных аденокарциномами G2 (кишечный тип РЖ).

Гиперэкспрессия Her2/neu 2+, 3+ при иммуногистохимическом исследовании имела место в отдельных опухолях спорадического РЖ кишечного типа. Не выявлено гиперэкспрессии Her2/neu в клетках синхронного РЖ и диффузного типа спорадического РЖ.

Учитывая перспективность лечения герцептином РЖ с гиперэкспрессией Her2/neu, было исследовано 52 случая РЖ в текущем послеоперационном материале после резекции (данные представлены в таблице 3) и гастробиопсии 19 пациентов. РЖ (n=52) в текущем послеоперационном материале после резекции был представлен диффузным (n=26) и кишечным (n=26) типами.

Таблица 3 – Иммуногистохимические показатели экспрессии Her2/neu у пациентов с РЖ в зависимости от гистологического типа карциномы

Выраженность экспрессии Her2/neu	Тип рака				$\chi^2$	P
	Кишечный		Диффузный			
	Абс.	%	Абс.	%		
0	12	46,15	21	80,8	-	-
1+	2	7,69	5	19,2		
2+	8	30,78	0	0	15,6	0,0001
3+	4	15,38	0	0		
Всего	26	100	26	100	-	-

Гиперэкспрессия Her2/neu (2+,3+) наблюдалась в 12 (23%) случаях РЖ. Классическая гиперэкспрессия 3+ была выявлена в 4 случаях, экспрессия 2+ – в 8 случаях у пациентов с аденокарциномой G2. В диффузных карциномах гиперэкспрессия данного маркера не была выявлена.

В карциномах желудка с гиперэкспрессией Her2/neu и без таковой не наблюдалось отличий в гистологических особенностях строения (некрозы в ткани опухоли, десмопластическая реакция стромы, степень выраженности лимфоидной и лейкоцитарной инфильтрации, наличие периневральной инвазии, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах).

Работы, посвящённые изучению экспрессии Her2/neu в биопсийном материале, единичны и выполнены на небольшом количестве наблюдений, что позволило нам исследовать экспрессию Her2/neu в текущем биопсийном материале. Исследованный материал (n=19) был представлен хроническим гастритом без кишечной метаплазии и дисплазии (n=1), хроническим гастритом с кишечной метаплазией без дисплазии (n=4), хроническим гастритом без кишечной метаплазии с наличием дисплазии 2–3 степени (n=3), хроническим гастритом с кишечной метаплазией и дисплазией 1–3 степени (n=3), тубулярными аденокарциномами различного грейда (n=8).

Гиперэкспрессия Her2/neu как непрерывное мембранное окрашивание клеток желёз тубулярной аденокарциномы, оцененное как 3+, при иммуногистохимическом исследовании была выявлена в 1 из 19 наблюдений. В остальных гастробиопсиях мембранное окрашивание не наблюдалось.

В клетках карциномы желудка после резекции учитывалась только гиперэкспрессия Her2/neu, которая оценивалась по интенсивности мембранного окрашивания, поскольку её наличие является критерием для назначения таргетной терапии герцептином. Анализ цитоплазматической экспрессии Her2/neu в случаях РЖ после резекции в текущем послеоперационном материале не проводился. В тоже время, Yao Zheng et al. (2010) при оценке экспрессии Her2/neu в очагах кишечной метаплазии за положительную реакцию принимали наличие более чем 10% клеток с цитоплазматическим окрашиванием. При этом они отмечали наличие различий между простой кишечной метаплазией и атипической (в последнем случае имела место кишечная метаплазия с дисплазией), где цитоплазматическая экспрессия данного маркера была более выражена.

В нашем материале при исследовании экспрессии Her2/neu в гастробиоптатах в большинстве случаев также определялось цитоплазматическое окрашивание различной интенсивности. Так, выраженная интенсивность цитоплазматического окрашивания наблюдалась в 4 случаях, представленных хроническим гастритом с кишечной метаплазией и дисплазией 1–2 и в 1 случае аденокарциномы, умеренная степень – в 3 случаях, из которых – 1 был представлен тубулярной аденокарциномой G2, а 2 – хроническим гастритом. Цитоплазматическое окрашивание было слабым в 5 случаях, представленных аденокарциномами. Полное отсутствие окраски наблюдалось в 5 случаях, представленных хроническим гастритом с кишечной метаплазией без дисплазии (n=2) и хроническим гастритом с дисплазией 2–3 без кишечной метаплазии (n=3).

Полученные нами данные об экспрессии Her2/neu в гастробиоптатах при различной патологии желудка ставят вопрос о её диагностической и прогностической значимости, что требует дальнейшего изучения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Сравнительное изучение структуры новообразований в составе первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка в Витебской и Гомельской областях показало, что частота сочетания рака желудка с опухолями других локализаций в этих областях статистически не различалась. В случаях, где рак желудка являлся первой опухолью, его сочетание с раком кожи чаще регистрировалось в Гомельской области, по сравнению с Витебской (54 (18,1%) и 26 (9,3%) соответственно;  $p=0,002$ ), а сочетание с лейкозами чаще встреча-

лось в Витебской области (12 (4,3%) и 3 (1,0%) соответственно;  $p=0,027$ ). В случаях, где рак желудка являлся второй опухолью статистически значимые различия отмечены при его сочетании с раком ободочной кишки, число случаев которого больше в Гомельской области по сравнению с Витебской (29 (7,0%) и 17 (3,6%) соответственно;  $p=0,025$ ) [2].

2. Динамика заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями при раке желудка, как в Гомельской области (с более высоким содержанием  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших 16,3 (6,5÷26,2) Бк/кг), так и в Витебской области (со следовыми значениями содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших 1,66 (1,5÷1,8) Бк/кг) характеризовалась ростом. В Витебской области интенсивный показатель в 1991 г. составил 1,54  $^{\circ}/_{0000}$ , в 2007 г. – 5,92  $^{\circ}/_{0000}$ . В Гомельской области интенсивный показатель в 1991 г. составил 1,29  $^{\circ}/_{0000}$ , в 2006 г. – 5,66  $^{\circ}/_{0000}$ . Статистически значимые различия долей числа заболевших первично-множественными злокачественными опухолями у больных раком желудка (без уточнения первичности) отмечались только в 2004 г., когда в Витебской области в сравнении с Гомельской было зарегистрировано большее количество случаев заболевания ( $p=0,027$ ) [1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17].

3. При иммуногистохимическом исследовании маркера пролиферации Ki-67 в архивном материале были выявлены различия в его экспрессии клетками рака желудка при синхронном поражении и клетками спорадического рака желудка. Так, уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 колебался в пределах 19%–65% у пациентов с кишечным типом рака желудка при первично-множественных злокачественных опухолях и 0,5%–68% у пациентов с диффузным типом рака желудка при первично-множественных злокачественных опухолях. При статистической обработке значение экспрессии маркера пролиферации Ki-67 клетками рака желудка при синхронном поражении составило 40,0 (29,0÷51,0)%. В группе сравнения уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 колебался в пределах 2%–15% для кишечного типа рака желудка и 2%–11% – для диффузного типа, что составило 5,0 (4,0÷10,0)%. Проллиферативная активность рака желудка при синхронном поражении была значимо выше, чем при спорадическом раке желудка ( $p<0,001$ ) [4,7,13].

4. Анализ экспрессии онкопротеина bcl-2 в изучаемой группе показал, что в опухолях кишечного типа рака желудка она колебалась от 5% до 60%. В опухолях диффузного типа рака желудка – от 0,5% до 50%, в одном случае экспрессия отсутствовала. Значение экспрессии маркера апоптоза bcl-2 для клеток синхронного рака желудка, сочетающегося с раком толстой кишки, составило 13,0 (2,0÷37,0)%. В группе сравнения в опухолях кишечного типа рака желудка экспрессия варьировала от 1% до 58%, в опухолях диффузного типа – от 1% до 8%. Значение экспрессии маркера составило 1,0 (0,0÷4,0)%, и было значимо ниже, чем в изучаемой группе ( $p=0,02$ ). При оценке экспрессии p53 в ядрах кле-

ток рака желудка при синхронном поражении в карциномах кишечного типа она варьировала от 3% до 79%, в диффузных – от 1% до 55%. В группе сравнения экспрессия p53 колебалась от 1% до 30% в диффузном типе рака желудка, и от 3% до 75% в кишечном типе рака желудка. Значение маркера апоптоза p53 для изучаемой группы и группы сравнения статистически не различались ( $p > 0,05$ ), и были следующими: 17,0 (3,0÷41,0)% и 4,0 (3,0÷30,0)% соответственно [4,7,13].

5. В текущем послеоперационном материале гиперэкспрессия Her2/neu (3+, 2+) определялась в 23% случаев наблюдений рака желудка, представленных аденокарциномой G2. При этом соотношение гистологических форм и особенностей строения аденокарцином (некрозы в ткани опухоли, десмопластическая реакция стромы, степень выраженности круглоклеточной и лейкоцитарной инфильтрации, наличие перинеуральной инвазии, опухолевые эмболы в кровеносных и лимфатических сосудах) с гиперэкспрессией Her2/neu не выявило различий с аденокарциномами желудка, в которых гиперэкспрессия не наблюдалась. При диффузном типе рака желудка, в отличие от кишечного типа гиперэкспрессия Her2/neu не определялась ( $p < 0,01$ ) [4,14].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При анализе морфологического раздела канцер-регистра по Витебской и Гомельской областям Республики Беларусь за период 1991–2007 гг. установлено, что 50% ячеек с морфологическим кодом по МКБ-10 не заполнено (381 (50,87%) и 368 (51,69%) соответственно). В основном, фигурирует диагноз аденокарциномы БДУ, который не отражает гистологическую структуру опухолей, согласно классификации ВОЗ. При проведении сравнительного анализа частоты случаев перстневидно-клеточного рака в этих регионах за исследуемый период было зарегистрировано 25 (6,8%) и 29 (8,43%) случаев в Витебской и Гомельской областях соответственно. Для улучшения качества проводимых морфо-эпидемиологических исследований необходимо кодировать морфологические варианты рака желудка, в том числе, и при первично-множественных злокачественных опухолях с использованием морфологического кода по МКБ-10 M8144/3 (для кишечного типа рака желудка), и M8145/3 (для диффузного типа).

2. Иммуногистохимическая оценка экспрессии Ki-67 и bcl-2 в карциномах желудка может использоваться как прогностический фактор возникновения второй синхронной опухоли толстой кишки в составе первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка, что требует целенаправленного обследования таких пациентов.

3. Во всех случаях рака желудка с гистологическим строением аденокарциномы для назначения таргетной терапии необходим скрининг гиперэкспрессии Her2/neu.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи, опубликованные в научных журналах

1. Крылов, А.Ю. Первично-множественный рак желудка: монография / А.Ю. Крылов, В.Л. Кожар // Предрак и рак желудка. Клинико-морфологическое, экологическое, ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование: монография / под. ред. Ю.В. Крылова. – Гомель: Гомел. гос. мед. ун-т, 2006. – С. 33–42.
2. Крылов, А.Ю. Анализ структуры первично-множественных злокачественных новообразований при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь / А.Ю. Крылов // Проблемы здоровья и экологии. – 2010. – № 3 (25). – С. 84–89.
3. Первично-множественный рак желудка / В.Л. Кожар, Ю.В. Крылов, В.В. Голубцов, А.Ю. Крылов // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – № 4. – С. 36–44.
4. Крылов, А. Ю. Иммуногистохимический анализ синхронного первично-множественного рака желудка / А.Ю. Крылов // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 112–116.
5. Крылов, А.Ю. Мониторинг содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших жителей Витебской и Гомельской областей Республики Беларусь / А.Ю. Крылов, С.В. Малашенко, В.Н. Давыдов // Вестн. ВГМУ. – 2011. – Т. 10, №1. – С. 117–121.
6. Сравнение заболеваемости первично множественными злокачественными опухолями у больных раком желудка проживающих в регионах с различной экологической нагрузкой / А. Ю. Крылов [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – №.1(27). – С.120–124.
7. Иммуноморфология опухолевых маркеров при хроническом гастрите и раке желудка / Ю. В.Крылов, С. В. Малашенко, А. Ю. Крылов, К. К. Пугачев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 13–19.

### Тезисы, материалы конференций

8. Мониторинг содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших жителей Витебской области через 20 лет после чернобыльской аварии / А.Ю. Крылов, С.В. Малашенко, В.Н. Давыдов, О.Е. Бончак // Материалы 63 науч. сессии Витебск гос. мед. ун-та, Витебск, 26–27 марта 2008 г. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 210–211.
9. Крылов, А.Ю. Анализ динамики заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями у больных раком желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь (1986–2006 гг.) / А.Ю. Крылов, В.Л. Кожар // Материалы 63 науч. сессии Витебск гос. мед. ун-та, Витебск, 26–27 марта 2008 г. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 208–210.

10. Крылов, А. Ю. Анализ первично-множественных злокачественных опухолей у больных раком желудка г. Витебска и Витебской области (1986–2006 гг.) / А.Ю. Крылов, В.Л. Кожар // Актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 60-летию онколог. службы Витебск. области. – Витебск, 2007. – С. 56–57.

11. Патологоанатомические аспекты изучения экологической ситуации в Республике Беларусь / Ю.В. Крылов, М.Н. Медведев, Ю.К. Иванов, С.В. Жаворонок, М.Н. Макаров, С.В. Малашенко, Е.Н. Михайлова, В.Л. Кожар, А.Ю. Крылов, Аль Саид Ясер // Актуальные вопросы морфол. диагностики заболеваний: материалы науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 апр. 2008 г. – Витебск, 2008. – С. 128–131.

12. Результаты мониторинга содержания  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших жителей Витебской и Гомельской областей через 20 лет после аварии на ЧАЭС / А.Ю. Крылов, Ю.В. Крылов, С.В. Малашенко, В.Н. Давыдов, С.Н. Кишко // Актуальные вопросы морфол. диагностики заболеваний: материалы науч.-практ. конф., Витебск 18–19 апр. 2008 г. – Витебск, 2008. – С. 131–134.

13. Крылов, А.Ю. Иммуногистохимический анализ синхронных опухолей у пациентов с раком желудка / А.Ю. Крылов, С.Л. Ачинович, Э.А. Надыров // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 4–5 мая 2010 г. – Гомель, 2010. – С. 53–54.

14. Крылов, А.Ю. Иммуногистохимический анализ экспрессии *her2/neu* протеина при раке желудка / А.Ю. Крылов // Актуальные вопросы морфол. диагностики заболеваний: материалы науч.-практ. конф., Витебск, 30 сент. – 1 окт. 2010 г. – Витебск, 2010. – С. 215–216.

15. Крылов, А.Ю. Синхронные и метакронные злокачественные опухоли у больных раком желудка. / А.Ю. Крылов // Проблемы патоморфол. диагностики соврем. инфекций и других заболеваний: сб. науч. ст. II съезда патологоанатомов Респ. Беларусь, Гомель, 26 – 27 мая 2011 г. – Гомель 2011. – С. 127–129.

16. Влияют ли малые дозы радиации на желудок? (Морфоэпидемиологическое исследование) / Ю.В. Крылов, Е.И. Михайлова, Э.Н. Платошкин, М.Н. Медведев, С.В. Малашенко, В.С. Беляковская, А.Ю. Крылов, В.В. Шпак // Актуальные вопросы медицины и новые технологии медицинского образования: материалы междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию образования Гомел. гос. мед. ин-та, Гомель, 22–23 нояб. 2000 г. – Гомель, 2000. – 424 с.

17. Крылов, А.Ю. Сравнительный анализ заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями, у больных раком желудка, в Витебской и Гомельской областях / А.Ю. Крылов, Э.А. Надыров, С.Н. Никонович // Чернобыльские чтения 2010: материалы междунар. науч.-практ. конф., Го-

мель, 15–16 апреля 2010 / под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель, ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2010. Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2010. – С. 19–21.

### **Инструкция по применению**

18. Иммуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза / Э.А. Надыров, Ю.И. Рогов, А.Ч. Дубровский, Е.В. Воропаев, С.Л. Ачинович, А.Ю. Крылов, А.П. Богданович, А.С. Прокопович; утв. М-во здравоохран. Респ. Беларусь 11.02.2011 г., № ГР 160-1110. – Гомель, 2011. – 24 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

## РЭЗІЮМЭ

Крылоў Андрэй Юр'евіч

### Марфалагічны і эпідэміялагічны аналіз першасна-множнага раку страўніка ў Віцебскай і Гомельскай абласцях Рэспублікі Беларусь і імунагістахімічная ацэнка сінхроннага і спарадычнага раку страўніка

**Ключавыя словы:** першасна-множныя злаякасныя пухліны, рак страўніка, імунагістахімія,  $^{137}\text{Cs}$ , Віцебская вобласць, Гомельская вобласць.

**Мэта даследавання:** параўнальны марфалагічны і эпідэміялагічны аналіз першасна-множных злаякасных пухлін пры раку страўніка ў Віцебскай і Гомельскай абласцях Рэспублікі Беларусь, у рознай ступені пацярпелых ад аварыі на ЧАЭС, і імунагістахімічная ацэнка сінхроннага і спарадычнага раку страўніка.

**Аб'ект даследавання:** архіўны і бягучы пасляоперацыйны матэрыял пацыентаў з верыфіцыраваным дыягназам рак страўніка; гастрабіяптаты пацыентаў з рознай паталогіяй страўніка; даныя канцэр-рэгістра аб першасна-множных злаякасных пухлінах пры раку страўніка па Віцебскай і Гомельскай абласцях Рэспублікі Беларусь за перыяд 1991–2007 гг.; узоры печані памерлых.

**Прадмет даследавання:** марфалагічныя асаблівасці і ступень выяўленасці экспрэсіі маркёраў p53, bcl-2, Ki-67 і Her2/neu ў карцыномах страўніка пры сінхронным спалучэнні з ракам тоўстай кішкі, спарадычным раку (з пяцігадовай выжывальнасцю, без рэцыдываў і множнасці) і раку, выяўленым на бягучым пасляоперацыйным матэрыяле; частата, дынаміка і структура захворвання першасна-множнымі злаякаснымі пухлінамі хворых ракам страўніка ў Віцебскай і Гомельскай абласцях Рэспублікі Беларусь; утрыманне  $^{137}\text{Cs}$  у печані памерлых з гэтых рэгіёнаў.

**Метады даследавання:** радыялагічны, эпідэміялагічны, гісталагічны, імунагістахімічны, статыстычны.

#### Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:

1. Упершыню праведзены параўнальны аналіз дынамікі, структуры і гісталагічных тыпаў першасна-множных злаякасных пухлін пры раку страўніка, паказана адсутнасць адрозненняў для Віцебскай і Гомельскай абласцей.

2. Упершыню вызначана магчымаць выкарыстання імунагістахімічных паказчыкаў праліферацыі і апаптозу для прагнозу развіцця другой пухліны пры раку страўніка.

3. Дадзены абгрунтаваныя рэкамендацыі на правядзенне імунагістахімічнага скрынінгу раку страўніка для назначэння высокаэфектыўнай таргетнай тэрапіі на аснове яго гісталагічнай формы.

**Выкарыстанне вынікаў:** зацверджана і ўведзена ў практыку інструкцыя па прымяненні Міністэрства аховы здароўя Рэспублікі Беларусь «Імунагістахімічныя метады даследавання новаўтварэнняў разнастайнага генеза».

**Вобласць выкарыстання:** анкалогія, паталагічная анатомія.

## РЕЗЮМЕ

Крылов Андрей Юрьевич

### Морфологический и эпидемиологический анализ первично-множественного рака желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь и иммуногистохимическая оценка синхронного и спорадического рака желудка

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные опухоли, рак желудка, иммуногистохимия,  $^{137}\text{Cs}$ , Витебская область, Гомельская область.

**Цель исследования:** сравнительный морфологический и эпидемиологический анализ первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь, в разной степени пострадавших от аварии на ЧАЭС, и иммуногистохимическая оценка синхронного и спорадического рака желудка.

**Объект исследования:** архивный и текущий послеоперационный материал пациентов с верифицированным диагнозом рак желудка; гастробиоптаты пациентов с различной патологией желудка; данные канцер-регистра о первично-множественных злокачественных опухолях при раке желудка по Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь за период 1991–2007 гг.; образцы печени умерших.

**Предмет исследования:** морфологические особенности и степень выраженности экспрессии маркеров p53, bcl-2, Ki-67 и Her2/neu в карциномах желудка при синхронном сочетании с раком толстой кишки, спорадическом раке (с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности) и раке, выявленном на текущем послеоперационном материале; частота, динамика и структура заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями у больных раком желудка в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь; содержание  $^{137}\text{Cs}$  в печени умерших из этих регионов.

**Методы исследования:** радиологический, эпидемиологический, гистологический, иммуногистохимический, статистический.

#### Полученные результаты и их научная новизна:

1. Впервые проведён сравнительный анализ динамики, структуры и гистологических типов первично-множественных злокачественных опухолей при раке желудка, показано отсутствие различий для Витебской и Гомельской областей.

2. Впервые установлена возможность использования иммуногистохимических показателей пролиферации и апоптоза для прогноза развития второй опухоли при раке желудка.

3. Даны обоснованные рекомендации на проведение иммуногистохимического скрининга рака желудка для назначения высокоэффективной таргетной терапии на основании его гистологической формы.

**Использование результатов:** утверждена и внедрена в практику инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь: «Имуногистохимические методы исследования новообразований различного генеза».

**Область применения:** онкология, патологическая анатомия.

## SUMMARY

**Krylov Andrey Yurievich**

**Morphological and epidemiological analysis of primary multiple gastric cancer  
in Vitebsk and Gomel region of the Republic of Belarus and  
Immunohistochemical evaluation of synchronous and sporadic gastric cancer**

**Key words:** primary multiple malignant tumors, gastric cancer, immunohistochemistry,  $^{137}\text{Cs}$ , Vitebsk region, Gomel region

**Aim of investigation:** a comparative morphological and epidemiological analysis of the primary multiple malignant tumors with gastric cancer in Vitebsk and Gomel regions of Belarus to varying degrees, affected by the Chernobyl accident and immunohistochemical evaluation of synchronous and sporadic gastric cancer

**Object of investigation:** archival material and the current post-operative patients with a verified diagnosis of stomach cancer; gastrobiopsy patients with different pathologies of gastric; data of Cancer Registry on primary multiple malignant tumors with gastric cancer in Vitebsk and Gomel regions of Belarus during the years 1991-2007; liver samples of the dead.

**Subject of investigation:** morphological features and the severity of the expression of markers p53, bcl-2, Ki-67 and Her2/neu in carcinoma of the stomach in combination with synchronous colorectal cancer, sporadic cancer (with a five-year survival without recurrence and multiplicity) and cancer, detected in the current post-operative material, frequency, dynamics and structure of morbidity in patients with primary multiple malignant tumors with gastric cancer in Vitebsk and Gomel regions of Belarus; the content of  $^{137}\text{Cs}$  in the liver of the dead from these regions.

**Methods of investigation:** radiological, epidemiological, histological, immunohistochemical, statistical.

**The obtained results and their scientific novelty:**

1. For the first time a comparative analysis of the dynamics, structure of morbidity and histological types of primary multiple malignant tumors with gastric cancer is carried out, no differences for the Vitebsk and Gomel regions are shown.

2. For the first time the possibility of usage of immunohistochemical indicators of proliferation and apoptosis for predicting the development of second tumor with gastric cancer is shown.

3. The substantiated recommendations on the carrying out the immunohistochemical screening of gastric cancer for the appointment of a highly effective targeted therapy based on its histological form are given.

**Using the results:** approved and introduced in practical work the application instruction of the Ministry of Health of the Republic of Belarus «Immunohistochemical methods of investigation of the tumors of various origins».

**Field of application:** oncology, pathology.



Подписано в печать 12.12.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».

Печать ризографическая. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,42. Тираж 60 экз. Заказ 847.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ