

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ПЛОВДИВ  
КАТЕДРА СПЕЦИАЛНА ХИРУРГИЯ**

**Д-р. Флорим Селим Селими**

**Прогностични фактори и преживяемост при пациенти  
със стомашен рак**

Дисертационен труд

за присаждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научен ръководител:  
Проф.Д-р Ангел Учиков,д.м.н

Гр.Пловдив,2016г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ПЛОВДИВ  
КАТЕДРА СПЕЦИАЛНА ХИРУРГИЯ

Д-р. Флорим Селим Селими

Прогностични фактори и преживяемост при пациенти със  
стомашен рак

Автореферат на дисертационен труд  
за присаждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност „Обща Хирургия“

Научен ръководител:  
Проф.Д-р Ангел Учиков,д.м.н

Научно жури:

Рецензенти:

Проф.д-р.Ангел Учиков, д.м.н  
Проф.д-р.Николай Яръмов, д.м.н  
Проф.д-р.Петьо Токов, д.м  
Доц.д-р.Иван Новаков, д.м  
Доц.д-р.Илия Лозев, д.м

Гр.Пловдив, 2016г

Дисертационният труд на д-р Селими е написан на 148 страници и е онагледен с 38 таблици и 43 графики. В библиографията са цитирани 254 източника, от които са 251 на латиница и 3 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на разширен катедрен съвет на катедрата по Специална Хирургия при МУ-Пловдив.

Официалната защита на дисертацията ще се състои на 2016 година от часа на заседание на научното жури в аудитория на МУ-Пловдив, гр.Пловдив, ул.,„Васил Априлов" No15 А

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

GLOBOCAN - Международна агенция за изследване на рак,  
ДНК - дезоксирибонуклеинова киселина,  
mРНК - матрична рибонуклеинова киселина,  
VEGF - съдов ендотелен растежен фактор,  
COX-2 - циклооксигеназа 2 (селективен инхибитор),  
EBV- Епщайн-Бар вирус,  
LYNCH - синдром на херeditарен неполипозен колоректален рак,  
LOH - загуба на хетерозиготност,  
TFF1 - trefoil factor gene 1-трилистен фактор ген,  
CDKN1B - инхибитор на циклин-зависима киназа,  
G1,S,M,O - фази на клетъчния цикъл,  
Cag A - Cytotoxin associated gene-цитотоксин асоцииращ ген,  
Bab A - свързващ антиген,  
МАРК - митоген-активиращ протеин киназа,  
G - хистологична степен на диференциация,  
JRS GC - Японско дружество за проучване на стомашен рак,  
TNM - класификация Т-тумор, N-лимфен възел, М-метастази,  
R - резидуален тумор,  
D1,D2 - тип на лимфаденектомия,  
HER 2 - човешки епидермален растежен фактор,  
EGFR - рецептор за епидермален растежен фактор,  
IHC - имунохистохимия,  
ISH - хибридизация на място,  
FISH - флуоресцентна ин ситу хибридизация,  
CISH - хромогенна ин ситу хибридизация,  
P 53 - фосфопротеин p 53, клетъчен туморен антиген,  
Ki 67 - моноклонал белтък.

1	<b>Увод</b>	5
2	<b>Цел и задачи</b>	7
3	<b>Материали и методи</b>	8
	<b>3.1. Пациенти</b>	8
	<b>3.2. Материали</b>	10
	<b>3.3. Имунохистохимична експресия на Her2</b>	12
	<b>3.4. Имунохистохимично изследване за p53</b>	12
	<b>3.5.Имунохистохимично изследване за Ki 67</b>	12
4	<b>Използвани статистически методи</b>	14
5	<b>Резултати</b>	15
	<b>5.1. Клиникопатологични характеристики при болни със стомашен рак - преживяемост и прогностични фактори</b>	15
	<b>5.2. Имунохистохимична експресия на Her 2 при болни от стомашен рак</b>	23
	<b>5.3. Имунохистохимична експресия на p53-протеин при стомашен рак</b>	34
	<b>5.4. Имунохистохимична експресия на Ki 67 при болни от стомашен рак</b>	40
6	<b>Обсъждане</b>	49
7	<b>Изводи</b>	63
8	<b>Приноси</b>	64
9	<b>Публикации свързани с дисертационния труд</b>	65

# 1. УВОД

Въпреки че в световен мащаб заболяемостта от карцином на стомаха намалява, той все още заема водещо място сред злокачествените новообразувания на храносмилателния тракт и е на петото място по честота сред онкологичните заболявания в света. По данни на СЗО, до 70% от случаите с рак на стомаха се регистрират в слабо и средноразвитите страни в света, като половината от световната заболяемост се отчита в страните от Далечния изток, азиатските страни на бившия Съветски съюз, източноевропейските страни, както и в страните от Южна Америка. Това се дължи на различни фактори от икономически, социален, битов, традиционален и диететичен характер. Според GLOBOCAN 2012, са диагностицирани 952.000 нови случаи на стомашен рак в световен мащаб, което представлява 6.8% от всичките злокачествени новообразувания и го подрежда на петото място сред злокачествени заболявания след карцинома на белия дроб, гърдата, дебелото черво и простатата. Има значителна промяна от преди 1975 година, когато стомашния рак беше едно от най-честите злокачествени заболявания. Япония е страната с най-високата честота на стомашен рак в света, която е около 80/100.000 население, със 100.000 новооткрити болни на година, докато в западноевропейските страни честотата се движи от 10-15% новооткрити случаи на 100.000 население за една година. Географски райони с ниска честота на стомашния карцином са САЩ, Австралия, Западна Европа, и Африка. В развитите страни, болестта се диагностицира най-често в седмото и осмото десетилетие от живота, като възрастовата граница в момента на диагностицирането на болестта в САЩ е 70 години за мъжете и 74 години за жените. В страните с висока честота на болестта, възрастовата граница в която се диагностицира болестта е с около 10 години по-рано. В САЩ всяка

година се откриват и диагностицират нови 22.000 случаи на стомашен рак, от които около 11.000 болни се очаква да завършат със смъртен изход.

Стомашният рак е на пето място сред злокачествените болести в света, той е третата водеща причина за смъртност и при двата пола (723.000). Това означава, че на стомашния рак се дължат 8.8% от смъртните случаи сред всички онкологични заболявания. Висока е смъртността от стомашен рак в страните от Далечния изток - 24/100.000 при мъжете, докато при жените тя е по ниска - 9.8/100.000. Най-ниска смъртност е регистрирана в страните от Северна Америка. Висока смъртност от стомашен карцином и за двата пола се регистрира и в страните от Източна Европа, както и в някои страни от Централна и Южна Америка. В глобален аспект, епидемиологичните данни за последните 50 години очертават следните основни тенденции: постепенно снижаване нивото на заболяемост, промяна в честотата на анатомичната локализация на стомашния карцином (зачестяване на локализацията в проксималните части на стомаха, включително и в гастроезофагеалната връзка и кардията), по лоша прогноза и ниска преживяемост дори и след радикално хирургично лечение в потенциално лечим стадий и мултимодален подход. В появата и развитието на стомашния карцином налице е и полова предиспозиция. Мъжете са двойно по-застрашени от развитието на стомашен рак отколкото жените, като съотношението мъже: жени е 1.5-2:1, в полза на мъжете.

## 2 ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на това изследване е да се потвърди имунохистохимичната експресия на **Her2**, **p53** и **Ki 67** при стомашния карцином, да се изследва тяхната прогностична и предиктивна стойност по отношение на клиникопатологичните параметри и патохистологичната характеристика на тумора при пациентите с рак на стомаха.

На базата на поставената хипотеза са поставени следните цели на изследването:

1. Да се тества нивото на имунохистохимична експресия на Her 2, P 53, Ki 67 при пациенти със стомашен рак;
2. Да се оцени отношението между нивото на имунохистохимичната експресия на Her 2 с клиникопатологичните характеристики на стомашния рак и преживяемостта на болните;
3. Да се оцени отношението между нивото на имунохистохимичната експресия на p 53 с клиникопатологичните характеристики и преживяемостта при болни със стомашен рак;
4. Да се оцени отношението между нивото на имунохисто-химичната експресия на Ki 67 с клиникопатологичните характеристики и преживяемостта при болни със стомашен рак;
5. Да се определи кой от тези три туморни маркери има по-голяма предиктивна и прогностична стойност при болни със стомашен рак.



### 3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

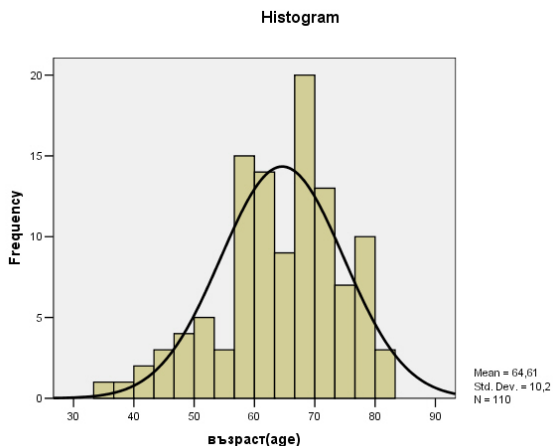
#### 3.1. Пациенти

В проучването са включени пациенти с хистологично доказан и потенциално лечим стомашен рак. Освен необходимата документация за клиничното протичане на болестта, за пред- и постоперативното състояние, беше необходимо и поставянето на точна патохистологична диагноза, както и изготвянето на патохистологични препарати, които удовлетворяват критериите за допълнителен патохистологичен и имунохистохимичен анализ. За период от 2009-2014 година, в отделението по обща хирургия в клинична болница в град Тетово и клиниката по коремна хирургия-кл.център Скопие, република Македония са оперирани 110 болни с рак на стомаха, от които 77 мъже и 33 жени. От изследвани 110 пациенти, 33 от тях са жени (30%) и 77 са мъже (70%).

<b>пол(gender)</b>					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1 мъже(men)	77	70,0	70,0	70,0
	2 жени(women)	33	30,0	30,0	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Таблица бр.3 Разпределение на болните по пол

Средната възраст на оперираните болни е около 65 години, като най ладият пациент е на 34 години, докато най-възрастният е на 83 годишна възраст.



Графика бр.1 Разпределение на болните по възраст

pTNM-класификацията е базиран съгласно критериумите на международното дружество срещу рака (International Union Against Cancer):

12 пациенти са във T1-стадий (10.9%), - 21 пациенти са във T2-стадий (19.1%),  
45 пациенти са във T3-стадий (40.9%), - 32 пациенти са във T4-стадий (29.1%)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	T1	<b>12</b>	<b>10,9</b>	<b>10,9</b>	<b>10,9</b>
	T2	<b>21</b>	<b>19,1</b>	<b>19,1</b>	<b>30,0</b>
	T3	<b>45</b>	<b>40,9</b>	<b>40,9</b>	<b>70,9</b>
	T4	<b>32</b>	<b>29,1</b>	<b>29,1</b>	<b>100,0</b>
	Total	<b>110</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

Таблица бр.5 Разпределение на болните по стадий на заболяването

При всички пациенти в зависимост от хистологичният тип на тумора е направена тотална или субтотална дистална гастректомия, със или без резекция на съседни органи и систематска лимфаденектомия. При 58 пациенти (52.7%) е извършена тотална гастректомия, докато при 52 пациенти (47.3%) е извършена субтотална гастректомия.

При 54 (49 %) пациенти е направена D1 резекция, докато при 56 (51 %) пациенти е направена D2 лимфаденектомия.

При всички пациенти са направени необходимите предоперативни изследвания. При всички болни след лапаротомията и изключение на съществуването на вътрекоремно дисеминиране на злокачественото заболяване, направена е резекция на стомаха. Показанията за тотална гастректомия бяха: стомашен рак локализиран в кардията и проксималната част на стомаха, тялото или средната трета на стомаха както и напреднал стомашен рак от дифузен тип в антропилоричната част на стомаха. Възстановяването на континуитета на храносмилателния тракт след тотална гастректомия е направена с креиране на T-L езофагойеюнална анастомоза със изолиран сегмент на йеюnum по метод Roux-en-Y с помощ на механичен шивател. Субтотална дистална гастректомия е направена при болни със интестинален тип на стомашен рак в антропилоричната регия. Възстановяването на храносмилателния тракт е извършен по метод на Hoffmeister-Finsterer.

### **3.2. Материали**

Проучването обхваща 86 пациенти със стомашен карцином - селективно избрани и оперирани в отделението по обща хирургия в клинична болница в град Тетово и клиниката по коремна хирургия-клицентър Скопие, република Македония, в периода 2011-2014 г. Патохистологичните

препарати са анализирани след идентификация с единния номер от окончателната патохистологична диагноза, сверяване на тяхната техническа валидност за допълнително имунохистохимично изследване в Института по Патохистология в Скопие за Her2, P53, и Ki67. За целите на изследването е използвана цялата медицинска документация, включваща данни за пола, възрастта, професията, местоживеенето и направените предоперативни лабораторни изследвания, фиброгастроскопия, рентгенови изследванията, КТ или ЯМР, оперативния протокол - тип на операцията и резекцията, както и протокол за постоперативно проследяване на пациентите. От патохистологичното изследване са получени данни за локализацията на тумора в стомаха, големината на тумора, броя на засегнатите лимфни възли, далечни метастази, хистологичния тип на тумора, pTNM стадия и хистологичната степен на диференциация на раковите клетки. Цялостното проследяване на пациентите се движи от 2 до 36 месеца. Имунохистохимичното изследване за Her2, p53 и Ki67 е направено с помощта на сет химикалии за имунохистохимично оцветяване. Това са:

1. за Her 2- Hercep test Dakocytomation Denmark;
2. за p53-Monoclonal Rabbit Anti-Human p53 protein Clone DO-7 Code-Nr.M 7001
3. за Ki 67-Monoclonal Mouse Anti-Human Ki 67 Antigen Clone MIB-1 Code Nr.M7240.

За целите на изследването бяха прегледани патохистологичните препарати на всички 86 пациенти, беше преценена тяхната техническа валидност и годност. Всички данни за от медицинската документация за следоперативното състояние, за контролните прегледи, за преживяемостта, за допълнителната адювантна терапия и т.н бяха щ а т е л н о анализирани.

### **3.3. Имунохистохимична експресия на Her2**

Имунохистохимичният анализ за Her2 статуса на стомашния рак е направена със помощ на формалин фиксирани, парафински блокчета на тъкани от стомашен рак, със използване на флуоресцентна *in situ* хибридизация pharmDxt (Dako Denmark). Имунохистохимичното изследване е направено чрез използване на HercepTest (Dako).

### **3.4. Имунохистохимично изследване за p53**

Антитялото се използва за означаване на парафински тъкани срезове фиксирани във формалин или methacarn. Monoclonal Mouse Anti-Human p53 protein, код No. M7001, се използва в размер на разреждане 1:25-1:50, като се прилага на фиксирани с формалин, парафински срезове на рак на гърдата и клетъчна линия на епидермоден карцином и използване на епитоп за термоиндуцирано извличане за 20 минути във DakoCytomation Retrieval Solution. Визуализация: DAKO KSAB+/HRP кит. Автоматизация с автоматизирани платформи Dako Cytomation Autostaining.

### **3.5 Имунохистохимично изследване за Ki 67**

Антитялото се използва за означаване на парафински тъкани срезове фиксирани във формалин. Антитялото се използва за означаване на ацетон-фиксирани срезове. Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigm, Code M7240 се използва в размер на разреждане 1:75-1:150 и се прилага върху формалин фиксирани парафински срезове на чревна лигавица от човек и необходим на 20

минути термоиндуцирано извличане в Target Retrieval Solutions, и 20 минутна инкубация при стайна температура със примарното антитяло. Отрицателен контрол е Dako Mouse IgG (Code X0931), разреден със същата IgG концентрация от мишка като примарното антитяло. Система за визуализация: Dako REAL EnVision систем за детекция, peroxidasa/DAAB Rabbit/Mouse (Code K 5007).

## 4. ИЗПОЛЗВАНИ СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

### А. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум .
2. Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)
3. Графични изображения.

### Б. Методи за проверка на хипотези

1. Непараметрични методи
  - 1.1. Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – търсене на връзка между две качествени променливи.

### В. Други методи

1. Анализ на преживяемост Метод на Kaplan-Meier.
2. Log Rank тест.

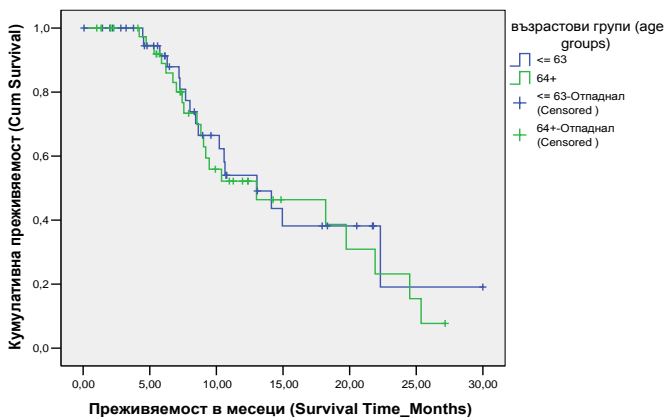
Използваното от нас критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка  $\alpha$ .

За обработка на данните от проучването, свързано с дисертационната работа, беше използвана версията на SPSS – SPSS for Windows 13.0





Функции на преживяемост (Survival Functions)



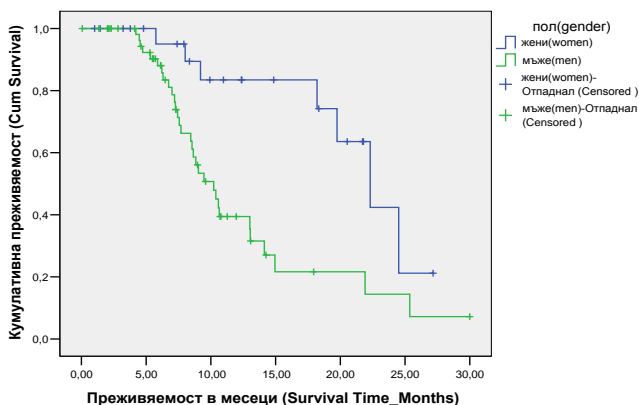
Графика бр.5 Възраст и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

По отношение на пола, от всички оперирани болни,60 са мъже и 26 са жени. Преживяемоста в месеци е около 16 месеци, докато при жените тя е около 24 месеци. При някои проучвания показва се повишена преживяемост при жените отколкото при мъжете. Въпреки че има различия във данните,статистическата обработка показва че пола няма значение за прогнозата и преживяването при болни от стомашен рак ( $p=0.234$ ).

	Пол	мъже(men)		жени(women)	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	мъже(men)			9,215	<b>0,002</b>
	жени(women)	9,215	0,002		

Таблица бр.11 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост от пол

### Функции на преживяемост (Survival Functions)



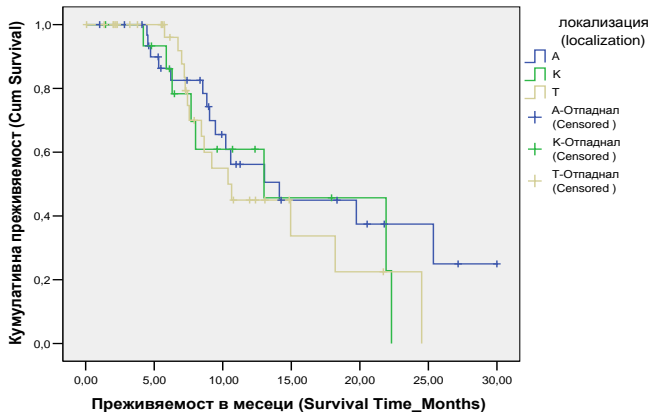
Графика бр.6 Пол и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

По отношение на локализацията на тумора, най големия брой от изследваните случаи са тумори които са локализирани в антропилоричната част на стомаха при 33 болни, в кардията при 16 и в тялото на стомаха при 36 болни. Статистическата обработка на данните показва че локализацията на тумора няма значение за прогнозата и преживяемостта при болни оперирани от стомашен рак ( $p=0.940$ ). При някои проучвания, по отношение на преживяването, локализацията на злокачествения процес е от съществено значение, като тези локализирани в предел на кардията са с по лоша прогноза за разлика от тези които са локализирани в антропилоричната част на стомаха.

	локализация	А		К		Т	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
<b>Log Rank (Mntel-Cox)</b>	А			,389	,533	,958	,328
	К	,389	,533			,006	,940
	Т	,958	,328	,006	,940		

Таблица бр.12 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост от локализация

### Функции на преживяемост (Survival Functions)



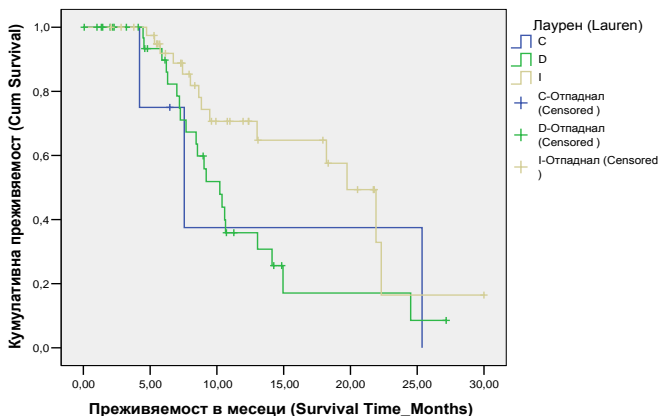
Графика бр.7 Локализация и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

От изследваните случаи по отношение на хистологичен тип по Lauren класификацията, 42 случая са със интестинален тип на стомашен рак, 40 са със дифузен тип, и 4 се представят от смесения тип. Статистическата обработка на данните показва че съществува значима статистическа зависимост по отношение на преживяване и хистологичен тип по Lauren класификация ( $p=0.021$ ). По дълго преживяване се наблюдава при болни със интестинален тип на стомашен рак, докато най ниска преживяемост се наблюдава при смесения и дифузният тип. Според това, хистологичният тип по Lauren класификация е важен прогностичен фактор по отношение на преживяването.

	Лаурен	C		D		I	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	C			,001	,974	,515	,473
	D	,001	,974			5,359	,021
	I	,515	,473	5,359	,021		

Таблица бр.13 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост от Лаурен

### Функции на преживяемост (Survival Functions)



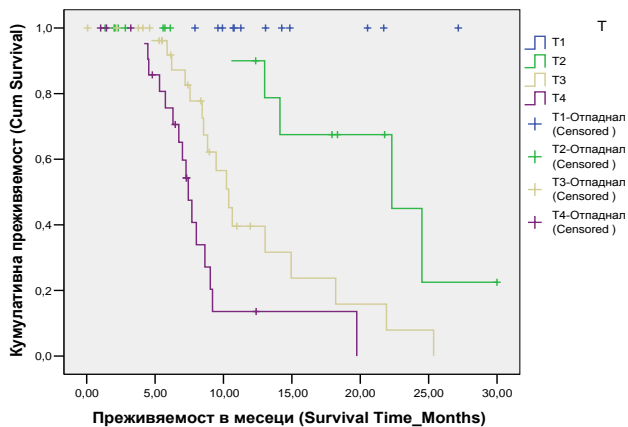
Графика бр.8 Лаурен и 3-годишно преживяване(Карпан-Меер)

Най големия брой от изследваните случаи по отношение на pT-стадия е във pT3- стадий при 32 случая, pT4-24, pT2-18, pT1-12. Статистическата обработка на данните показва че съществува значима статистическа зависимост между pT-стадия и преживяването ( $p=0.007$ ) за pT3, и ( $p=0.000$ ) за pT4, като T-стадия се явява като много важен прогностичен фактор по отношение на преживяването.

	T	T1		T2		T3		T4	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	T1			3,155	,076	13,598	,000	20,951	,000
	T2	3,155	,076			7,250	,007	16,339	,000
	T3	13,598	,000	7,250	,007			6,247	,012
	T4	20,951	,000	16,339	,000	6,247	,012		

Таблица бр.14 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост pT

### Функции на преживяемост (Survival Functions)



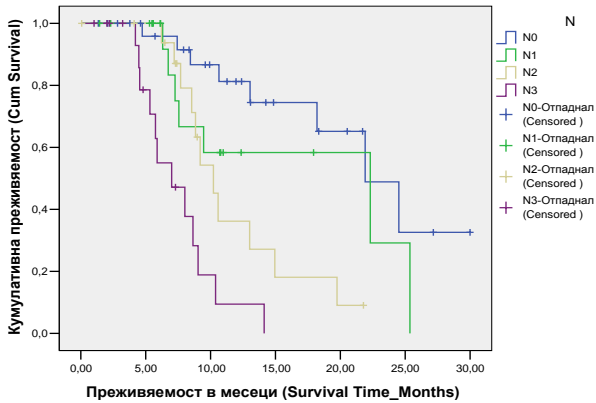
Графика бр.9 T и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

В зависимост от въвличането на лимфните възли в злокачествения процес при анализирането на препаратите получават се следните резултати: във рN0-стадий са 29 случая, рN1-стадий са 21 случай, рN2-стадий са 18, и рN3-стадий 18 случая. При обработване на данните забелязва се значима статистическа зависимост между рN-стадий и време на преживяване, като във всеки следващ N-стадий, преживяването намалява, съответно  $p=0.002$  за N2 и  $p=0.000$  за N3. Съответно на това, N-стадия се показва като много важен прогностичен фактор по отношение на преживяването при болни със стомашен рак.

	N	N0		N1		N2		N3	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	N0			1,763	,184	10,046	,002	25,563	,000
	N1	1,763	,184			1,721	,190	9,678	,002
	N2	10,046	,002	1,721	,190			6,854	,009
	N3	25,563	,000	9,678	,002	6,854	,009		

Таблица бр.15 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост рN

### Функции на преживяемост (Survival Functions)

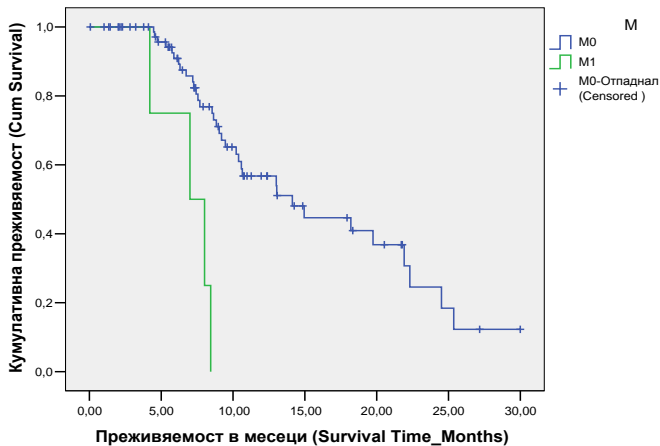


Графика бр.10 N и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

Съществуването на далечни метастази значително влошава прогнозата и самия изход от лечението.В нашия случай във рM0-стадий са 81 болен и във рM1-стадий 5 болни.Намерена е значима статистическа зависимост между рM-стадий и време на преживяване ( $p=0.000$ ).В заключение на това рM-стадия е важен негативен прогностичен фактор по отношение на времето на преживяване.

	M	M0		M1	
		Chi-Square	Sig.	Chi-Square	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	M0			12,840	,000
	M1	12,840	,000		

Таблица бр.16 Преживяемост при болни от стомашен рак в зависимост рM



Графика бр.11 М и 3-годишно преживяване(Kaplan-Meier)

По отношение на хистологична степен на диференциация на туморните клетки,най големия брой на анализираните препарати се намират във във G2-хистологичен градус при 41 болен,G3-при 40,G4-при 2 и G1- при 3 пациенти.Статистическата обработка на данните показва значима статистическа зависимост между хистологична степен на диференциация и време на преживяване( $p=0.021$ ).

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	3	3,5	3,5	3,5
	2	41	47,7	47,7	51,2
	3	40	46,5	46,5	97,7
	4	2	2,3	2,3	100,0
	<b>Total</b>	86	100,0	100,0	

Таблица бр.17 Разпределение на болни от стомашен рак в зависимост хистологичен градус

По отношение на pTNM-стадия на заболяването, най големия брой на пациентите се намират във III-стадий-44 пациенти, IV-7, II-16 и I-19 пациенти. Най ниска преживяемост имат болните във III и IV стадий ( $p=0.001$ ). С нарастването на стадия, преживяемостта прогресивно намалява, и pTNM-стадия на болеста е важен прогностичен фактор по отношение на преживяването.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	IA	10	11,6	11,6	11,6
	IB	9	10,5	10,5	22,1
	II	16	18,6	18,6	40,7
	IIIA	14	16,3	16,3	57,0
	IIIB	16	18,6	18,6	75,6
	IIIC	14	16,3	16,3	91,9
	IV	7	8,1	8,1	100,0
	Total	86	100,0	100,0	

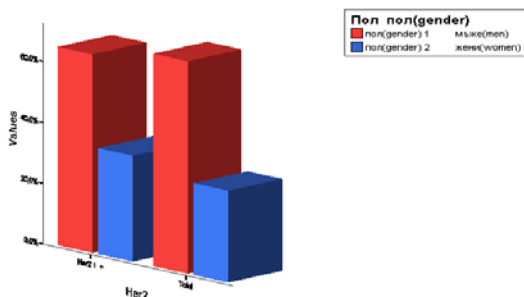
Таблица бр.18 Разпределение на болни от стомашен рак в зависимост хистологичен стадий

## 5.2. Имунохистохимична експресия на Her 2 при болни от стомашен рак

Във нашето изследване са включени 86 пациенти оперирани от стомашен рак. Имунохистохимична експресия на Her2 е намерена при 23 пациенти (26.7) от вкупния брой оперирани.

По отношение на пол, най голяма Her2 експресия е намерена при 15 пациенти от мъжки пол (65.2%), и 8 пациенти от женския пол (34.8%).





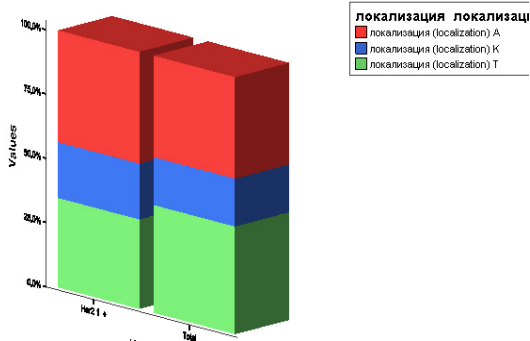
Графика бр.6 Разпределение на болните по пол и Her2- свръекспресия

Средната възраст на пациентите със Her2 положителна експресия е 60 години и тенденция към по младата възраст.

Report						
Възраст възраст(age)						
Her2	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
<b>0 -</b>	63,49	63	9,275	63,00	42	81
<b>1 +</b>	60,00	23	11,674	63,00	34	77
<b>Total</b>	62,56	86	10,022	63,00	34	81

Таблица бр.10 Разпределение на болните по възраст и Her2 – свръекспресия

Положителна хистохимична експресия на Her2 е намерена най вече при туморите разположени във антропилоричната част на стомаха при 10 (43.5) пациенти, във тялото на стомаха при 8 (34.8%) пациенти, докато във кардията при 5 (21.7%) пациенти.



Графика бр.7 Разпределение по локализация на тумора и Her2- свръекспресия

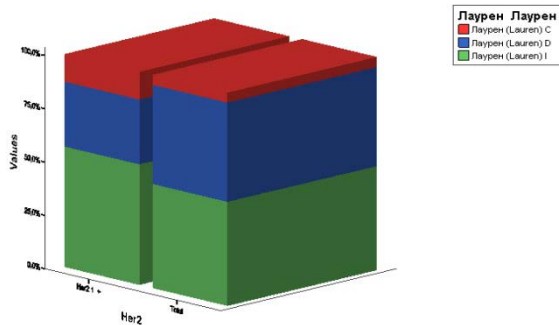
Не е намерена значима статистическа зависимост между локализация и положителна имунохистохимична експресия на Her2 във популацията ( $p=0.694$ ).

По отношение на хистологичният тип по Laugen-класификацията, положителна имунохистохимична експресия на Her2 е намерена при туморите от Интестинален тип при 13 (56.5%) пациенти, дифузният тип при 7(30.4%) пациенти, и смесеният тип при 3(13.0%) пациенти.

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square</b>	6,879(a)	2	,032	,030
<b>Likelihood Ratio</b>	6,311	2	,043	,039
<b>Fisher's Exact Test</b>	6,256			,033
<b>N of Valid Cases</b>	86			

Таблица бр.11 Разпределение по хистологичен тип по Laugen-класификация и Her2 – свръекспресия

Анализата на препаратите показва значима статистическа зависимост между Her2 и Lauren-класификацията ( $p=0.033$ ).



Графика бр.8 Разпределение по хистологичен тип по Lauren-класификация и Her2 – свръхекспресия

Анализата на препаратите показва че най голяма имунохистохимична експресия на Her2 е намерена при папиларният Хистологичен тип при 12(52.2%), муцинозният при 6(26.1%), тубуларният при 4(17.4%), SigR.cell 1(4.3%).

Не е намерена статистическа значима зависимост между Her2 и хистологичният тип в популацията ( $p=0.603$ )

По отношение на степента на диференциация на туморните клетки, най голяма имунохистохимична експресия на Her2 е намерена при G2 Хистологичен градус при 16 (69.6%), G3 при 6 (26.1%), G4 при 1 (4.3%), G1 при 0 (0%).

		Her2		Total	
		0 -	1 +		
хистологичен_градус G (histological grading G)	1	Count	3	0	3
		% within Her2	4,8%	,0%	3,5%
	2	Count	25	16	41
		% within Her2	39,7%	69,6%	47,7%
	3	Count	34	6	40
		% within Her2	54,0%	26,1%	46,5%
	4	Count	1	1	2
		% within Her2	1,6%	4,3%	2,3%
Total	Count	63	23	86	
	% within Her2	100,0%	100,0%	100,0%	

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	7,619(a)	3	,055	,056
Likelihood Ratio	8,444	3	,038	,047
Fisher's Exact Test	7,422			,039
N of Valid Cases	86			

Таблица бр.12. Разпределение по хистологичен градус и Her2 – свръекспресия

Намерена е значима статистическа корелация между Her2 и Хистологичен градус (P=0.039).

По отношение на pT, статистическата обработка на данните, показва че не е намерена статистическа зависимост между pT и Her2 в популацията (P=0.241).

По отношение на pN, статистическата обработка на данните, показва че не е намерена значима статистическа зависимост между pN и Her2 в популацията (P=0.287).

Статистическата обработка на данните, показва че не е намерена значима статистическа зависимост между pM и Her2 в популацията (P=1.000)

По отношение на pTNM стадий, най голям брой Her2 положителни бе намерен във втория и третия стадий. Разпределението е както следва:

		Her2						Total		
		0 -			1 +			Count	Col %	Table %
		Count	Col %	Table %	Count	Col %	Table %			
pTNM_стадий (pTNM_staging)	IA	9	14,3%	10,5%	1	4,3%	1,2%	10	11,6%	11,6%
	IB	8	12,7%	9,3%	1	4,3%	1,2%	9	10,5%	10,5%
	II	10	15,9%	11,6%	6	26,1%	7,0%	16	18,6%	18,6%
	IIIA	8	12,7%	9,3%	6	26,1%	7,0%	14	16,3%	16,3%
	IIIB	12	19,0%	14,0%	4	17,4%	4,7%	16	18,6%	18,6%
	IIIC	10	15,9%	11,6%	4	17,4%	4,7%	14	16,3%	16,3%
	IV	6	9,5%	7,0%	1	4,3%	1,2%	7	8,1%	8,1%
<b>Total</b>		63	100,0%	73,3%	23	100,0%	26,7%	86	100,0%	100,0%

Таблица бр.16 Разпределение по pTNM стадий и Her2 – свръхекспресия

Статистическата обработка на данните, показва че не е намерена значима статистическа зависимост между pTNM стадий и Her2 в популацията (p=0.498).

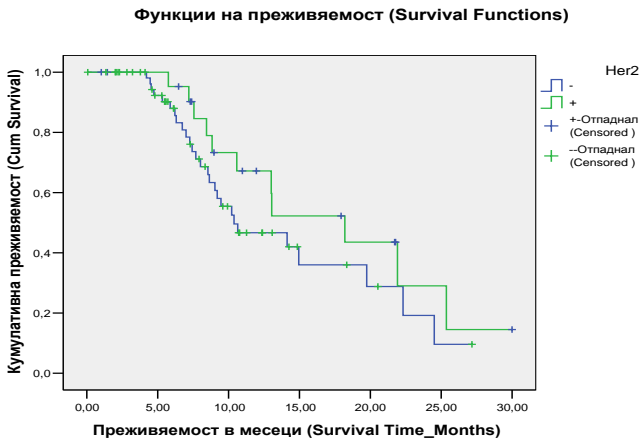
При 14(60.9%) случая, при положителна имунохистохимична експресия на Her2 е намерена лимфна инфилтрация, докато при 9(39.1%) случая не е намерена лимфна инфилтрация.

Не е намерена значима статистическа зависимост между Her2 и лимфна инфилтрация в популацията ( $p=0.758$ ).

Васкуларна инфилтрация е намерена при  $V1=10(43.5\%)$  от случаите със Her2 положителност, докато при  $V0=13(56.5\%)$  нямаше съдова инфилтрация.

Не е намерена статистическа значима корелация между Her2 и васкуларна инфилтрация в популацията ( $p=0.630$ ).

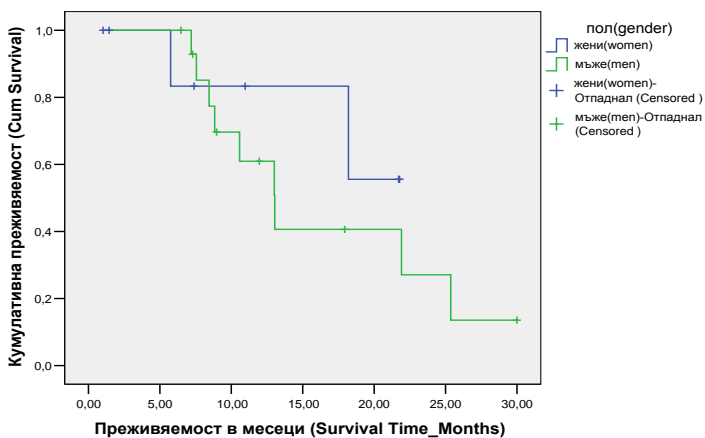
Функция на преживяемост при Her2 положителни, не показва значима статистическа зависимост между Her2 положителна експресия и 3-годишно преживяване в популацията ( $p=0.225$ ).



Графика бр.13. Her2 експресия и 3-годишно преживяване

Статистическия анализ на 3-годишното преживяване по отношение на Her2 положителна имунохистохимична експресия и пол не показва статистическа значима зависимост ( $p=0.519$ ).

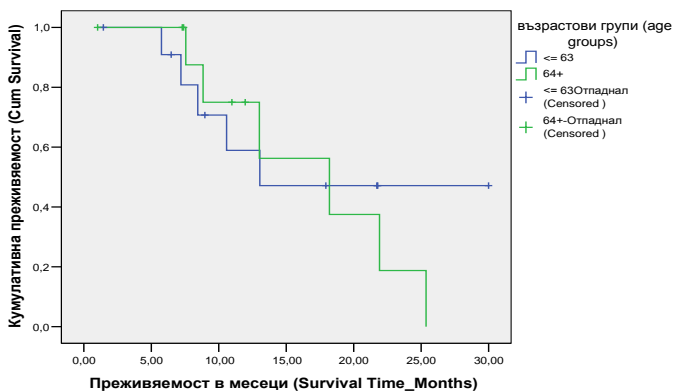
### Функции на преживяемост (Survival Functions)



Графика бр.14. 3-годишно преживяване по отношение на пол.

Анализирането на 3-годишно преживяване по отношение на възраст и Her2 положителна имунохистохимична експресия и възраст, не показва статистически значима зависимост ( $p=0.740$ ).

### Функции на преживяемост (Survival Functions)



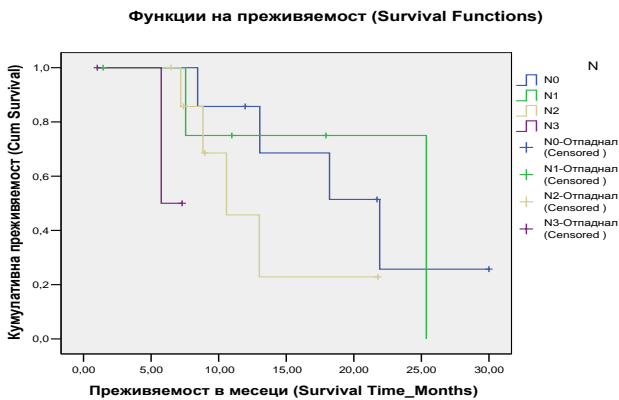
Графика бр.15. 3-годишно преживяване по отношение на възрастта.

Статистическият анализ по отношение на pT и Her2 положителна имунохистохимична експресия не показва статистическа значима зависимост ( $p=0.132$ ).



Графика бр.16. 3-годишно преживяване по отношение на pT.

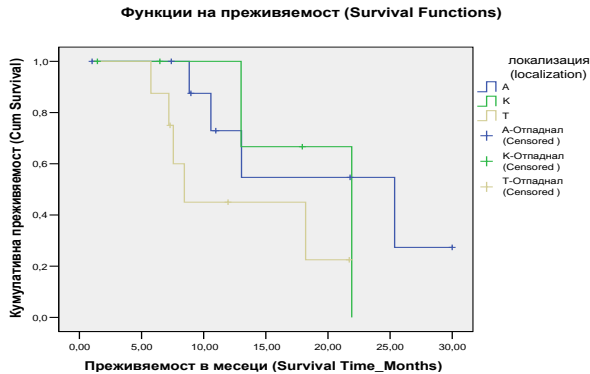
Статистическият анализ по отношение на pN и Her2 положителна имунохистохимична експресия не показва статистическа значима зависимост ( $p=0.193$ ).



Графика бр.17. 3-годишно преживяване по отношение на pN

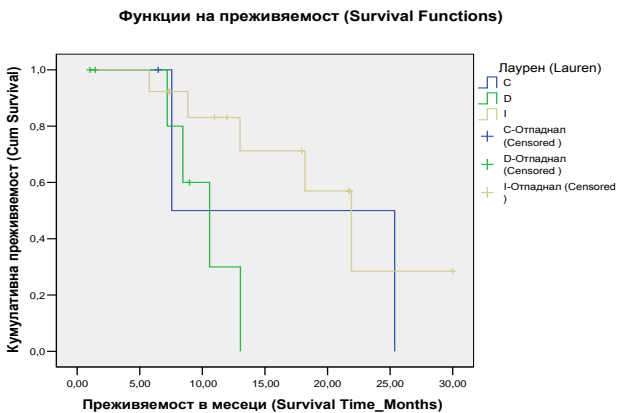


Анализирането на 3-годишно преживяване между локализация на тумора и Her2 положителна имунохистохимична експресия, не показва статистически значима зависимост ( $p=0.242$ ).



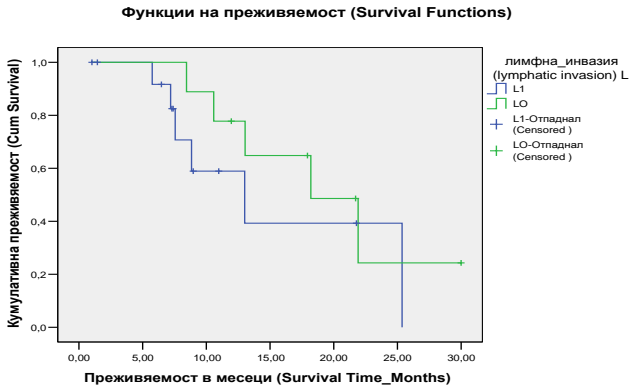
Графика бр.18. 3-годишно преживяване по отношение на локализация на тумора.

При анализиране на 3-годишно преживяване между Хистологичен тип по Laugen и Her2 положителна имунохистохимична експресия намерена е значима статистическа зависимост ( $p=0.033$ ). Her2 положителни тумори са най изразени при Интестиналният тип тумори.



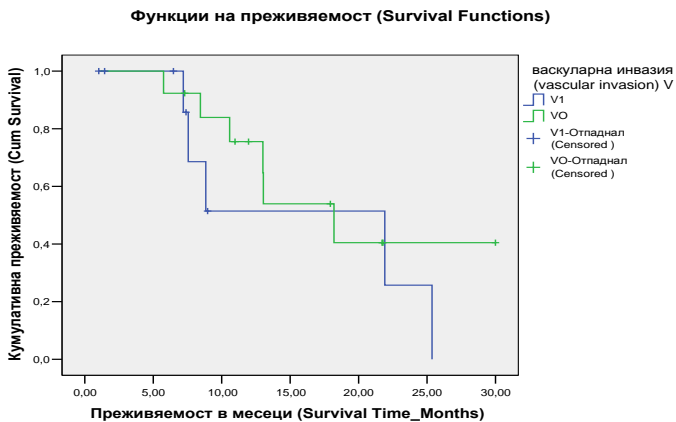
Графика бр.19. 3-годишно преживяване по отношение на тип по Laugen.

По отношение на 3-годишното преживяване, между лимфната инфилтрация и положителна Her2 експресия, не е намерена значима статистическа зависимост ( $p=0.331$ ).



Графика бр.20. 3-годишно преживяване по отношение на лимфна инфилтрация

По отношение на 3-годишно преживяване между васкуларна инвазия и Her2 положителна имунохистохимична експресия, не е намерена значима статистическа зависимост ( $p=0.409$ ).



Графика бр, 21. 3-годишно преживяване по отношение на васкуларна инвазия

### 5.3. Имунохистохимична експресия на p53-протеин при стомашен рак

Отчитането на имунохистохимичната експресия е направено със помощ на семиквантитативната метода на процентуалното оцветяване на хистохимичните имунореактивни клетки, като от получените резултати от експресията оформиха се пет групи, базирана на Remmele Score.

Положителна имунохистохимична експресия на p53-протеин се намери при 40(46.5%) от анализиранияте препарати. Най-голяма експресия на p53-протеин се намери при пациенти от мъжки пол-25(62.5%) от пациентите, докато при 15(37.5%) бяха от женски пол.

			p53		Total
			0 -	1 +	
Пол пол(gender)	1 мъже(men)	Count	35	25	60
		% within p53	76,1%	62,5%	69,8%
	2 жени(women)	Count	11	15	26
		% within p53	23,9%	37,5%	30,2%
Total		Count	46	40	86
		% within p53	100,0%	100,0%	100,0%

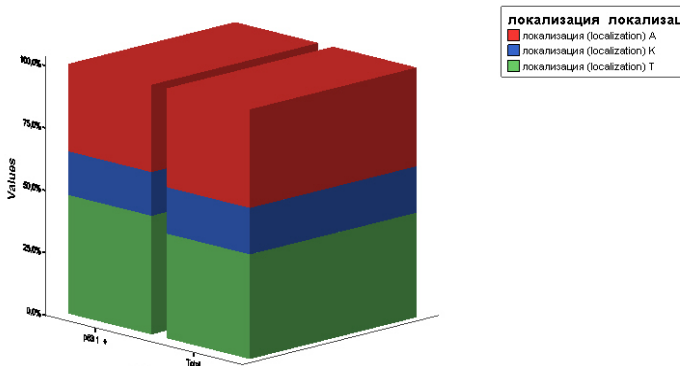
Таблица бр.17 Разпределение на болните по пол и p53 - свръхекспресия

Средната възраст на положителните на имунохистохимична експресия на p53-протеин пациенти е 61.9 годишна възраст.

Mean	
p53	Възраст възраст(age)
0 -	63,13
1 +	61,90

Таблица бр.18 Разпределение на болните по възраст и p53 - свръхекспресия

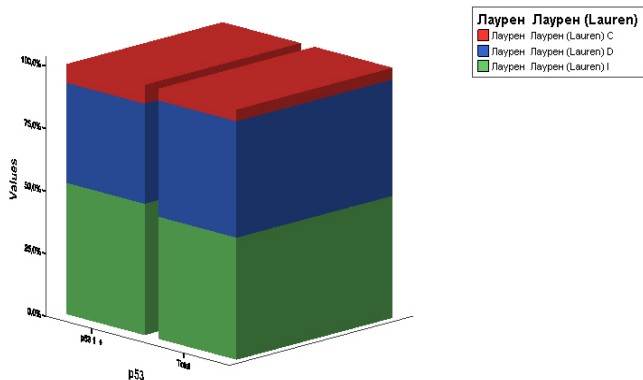
По отношение на локализацията на тумора, най голяма имунохистохимична експресия на p53-протеин, се намери при туморите локализирани във тялото на стомаха-при 19 случаи (47.5%), във антропилоричната част на стомаха при 14 (35%), и 7 (17.5%) във кардията.



Графика бр.22 Разпределение на болните по локализация на тумора и p53 – свръхекспресия

Не е намерена значима статистическа зависимост между положителна имунохистохимична експресия на p53-протеин и локализация на тумора във популацията ( $p=0.610$ ).

По отношение на Laugen-класификацията, p53-имунохистохимична експресия е намерена най вече при туморите от Интестинален тип-21 (52.5%), при дифузният тип при 16 (40.0%), докато при смесения тип при 3 (7.5%) от изпитаните материали.



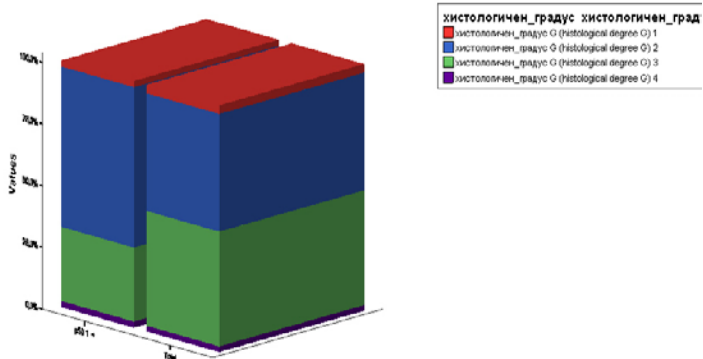
Графика бр.23 Разпределение на болните по Laugen-класификация и p53 – свръхекспресия

Не е намерена значима статистическа зависимост между Laugen и p53 експресия във популацията ( $p=0.349$ ).

Доминантен Хистологичен тип във изследваните материали е папиларният тип на тумора, при 18(45%), следван от муцинозният тип при 13(32.5%), тубуларният при 6(15%),и SigR cell при 3(7.5%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между Хистологичен тип и p53 експресията във популацията ( $p=0.193$ ).

По отношение на степента на зрялост на туморните клетки, най голям процент на p53-положителност е намерена при G2=26(65%), G3=12(30%), докато при G1=1(2.5%) и G4=1(2.5%).



Графика бр.25 Разпределение на болните по степен на хистологичен градус и p53 – свръхекспресия

		p53		Total	
		0 -	1 +		
хистологичен_градуc G (histological grading G)	1	Count	2	1	3
		% within p53	4,3%	2,5%	3,5%
	2	Count	15	26	41
		% within p53	32,6%	65,0%	47,7%
	3	Count	28	12	40
		% within p53	60,9%	30,0%	46,5%
	4	Count	1	1	2
		% within p53	2,2%	2,5%	2,3%
<b>Total</b>		Count	46	40	86
		% within p53	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица бр.19 Разпределение на болните по хистологичен\_градуc и p53 - свръхекспресия  
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
<b>Pearson Chi-Square</b>	9,311(a)	3	,025	,011
<b>Likelihood Ratio</b>	9,491	3	,023	,024
<b>Fisher's Exact Test</b>	9,598			,008
<b>N of Valid Cases</b>	86			

Намерена е значима статистическа зависимост между Хистологичен градус (G) и p53 положителна имунохистохимична експресия ( $p=0.008$ ).

Най голям процент на реактивност на имунохистохимична експресия на p53-протеин в зависимост от pT, е намерена при туморите във T3 и T4, съответно във T1=3(7.5%), T2=9(22.5%), T3=17(42.5%), и T4=11(27.5%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между p53 експресия и pT в популацията ( $p=0.422$ ).

По отношение на pN, намерени са следните резултати: pN0=12(30.0%), pN1=10(25.0%), pN2=10(25.0%), pN3=8(20.0%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между p53 експресия и pN в популацията ( $p=0,814$ ).

Във изследваните случаи със pM, положителна имунохистохимична експресия на p53 е намерена при 39(97.5%) със M0, и само един случай (2.5%) със M1.

Не е намерена значима статистическа зависимост между pM и p53 в популацията ( $p=0.366$ ).

Анализата на препаратите по отношение на pTNM стадийа, показва следните резултати:

			p53		Total
			0 -	1 +	
pTNM_стадий (pTNM_staging)	IA	Count	7	3	10
		% within p53	15,2%	7,5%	11,6%
	IB	Count	5	4	9
		% within p53	10,9%	10,0%	10,5%
	II	Count	9	7	16
		% within p53	19,6%	17,5%	18,6%
	IIIA	Count	6	8	14
		% within p53	13,0%	20,0%	16,3%
	IIIB	Count	8	8	16
		% within p53	17,4%	20,0%	18,6%
	IIIC	Count	6	8	14
		% within p53	13,0%	20,0%	16,3%
	IV	Count	5	2	7
		% within p53	10,9%	5,0%	8,1%
Total	Count	46	40	86	
	% within p53	100,0%	100,0%	100,0%	

Таблица бр.23 Разпределение на болните по отношение на pTNM стадия и p53 - свръхекспресия

Има различия във данните, но не е намерена значима статистическа зависимост между pTNM стадий и p53 ( $p=0,780$ ).

Положителна p53 имунохистохимична експресия и лимфна инфилтрация е намерена във следните случаи: L0=14 (35.0%), L1=25(62.5%), L2=1(2.5%).

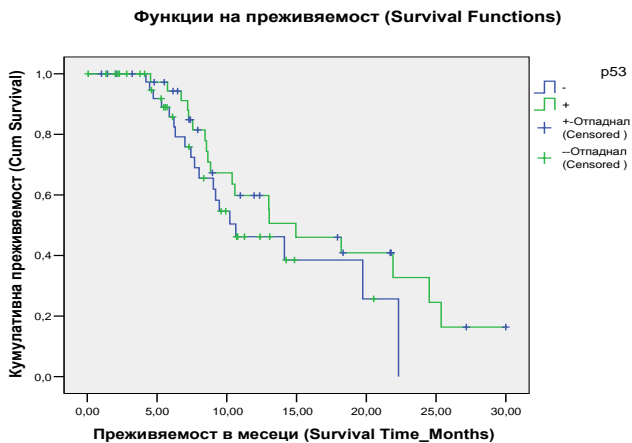
Не е намерена е значима статистическа зависимост между лимфна инфилтрация и p53 ( $p=0.627$ ).

По отношение на васкуларна инфилтрация намерени са следните резултати: V0=24(60.0%), V1=16(40.0%).



Не е намерена значима статистическа зависимост между васкуларна инфилтрация и p53 ( $p=0.486$ ).

Функция на преживяемост при p53 положителна експресия, не показва значима статистическа зависимост между Her2 експресия и 3-годишно преживяване в популацията ( $p=0.180$ ).



Графика бр.28. p53 експресия и 3-годишно преживяване

#### 5.4. Имунохистохимична експресия на Ki 67 при болни от стомашен рак

Във изследването са включени анализирани препарати за 86 пациенти. Положителна имунохистохимична експресия за Ki 67 е намерена при 61(70.9%) случай. Анализиранието на имунохистохимичната експресия е направено със помощ на семиквантитативния метод, със процентуално одредяване на имунореактивните клетки и ядра, като е използвана скала на Remmel-scoring системата.

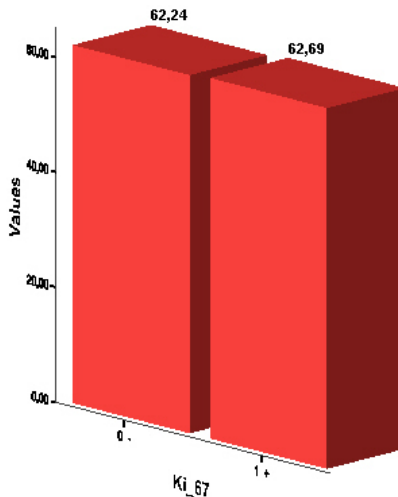
От 61 пациент, 40 (65.6%) са мъже, докато 21 (34.4%) са жени.

			Ki_67		Total
			0 -	1 +	
Пол пол(gender)	1 мъже(men)	Count	20	40	60
		% within Ki_67	80,0%	65,6%	69,8%
	2 жени(women)	Count	5	21	26
		% within Ki_67	20,0%	34,4%	30,2%
Total		Count	25	61	86
		% within Ki_67	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица бр.24 Разпределение на болните по пол и Ki67 - свръхекспресия

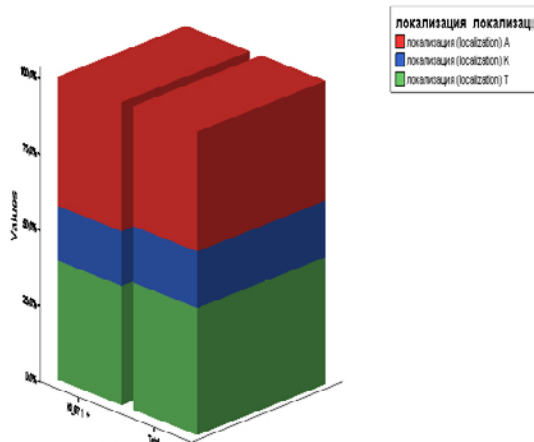
Не е намерена значима статистическа зависимост, между Ki 67 и пол (p=0.209).

По отношение на възрастта, средната възраст на положителни на имунохистохимична експресия на Ki 67 е 62,6.



Графика бр.29 Разпределение на болните по възраст и Ki67 - свръхекспресия

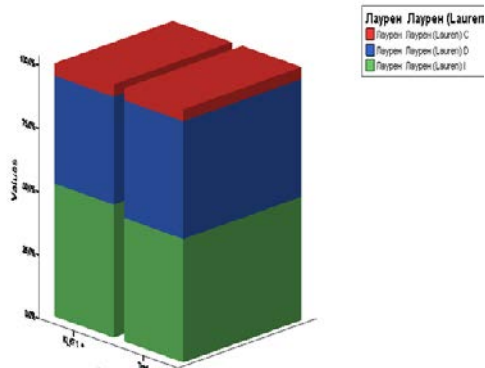
Положителна експресия към Ki 67, се намери най много при туморите локализиращи във антропилоричната част на стомаха при 26(42.6%), във тялото при 24(39.3%), докато във кардията при 11(18%) от пациентите.



Графика бр.30 Разпределение на болните по локализация на тумора и Ki67 – свръхекспресия

Не е намерена значима статистическа зависимост между положителна експресия на Ki 67 и локализация в популацията (p=0.707).

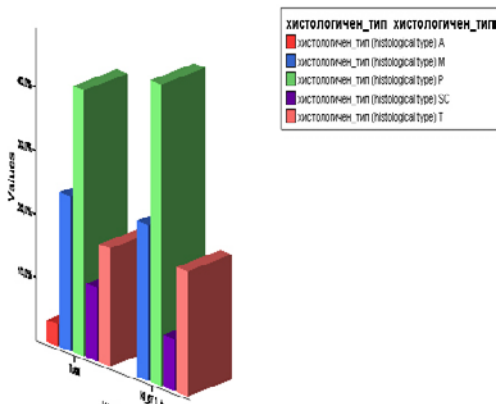
Най голям процент на имунохистохимична положителност за Ki 67 по Lauren показваха туморите от интестинален тип при 32 (52.5%), дифузият тип при 26 (42.6%), докато смесеният тип при 3 (4.9%).



Графика бр.31 Разпределение на болните по Lauren класификация на тумора и Ki67 - свръхекспресия

Не е намерена значима статистическа зависимост между Ki 67 положителност и тип по Lauren във популацията ( $p=0.575$ )

Доминантен Хистологичен тип на положителна имунохистохимична експресия на Ki67 е папиларният тип при 29(47.5%) от случаите, муцинозният тип при 15(24.6%), тубуларният тип при 12(19.7%), SigR Cell при 5(8.2%).



Графика бр.32 Разпределение на болните по хистологичен тип на тумора и Ki67 – свръхекспресия

		Ki_67		Total	
		0 -	1 +		
хистологичен_тип (histological type)	A	Count	3	0	3
		% within Ki_67	12,0%	,0%	3,5%
	M	Count	6	15	21
		% within Ki_67	24,0%	24,6%	24,4%
	P	Count	7	29	36
		% within Ki_67	28,0%	47,5%	41,9%
	SC	Count	5	5	10
		% within Ki_67	20,0%	8,2%	11,6%
	T	Count	4	12	16
		% within Ki_67	16,0%	19,7%	18,6%
Total	Count	25	61	86	
	% within Ki_67	100,0%	100,0%	100,0%	
Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	
Pearson Chi-Square	11,193(a)	4	,024	,022	
Likelihood Ratio	11,225	4	,024	,033	
Fisher's Exact Test	9,823			,033	
N of Valid Cases	86				

Таблица бр.25 Разпределение на болните по хистологичен тип на тумора и Ki67 – свръхекспресия

Намерена е значима статистическа зависимост между положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 и Хистологичен тип в популацията ( $p=0.033$ )

По отношение на степента на диференциация на клетките, най голяма хистохимична експресия е намерена във G2 Хистологичен градус при 34(55.7%), следван от G3 Хистологичен градус при 24(39.3%), G1 при 3(3.3%),

и G1 (1.6%) от случаите. Съществуват известни разлики във данните, но не е намерена значима статистическа зависимост между Хистологичен градус и положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 в популацията ( $p=0.082$ ).

По отношение на pT, във pT1-8(13.1%), pT2-12(19.7%), pT3-24(39.3%), pT4-17(27.9%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 и pT във популацията ( $p=0,902$ ).

По отношение на pN, разпределението е както следва: pN0=19(31.1%), pN1=15(24.6%), pN2=15(24.6%), pN3=13(19.7%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 и pN във популацията ( $p=0.607$ ).

По отношение на pM, положителна експресия е намерена при 60 (98.4%) от случаите със M0, и един случай със M1(1.6%).

			Ki_67		Total
			0 -	1 +	
M	0 M0	Count	21	60	81
		% within Ki_67	84,0%	98,4%	94,2%
	1 M1	Count	4	1	5
		% within Ki_67	16,0%	1,6%	5,8%
Total		Count	25	61	86
		% within Ki_67	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица бр.28 Разпределение на болните по pM и Ki 67 - свърхекспресия

Chi-Square Tests						
	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
<b>Pearson Chi-Square</b>	6,678(b)	1	,010	,024	,024	
<b>Continuity Correction(a)</b>	4,313	1	,038			
<b>Likelihood Ratio</b>	5,964	1	,015	,024	,024	
<b>Fisher's Exact Test</b>				,024	,024	
<b>Linear-by-Linear Association</b>	6,601(c)	1	,010	,024	,024	,022
<b>N of Valid Cases</b>	86					

Намерена е значима статистическа зависимост между рМ и положителна експресия на Ki 67 във популацията (p=0.024)

Най големия брой на положителни по имунохистохимична експресия на Ki 67 пациенти е във втория и третия стадий от болестта, съответно: IA=7(11.5%), IB=5(8.2%), II=10(16.4%), IIIA=12(19.7%), IIIB=13(21.3%), IIIC=11(18%), IV=3(4.9%).

		Ki_67		Total	
		0 -	1 +		
pTNM_стадий (pTNM_staging)	IA	Count	3	7	10
		% within Ki_67	12,0%	11,5%	11,6%
	IB	Count	4	5	9
		% within Ki_67	16,0%	8,2%	10,5%
	II	Count	6	10	16
		% within Ki_67	24,0%	16,4%	18,6%
	IIIA	Count	2	12	14
		% within Ki_67	8,0%	19,7%	16,3%
	IIIB	Count	3	13	16
		% within Ki_67	12,0%	21,3%	18,6%
	IIIC	Count	3	11	14
		% within Ki_67	12,0%	18,0%	16,3%
	IV	Count	4	3	7
		% within Ki_67	16,0%	4,9%	8,1%
	Total	Count	25	61	86
		% within Ki_67	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица бр.29 Разпределение на болните по pTNM стадий и Ki 67 - свръхекспресия

Не е намерена значима статистическа зависимост между pTNM стадий и положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 в популацията ( $p=0.339$ ).

По отношение на лимфната инфилтрация, във L0=23(37.7%), L1=35(57,4%), L2=3(4.9%).

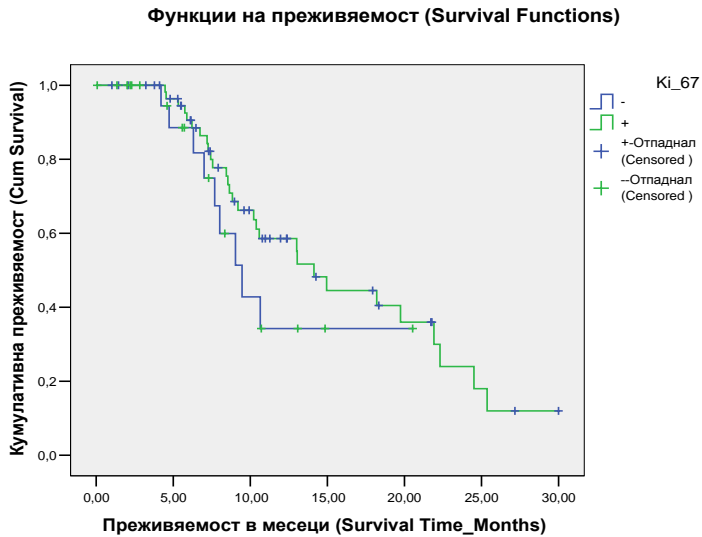
Не е намерена значима статистическа зависимост между лимфна инфилтрация и положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 в популацията ( $p=0.693$ ).



По отношение на васкуларната инфилтрация, най големия брой на пациентите е във V0=38(62.3), V1=21(34.4%) и V2=(3.3%).

Не е намерена значима статистическа зависимост между васкуларна инфилтрация и положителна имунохистохимична експресия на Кi 6 (p=0.903).

Функция на преживяемост при Кi 67 положителна експресия, не показва значима статистическа зависимост между Кi 67 положителна експресия и 3-годишно преживяване (p=0.255)



Графика бр.36. Кi 67 експресия и 3-годишно преживяване

## 6. ОБСЪЖДАНЕ

В проучването са включени 86 пациенти оперирани по повод стомашен рак в период от 2011-2014 год. 44 пациенти са под 63 годишна възраст, докато 42 са на възраст над 64 години, като най-младият опериран пациент е на 34 години, докато най-възрастния е на 83 годишна възраст. При статистическа обработка на данните не е намерена корелация между възрастта и преживяемостта ( $p=0.0689$ ), съответно, в нашия случай възрастта не се явява като прогностичен фактор при стомашния рак. В проучването направено от Yamamiga и сътр. освен мощните прогностични фактори каквито са дълбочината на туморната инфилтрация, въвличането на лимфните възли в злокачествения процес, чернодробните или перитонеалните метастази, като прогностичен фактор върху преживяемостта се явява и възрастта на пациента. Можеби този резултат произлиза поради различните групи на популации на болни в проучването а не заради използването на различни статистически методологии на анализ. И в проучване от други автори, възрастта по време на диагностициране на болеста се явява като независен прогностичен фактор, като техните резултати от уни - и мултивариабилни анализи дават данни за по добро преживяване при по-младите пациенти. В проучването на Saito и сътр., възрастта като прогностичен фактор може да има импакт в клиникопатологичните характеристики, в рекурентността и прогнозата при болни със стомашен рак.

По отношение на пола, от всички оперирани болни, 60 пациенти са от мъжки пол, и 26 са от женски пол. Средната преживяемост в месеци при мъжете е около 16 месеци, докато при жените е 24 месеци. Статистическата обработка на данните показва че съществува корелация между пол и преживяване при болни от стомашен рак като преживяемостта е по-добра при жените ( $p=0.002$ ). Има проучвания където пола не се явява като прогностичен фактор върху

преживяемостта. В проучването на Curtis и сътр. данните показват че прогнозата е по добра при жените в съответствие с възрастта и стадия на заболяването. И в проучване направено от италианска група за изследване на стомашния рак, забележително е това че честотата на преживяемост е по висока при жените отколкото при мъжете.

По отношение на локализация на стомашния рак, в проучването не е намерена корелация между локализация на тумора и преживяемостта ( $p=0.940$ ). В случая, локализацията на злокачествения процес не се явява като прогностичен фактор върху преживяването. И в проучването на Yamamura и сътр. локализацията на тумора не се явява като значителен прогностичен фактор. В други проучвания, стомашния рак в предел на кардията е асоцииран с по лоши клиникопатологични белези в сравнение с други локализации на стомашния рак. Според едно проучване направено върху 2613 болни със стомашен рак от група китайски автори, те идват до заключение че прогнозата за туморите в проксималните части на стомаха е значително по лоша от тези които са локализиращи в дисталните части на стомаха в корелация с големината на тумора, дълбочината на туморната инфилтрация и самия тип на метастазиране в лимфните възли (главно в медиастинума). По отношение на хистологичен тип по Laugen класификация, в това проучване 42 болни са със интестинален тип на стомашен рак, 42 са със дифузен тип, и при 4 болни е намерен смесения тип на стомашен рак. По отношение на преживяване, намерена е значима статистическа зависимост ( $p=0.021$ ), като по дълго преживяване е забелязано при болни с интестинален тип на стомашен рак. Според това, хистологичният тип по Laugen е важен прогностичен фактор по отношение на преживяване. В проучване от група китайски автори, в унивариантния модел на анализ хистологичният тип по Laugen на стомашен рак се смята като важен прогностичен фактор по отношение на преживяване, но при мултивариабилан анализ той не се явява като релевантен прогностичен фактор понеже се измества в този модел от

хистопатологичните параметри T,N,M и стадия на заболяването. При едно друго проучване по отношение на хистологичен тип и преживяемост пресмятано в месеци, преживяемостта е сигнификантно по ниска при болни със дифузен тип на стомашен рак в сравнение с болните които се представят от интестинален тип. (11.3 срещу 20.4 месеци).

По отношение на дълбочината на туморната инфилтрация най голямата част на изследваните случаи са във T3-стадий-32 случая, T4-24, T2-18, T1-12. Съществува значима статистическа зависимост между T-стадия и времето на преживяване, като T-стадия се явява като много важен и независим прогностичен фактор. Всяко следващо ниво на T-стадия се характеризира с по ниска преживяемост ( $p_{T3-p}=0.007$ ,  $p_{T4-p}=0.000$ ). Изхождайки от степента на туморната инфилтрация, най висока честота на преживяемост е намерена както и се очаква в случаите с тумор ограничен в лигавицата или мускулариса. И в други проучвания, дълбочината на туморната инфилтрация е силен и независим прогностичен фактор както в уни-така и в мултивариабилни анализи оказващи силно влияние върху преживяемостта. Въвличането на лимфните възли в злокачествения процес значително влошава прогнозата, като има силно влияние върху честотата на преживяемост. В нашия случай в N0-стадий са 29, N1-21, N2-18, N3-18. При обработване на данните наблюдава се значима корелация между N-стадия и времето на преживяване, като във всеки следващ N-стадий имаме по ниска честота на преживяемост, като най ниска е във N2 ( $p=0.002$ ) и N3 ( $p=0.000$ ). В нашия случай N-стадия се смята като силен и независим прогностичен фактор по отношение на преживяване. Съотношението на въвличани лимфни възли във резецирани лимфни възли е добър показател за прогнозата в корелация със броя на метастатично променени лимфни възли. Siewert и сътр. предлагат екстирпация на повече от 25 лимфни възли които ще има прогностичен импакт върху преживяемостта при болни във II и IIIA стадий на болеста. И в други проучвания, N-стадия се представя като независим прогностичен

фактор по отношение на преживяване.

Съществуването на метастази значително влошава прогнозата при болни със стомашен рак, като и преживяемостта е много по ниска. В нашия случай 81 болни са във M0-статус и 5 болни във M1-статус. Намерена е значима статистическа зависимост между M-стадий и време на преживяване ( $p=0.000$ ). M-стадия се явява като независим негативен прогностичен фактор по отношение на време на преживяване.

Хистологичния степен на диференциация на стомашния рак, в проучването се явява като важен прогностичен фактор по отношение на преживяването. В нашия случай съществува значима статистическа зависимост между хистологичния степен и време на преживяване ( $p=0.021$ ). И в други проучвания, степента на диференциация на стомашния рак корелира с прогнозата. Болни с добре и умерено диференцирани стомашни карциноми имат по добра прогноза от тези с лошо диференциран стомашен рак, и още по добра прогноза от тези с карцином от тип печатен пръстен с камък и муцинозен тип на аденокарцином. Значително по лоша прогноза и по висок риск за смъртен изход се наблюдава при болни с по низък коефициент на диференциация на стомашния рак.

Хистологичния стадий в проучването се представя като важен прогностичен фактор по отношение на преживяването ( $p=0.001$ ). По отношение на хистологичния стадий, най големия брой на болните се намира в трети стадий при 44 болни, в IV-7, II-16 и в I-19 болни. С нарастването на стадия, преживяемостта прогресивно намалява.

В нашето проучване за положителна имунохистохимична експресия на Her2 рецепторите при стомашния рак са включени 86 пациенти оперирани в периода 2011-2014 година. Her2 положителна имунохистохимична експресия е открита при 23 (26.7%) пациенти от общия брой оперирани. Имунохистохимична експресия на Her2 е открита при 15 пациенти от мъжки пол (65.2%), и 8 пациенти от женски пол (34.8%). Средната възраст на

пациентите с Her2 положителна имунохистохимична експресия е 60 години, с тенденция към подмладяване. Ролята на Her2 като прогностичен фактор по отношение на преживяемостта при стомашен рак е изследвана многократно, но все още не е изцяло уточнена за клинични цели. Съществуват много авторски проучвания, които са изследвали Her2 експресията при пациенти с диагностициран стомашен карцином или оперирани от такъв. Те приемат тази експресия, като важен прогностичен фактор при това заболяване и я свързват с по-лошата прогноза на болестта. E.U.Cidon et al. приемат положителната имунохистохимична експресия на Her2, като важен прогностичен фактор при болни от стомашен рак. В нашето проучване за положителната имунохисто-химична експресия на Her2, не се установи значима статистическа зависимост между възрастта и пола и Her2 положителна експресия в популацията, съответно  $p=0.603$ . Аналогично в изследването на Zohreh Sanaat et al. също не е открита значима корелация между възрастта и пола и положителна имунохистохимична експресия на Her2. В проучването на Smith et al., е подчертана по-лошата прогноза при по-младите пациенти с подобна експресия. От изследваните случаи по отношение на самата локализация на стомашния рак, най-голяма имунохистохимична експресия на Her2 е открита при туморите разположени в антропилоричната част на стомаха при 10 (43.5%) пациенти, в тялото на стомаха при 8 (34.8%) пациенти, и в предела на кардията при 5 (21.7%) пациенти. В нашия случай, по отношение на локализацията на тумора и Her2 положителната експресия, не е открита значима статистическа зависимост в популацията,  $p=0.694$ . И при други изследвания от други автори, не е намерена корелация между локализацията на тумора и Her2 експресията. По отношение на хистологичния тип по Lauren-класификацията, положителна Her2 имунохистохимична експресия е открита най-вече при туморите от интестинален тип, при 13 (56.5%) пациенти, при дифузният тип при 7 (30.4%) пациенти и най-малко при смесеният тип при 3 (13.0%)

пациенти. Анализът на препаратите показва значима статистическа зависимост между Her2 експресията и Lauren-класификацията в популацията,  $p=0.033$ . В проучването на Agnieszka Halon et al. не е установена сигнификантна корелация между Her2 експресията и типа по Lauren-класификацията, а само ясна тенденция между Her2 експресията и Lauren тип на стомашен рак, тъй като 40 % от интестиналния и 20% от дифузния тип тумори се характеризират с високо ниво на Her 2 експресия, но разликата не е сигнификантна. Park et al. съобщават за по-висока Her2 положителна експресия при интестиналния тип по Lauren отколкото при дифузния, със значима висока статистическа корелация. В нашето изследване положителна имунохистохимична експресия на Her2 е открита най-вече при папиларния хистологичен тип стомашен карцином при 12 (52.2%) пациенти, при муцинозния тип при 6 (26.1%), при тубуларния тип при 4 (17.4%) и при Sig.R.Cell при 1 (4.3%). Не е установена значима статистическа зависимост между Her2 експресията и хистологичния тип на тумора,  $p=0.603$ . И в други изследвания не е намерена корелация между хистологичен тип и Her2 експресия. По отношение на степента на диференциация на туморните клетки, най-висока имунохистохимична експресия на Her2 е открита при G2 хистологичен тип при 16 (69.6%), G3 при 6 (26.1%), G4 при 1 (4.3%), G1 при 0 (0%). Установена е значима статистическа зависимост между Her2 експресията и хистологичната степен на диференциация,  $p=0.039$ . Други автори съобщават, че не съществува сигнификантна корелация между хистологичната степен и Her2 положителната имунохистохимична експресия. В проучването на Ansari J et al. се потвърждава високата корелация между хистологичната степен и Her2 експресията, като най-висока експресия е наблюдавана при добре и слабо диференцираните тумори. И в студията на Fei Zhou et al., намерена е установена корелация между хистологичната степен и Her2 експресията. По отношение на дълбочината на туморната инфилтрация по pTNM

класификацията и Her2 експресията Her2 положителна експресия е намерена, както следва: pT1- 1 (4.3%), pT2- 5 (21.7%), pT3- 12 (52.2%), pT4- 5 (21.7%). Най-голям брой болни с положителна Her2 експресия е открит в pT3. Самата pTNM-класификация е много важен прогностичен знак, но в нашия случай не е установена значима статистическа корелация между pT и Her2,  $p=0.241$ . И при други изследвания не е открита корелация между pTNM факторите и Her2 експресия. Във студията на Zhu GJ et al., се открива тясна корелация между pTNM факторите и Her2 експресията. В зависимост от засягането на лимфните възли от самия тумор и Her2 експресията, получихме следните резултати: pN0=7 (30.4%), pN1=5 (21.7%), pN2=8 (34.8%), pN3=3 (13.0%). Самото засягане на лимфните възли е важен и лош прогностичен фактор при стомашния карцином, но в нашия случай не се откри корелация между Her2 експресията и pN в популацията,  $p=0.287$ . И в студията на Ling Shan et al., не е установена корелация между Her2 експресията и pT, pN, pM признаци или pTNM стадия. Също и в студията на Ho Sung Son et al., не е открита корелация между Her2 експресията и pT, pN, pM признаците. В нашето изследване 22 (95.7%) пациенти с M0-стадий бяха с положителна Her2 експресия и само един случай в M1-стадий с положителна Her2 експресия, но не се намери значима статистическа зависимост между pM и Her2,  $p=1.000$ . По отношение на pTNM-стадия, в нашето изследване най-висока Her2 положителна имунохистохимична експресия бе установена в третия стадий, но не е открита значима статистическа корелация между pTNM-стадия и Her2 експресията,  $p=0.498$ . И други проучвания потвърждават липсата на корелация между Her2 експресията и pTNM-стадия. При други изследвания обаче е установена такава зависимост. По отношение на лимфната инфилтрация от туморните клетки, положителна имунохистохимична експресия на Her2 е открита при 14 (60.9%) пациенти с L1 статус и при 9 (39.1%) пациенти с L0 статус. Статистическите данни показват, че не се установява значима статистическа



зависимост между Her2 експресията и лимфната инфилтрация,  $p=0.758$ . Съдова инфилтрация от ракови клетки при случаите с Her2 експресия се открива при  $V1=10$  (43.5%) пациенти, докато 13 (56.5%) случая бяха във V0-стадий. Не е намерена значима статистическа зависимост между Her2 експресията и съдовата инфилтрация,  $p=0.630$ . По отношение на тригодишната преживяемост и Her2 експресията не е открита значима статистическа корелация,  $p=0.225$ . В проучването на Park et al. съществува известна корелация между Her2 експресията и преживяемостта и те я приемат, като важен прогностичен фактор.

В изследването са включени 86 пациенти оперирани от стомашен карцином. Положителна имунохистохимична експресия на p53-протеин е открита при 40 (46.5%) пациенти, докато при 46 (53.5%) такава не е намерена. От 40 пациенти, 25 (62.5%) са от мъжки пол докато 15 (37.5%) са от женски пол. Средната възраст на положителни на имунохистохимична експресия на p53-протеин пациенти е 61.9 годишна възраст. По отношение на пола се вижда ясно, че мъжете превалят над жените по отношение на p53 експресия, но точният критерий на Фишер показва, че няма значима статистическа зависимост между пола и p53 експресия в популацията,  $p=0.239$ . И в други проучвания не е открита корелация между пола и p53 експресията. По отношение на локализацията на тумора, положителна p53 експресия е намерена най-вече при туморите, които са разположени в тялото на стомаха в 19 (47.5%) случая. В антропилоричната зона на стомаха такава се установи при 14 (35%), а в кардията, положителна експресия се намери при 7 (17.5%) от случаите. Има определени разлики в данните, но според точният критерий на Фишер, не се открива значима статистическа зависимост между локализацията и p53- положителна имунохистохимична експресия,  $p=0.610$ . В проучването на Daniela Lazar et al. не е установена корелация между локализацията на тумора и p53-положителна имунохистохимична експресия. В друго такова на Ramín

Azarhoush et al. е открита висока положителна p53-експресия при туморите на антралната зона и кардията, като тези на кардията преваляват над другите по отношение на алтерацията на p53-протеина. Съществуват и други изследвания, при които съществува ясна корелация между p53 експресията и локализацията на тумора. Най-застъпен хистологичен тип по отношение на Lauren-класификацията в изследването бе интестиналният тип при 21 случай (52.5%), дифузият тип при 16 (40.0%) от случаите и смесения тип при 3 (7.5%) случая от изпитаните материали. Положителна имунохистохимична експресия на p53-протеина се откри най-вече при туморите от интестинален тип. Има разлики във данните, но не е открита значима статистическа зависимост между Lauren-класификацията и p53 експресията,  $p=0.349$ . В студията на Radovanović et al, не е намерена корелация между p53 експресията и хистологичния тип по Lauren. В студията на Naglaa Abbas Fathi et al. отново не е открита корелация между хистологичен тип по Lauren и p53 експресия. В проучването на Daniela Lazar et al. обаче е установена висока корелация между хистологичния тип по Lauren и положителната p53 експресия. По отношение на хистологичния тип на стомашния карцином според хистологичната класификация на C3O, в нашето проучване бяха регистрирани следните резултати: папиларен тип при 18(45%), муцинозен тип при 13 (32.5%), тубуларен тип при 6 (15%) и Sig.Ring.Cell при 3 (7.5%). Доминантен тип в изследването е папиларният тип. Въпреки че има определени различия в данните, не се открива значима статистическа зависимост между хистологичния тип и p53експресията,  $p=0.193$ . По този критерий и в други проучвания не се установява сигнификантна корелация между хистологичен тип и p53-експресия. И във студията на Ruge M et al. не е намерена значима сигнификантна корелация. По отношение на степен на диференциация на туморните клетки в изследването бяха регистрирани следните резултати: G1-1 (2.5%), G2-26 (65%), G3-12 (30%), G4-1 (2.5%). Съответно висока

положителна имунохистохимична експресия на p53-протеин се откри във G2- хистологична степен, която в нашия случай е 65% от изследваните материали. В нашето проучване установихме, че съществува значима статистическа зависимост между p53 експресията и хистологичната степен на диференциация,  $p=0.008$ . Висока сигнификантна корелация между p53 експресията и хистологичната степен е открита и в труда на Daniela Lazar et al.. В студията на Ramin Azarhoush et al. не е регистрирана такава. Корелация между хистологичната степен и p53-експресията е установена и в студията на Naglaa Fathih Abbas et al., но не е сигнификантна. По отношение на дълбочината на туморната инфилтрация най-голяма положителна имунохистохимична експресия е намерена в T3, съответно в pT3-17 (42.5%), pT4-11 (27.5%), pT2-9 (22.5%), pT1-3 (7.5%). От тук следва, че колкото по дълбока е туморната инфилтрация и големината на тумора, толкова p53-експресията е по-висока. В нашето проучване не бе установена значима статистическа зависимост между p53-експресията и pT,  $p=0.422$ . Във изследването на Muhammet Calik et al. е открита сигнификантна корелация между p53-експресията и дълбочината на туморната инфилтрация. И във студията на Starzynska et al., е намерена висока корелация между p53 експресия и pTNM-признаците. Други проучвания обаче не намират корелация между p53-експресията и дълбочина на инфилтрация. По отношение на засягането на лимфните възли, положителна p53-експресия е регистрирана в следните случаи: pN0-12 (30%), pN1-10 (25%), pN2-10 (25%), pN3-8 (20%). В нашето проучване не е открита значима статистическа зависимост между p53-експресията и pN,  $p=0.814$ . Други проучвания обаче намират висока корелация между pN и p53-експресията. От изследваните случаи по отношение на p53-експресията, 39 (97.5%) бяха в M0-стадий, докато само 1 (2.5%) в M1-стадий. Не е открита значима статистическа зависимост между pM и положителната имунохистохимична експресия на p53-протеина в популацията,  $p=0.366$ .

Най-голям брой случаи с p53-експресия по отношение на pTNM-стадия бяха открити в трети стадий, съответно: IA- 3 (7.5%), IB-4 (10%), II-7 (17.5%), IIIA-8 (20%), IIIB-8 (20%), IIIC-8 (20%), и IV-2 (5.0%). В нашия случай не е открита значима статистическа зависимост между pTNM-стадия и p53-експресията,  $p=0.780$ . И в други изследвания не е открита подобна корелация, въпреки че p53-експресията е по-висока в по-напредналите стадии на заболяването. По отношение на положителната имунохистохимична експресия на p53-протеина и лимфната инфилтрация ние отчетохме следните резултати: в L0- статус бяха 14 (35.0%) от пациентите, в L1-статус бяха 25 (62.5%) от пациентите и в L2-статус беше само един случай (2.5%). Най-висока имунохистохимична експресия се откри при L1-статус. Въпреки че съществуват големи разлики в данните, ние не открихме значима статистическа зависимост между p53-експресията и лимфната инфилтрация,  $p=0.627$ . Изследването на Radovanovic et al. съобщава за висока корелация между p53-експресията и лимфната инфилтрация, докато в изследване на група корейски автори по отношение на този въпрос не е открита подобна корелация. В други изследвания от други автори също е намерена висока корелация между p53- експресията и лимфоваскуларната и лимфонодуларната инфилтрация. По отношение на засягането на кръвоносните съдове и p53-експресията, в нашето изследване регистрирахме следните резултати: V0-24 (60%), V1-16 (40%). Не е открита значима статистическа зависимост между p53-експресията и съдовата инфилтрация,  $p=0.486$ . В много проучвания положителната p53- експресия се смята за много важен прогностичен фактор по отношение на преживяемостта. В нашия случай обаче не открихме значима статистическа зависимост между p53-експресията и тригодишната преживяемост,  $p=0.180$ . Този резултат произлиза, вероятно от по-късия срок на изследване и проследяване на пациентите.

Целта на този труд е да покаже дали съществува корелация между Ki 67 пролиферативния индекс и клинично-патологичните параметри на стомашния рак, хистопатологичните характеристики на тумора, прогнозата и преживяемостта на пациентите. В изследването бяха включени 86 пациенти, оперирани от стомашен карцином в периода 2011-2014 година. Анализът на имунохистохимичната експресия и отчитането на резултатите е извършено с помощта на семиквантитативния метод, с процентуално разделяне на имунореактивните клетки и техните ядра. За отчитане на резултатите е използвана скалата на Remmel-scoring система, според която различаваме четири групи на положителност на ядрата на клетките. Положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 е установена при 61 пациенти (70.9%). Най-много пациенти с положителна Ki 67 експресия бяха от мъжки пол - 40 (65.6%), докато 21 (34.4%) бяха от женски пол. Средната възраст на пациентите в изследването на Ki 67 експресията е 62.6 годишна възраст. В нашия случай не е открита статистическа зависимост между пола и Ki 67 експресията,  $p=0.209$ . Положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 се открива най-вече при туморите разположени в антропилоричната зона на стомаха при 26 (42.6%) от случаите, в тялото на стомаха при 24 (39.3%) от случаите и в предела на кардията при 11 (18%) от случаите. В нашето изследване не е открита значима статистическа зависимост между локализацията на тумора и Ki 67 експресията в популацията,  $p=0.707$ . И в изследването на Czyżewska J et al., не е открита такава. В изследването на Daniela Lazar et.al обаче е намерена тясна корелация между локализацията на тумора и положителната имунохистохимична експресия на Ki 67. По отношение на хистологичния тип по Lauren-класификацията и положителната експресия на Ki 67, в нашето проучване са регистрирани следните резултати: положителна Ki 67 експресия при туморите от интестинален тип при 32(52.5%) от случаите, при дифузен тип в 26 (42.6%) от случаите, и 3 (4.9%) от случаите са със смесен тип. В нашето проучване не е открита значима

статистическа зависимост между Ki 67 експресията и хистологичния тип по Lauren,  $p=0.575$ . И във други изследвания такава не е установена. По отношение на хистологичния тип на стомашния рак според класификацията на CЗО, в нашето изследване доминантен хистологичен тип на положителна имунохистохимична експресия на Ki 67 е папиларният тип при 29 (47.5%) от случаите, муцинозният тип при 15 (24.6%), тубуларният тип при 12 (19.7%) от случаите, Sig.Ring.Cell при 5 (8.2%) от случаите. Ние установихме висока статистическа зависимост между хистологичния тип и положителната имунохистохимична експресия на Ki 67 в популацията,  $p=0.033$ . И в проучването на Daniela Lazar et al., е намерена подобна висока корелация, най-вече при папиларния тип на аденокарциномите на стомаха. В изследвания от други автори обаче не е открита корелация между положителната Ki 67 експресия и хистологичния тип. По отношение на степента на диференциация на туморните клетки, най-голяма хистохимична експресия на Ki 67 е намерена във G2 хистологична степен при 34(55.7%), следвана от G3 хистологична степен при 24 (39.3%), G1 при 3 (3.3%), G4 при 1(1.6%) случай. Съществуват известни различия в данните, но не е открита положителна корелация между хистологичната степен на диференциация и Ki 67 експресията,  $p=0.082$ . Някои автори обаче намират висока корелация между Ki 67 експресията и хистологичната степен. Според други автори, туморите с по-ниска степен на диференциация на клетките или тумори с по-висока хистологична степен са асоциирани с високо ниво на положителна Ki 67 експресия и тя се смята за неблагоприятен прогностичен фактор. По отношение на дълбочината на туморната инфилтрация в pT1 са 8 (13.1) от пациентите, pT2-12 (19.7%), pT3-24 (39.3%), pT4-17 (27.9%). От получените данни следва, че колкото по-дълбока е туморната инфилтрация, Ki 67 експресията е по-висока - съответно в T3 и T4. Не е открита значима статистическа зависимост между Ki 67 експресията и pT,  $p=0.902$ . И други автори не установяват подобна корелация. По отношение на инфилтрирането на регионалните лимфни възли от

туморния процес, в нашето изследване получихме следните резултати: pN0-19 (31.1%), pN1-15 (24.6%), pN2-15 (24.6%), pN3-13 (19.7%). В нашия случай не открихме значима статистическа зависимост между Ki 67 експресията и pN,  $p=0.607$ . И в други изследвания на различни автори не е намерена подобна значима корелация. В изследването на Czyżewska et al. Обаче, съществува тясна корелация между Ki 67 експресията и pN. По отношение на съществуването на далечни метастази и положителна Ki 67 експресия, ние регистрирахме следните резултати: при 60 (98.4%) от случаите със M0 и само 1 (1.6%) случай с M1-стадий. Ние установихме значима статистическа зависимост между Ki 67 експресията и pM,  $p=0.024$ . В зависимост от pTNM-стадия наймного пациенти с положителна Ki 67 експресия са открити в трети стадий, съответно: IA-7 (11.5%), B-5 (8.2%), II-10 (16.4%), IIIA-12 (19.7%), IIIB-13 (21.3%), IIIC-11 (18%). IV-3 (4.9%). Не е установена значима статистическа зависимост между pTNM- стадия и положителната Ki 67 експресия в популацията,  $p=0.339$ . И по отношение на лимфоваскуларната инфилтрация и Ki 67 експресията не е намерена значима статистическа зависимост, съответно L-  $p=0.693$ , и V- $p=0.903$ . По отношение на преживяемостта, в нашето изследване не е открита значима статистическа зависимост между Ki 67 положителната експресия и тригодишната преживяемост,  $p=0.255$

## 7. ИЗВОДИ

Въз основа на получените резултати могат да се направят следните изводи:

1. Преживяемостта при болни със стомашен рак е все още много ниска, дори и след радикално хирургично лечение в потенциално лечим стадий.
2. Прогнозата след хирургична резекция е тясно свързана с хистологичния стадий на заболяването и въвличането на лимфните възли в злокачествения процес.
3. Хистопатологичните фактори са важен прогностичен фактор за преживяемостта при болни със стомашен рак.
4. Имунохистохимична експресия на Her 2 е установена само при интестиналния тип на стомашния карцином, и по отношение на хистологичната степен, и то в G 2 степен.
5. Имунохистохимична експресия на p 53. е установена само по отношение на хистологичната степен на диференциация - G2 степен.
6. Имунохистохимична експресия на Ki 67 е установена само при хистологичния папиларен тип и по отношение на рМ-признака.
7. Не е намерена значима статистическа зависимост между класическите клиникопатологични фактори и туморските маркери.
8. В този труд, резултатите от изследването на трите туморни маркера (Her2, p53 и Ki 67) ни дават основание да ги опеределим повече, като предиктивни отколкото като прогностични фактори при болни със стомашен рак. Те са свързани с по- злокачествения ход на заболяването и тяхното изследване е от полза за селектиране на пациенти за следоперативна адювантна терапия



## 8. ПРИНОСИ

1. Изследвани са съчетано както основните клиникопатологични фактори и тяхната корелация с преживяемостта при болни със стомашен рак, така и имунохистохимичната свръхекспресия на туморските маркери Her2, p53 и Ki 67 и тяхната корелация с клиникопатологичните фактори и хистопатологичните параметри на стомашния рак и преживяемостта.

2. Доказва се неспорната роля на класическите клиникопатологични фактори като прогностични фактори върху преживяемостта при болни от стомашен рак.

3. Доказва се, че свръхекспресията на Her2, p 53 и Ki 67 е във тясна корелация само със интестиналния тип на стомашен рак, G 2 хистологична степен на диференциация, папиларен хистологичен тип и със M-патохистологичен признак на стомашния рак.

4. Съчетаното изследване на имунохистохимичната експресия на Her2, p 53 и Ki 67 дава повече възможности за изследване на биологичното поведение и характеристиките на стомашния рак.

5. Предлага се рутинно предоперативно съчетано изследване на Her2, p 53 и Ki 67 статусът при болни от стомашен рак.

6. Изследването на свръхекспресията на Her2, p 53 и Ki 67 представлява добра основа за селектиране на болните за следоперативна адювантна терапия.

## 9. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Флорим С.**, Учикова Е., Трайковска Е., Ерзен Е., Карапетров И., Газменд З., Роланд А., Имран Ф. Имунохистохимична експресия на HER 2 и корелация с клиникопатологичните и характеристики при пациенти с рак на стомаха. Съвременни медицински проблеми, бр. 1, 2015 г., стр. 22-27
2. **Флорим С.**, Учикова Е., Трайковска Е., Ерзен Е., Карапетров И., Имран Ф., Роланд А., Газменд З., Джевдет Чакъров. Имунохистохимична експресия на Ki 67 и корелация с клиникопатологичните параметри и характеристики при пациенти с рак на стомаха. Съвременни медицински проблеми, бр. 1, 2015 г., стр. 32-36
3. **Florim S.**, Kastriot H., Elizabeta Trajkovska, Roland Alili, Ariton Rakipi. Immunohistochemical expression of gene p 53 and its correlation with clinicopathological parameters and features of patients with gastric cancer. Medicus (под печат)

### Публикации свързани с научни конференции и симпозиуми

4. **Haxhirexha K., Selimi F., Baftia N., Haxhirexha-Dika F.** Common causes of nosocomial infections in post-operative wound. UNIVERSI International Journal of Education, Science, Technology, Innovation, Health and Environment. ISSN:1857-9450 UDC:001. Volume 01-Issue 03, August 2015. GIF:0.647, page 424-428
5. **Ilber Besimi, Florim Selimi, Ermir Ramadani, Magdalena Milačić, Florin Besimi.** Appendiciti në shtatzani. Medicus. ISSN 1409-6366 UDC:61, Supplement 5, 2010, f. 39-40
6. **Kastriot Haxhirexha, Elizabeta Trajkovska, Florim Selimi, Ferizat Dika – Haxhirexha, Roland Alili.** Classical form of Caposi's sarcoma in our practice. Konferenca e 23 kirurgjikale shqiptare – Abstract book. 30-31.10.2015