

24. Gourdy P, Schambourg A, Filipe C, et al. Transforming growth factor activity is a key determinant for the effect of estradiol on fatty streak deposit in hypercholesterolemic mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(10):2214–2221.

25. Hata A, Chen YG. TGF- β Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(9):a022061. Published 2016 Sep 1. doi:10.1101/cshperspect.a022061.

Робота надійшла в редакцію 10.09.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.33-006.6-089-076/-078

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118651>

*А. О. Машуков^{1,2}, А. Г. Лурін², О. І. Ткаченко¹, О. М. Згура², О. А. Біленко¹,
Д. В. Раціборський², С. В. Мерліч², І. В. Шілін², В. Є. Максимовський¹, А. І. Бойченко²,
В. М. Сирбу²*

КЛІТИННІ ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШЛУНКА ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет¹, Україна;
КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер»², Україна

Summary. Mashukov A. O.^{1,2}, Lurin A. G.², Tkachenko O. I.¹, Zgura O. M.², Bilenko O. A.¹, Ratsiborsky D. V.², Merlich S. V.², Shilin I. V.², Maksimovsky V. E.¹, Boychenko A. I.², Sirbu V. M.². **CELLULAR PHENOTYPES OF MALIGNANT TUMORS OF THE STOMACH OF EPITHELIAL ORIGIN.** - *Odessa National Medical University¹, Ukraine; KNP "Odessa Regional Center for Oncology"², Ukraine; e-mail: mashukster@gmail.com.* . The aim: to study the effect of cell phenotype of gastric tumors on the survival of patients treated according to standard protocols. Object and methods of research. The work presents the results of a clinical study conducted on the basis of two medical institutions - the National Cancer Institute and the abdominal oncology surgery department of the Odessa Regional Oncology Center. 221 patients underwent surgery for gastric cancer (MS) from 2007 to 2013. The mean age of patients was 60.88 \pm 10.5 years, men - 180, women - 41. All patients underwent surgery, performed 143 gastrectomies and 78 distal subtotal resections of the stomach. Results. All patients included in the study were radically operated. Tumors removed during surgery were examined using histological, cytological, immunohistochemical methods and genetic tests. The obtained research results are monitored for the presence / absence of clinical parallels and mathematical correlations between them. It is concluded that some combinations of immunohistochemical (IHC) markers are effective in separating groups of patients with different biology of gastric cancer. Survival of groups of patients was analyzed on the basis of analysis of molecular markers VEGFR, p53, Her2, Ki-67 and standard histological parameters (stage, degree of differentiation, etc.). The results obtained taking into account the survival and life expectancy in this category of patients allowed us to assess the feasibility and effectiveness of our proposed classification. Conclusions. More advanced surgeries, including D2 lymph dissection, were more effective in microsatellite-unstable and Epstein-Barr virus-associated gastric cancer.

Key words: gastric cancer, oncoproteins, immunohistochemical study, new classification.

Реферат. Машуков А. А., Лурин А. Г., Ткаченко А. И., Згура А. Н., Биленко А. А., Рацборский Д. В., Мерлич С. В., Шилин И. В., Максимовский В. Е., Бойченко А. И., Сырбу В. Н. **КЛЕТОЧНЫЕ ФЕНОТИПЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖЕЛУДКА ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ.** - *Одесский национальный медицинский университет*¹; *КНП «Одесский областной онкологический диспансер» Одесского областного совета*². **Цель исследования:** изучить влияние клеточного фенотипа опухолей желудка на выживаемость больных, пролеченных по стандартным протоколам. **Объект и методы исследования.** В работе представлены результаты клинического исследования, проведенного на базе двух лечебных учреждений - Национального института рака и абдоминального онкохирургического отделения КНП «Одесский областной онкологический диспансер». 221 больной оперирован по поводу рака желудка (РЖ) с 2007 по 2013 годы. Средний возраст пациентов составил $60,88 \pm 10,5$ лет, мужчин - 180, женщин - 41. Все больные подверглись оперативному вмешательству, было выполнено 143 гастрэктомии и 78 дистальных субтотальных резекции желудка. **Результаты.** Все больные, включенные в исследование, были радикально прооперированы. Изъятые во время операции опухоли исследовались с использованием гистологического, цитологического, иммуногистохимического методов и генетических тестов. Полученные результаты исследований отслежены на наличие / отсутствие клинических параллелей и математических корреляций между ними. Сделан вывод об эффективности сочетания некоторых комбинаций иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для отделения групп больных с различной биологией рака желудка. Проанализированы выживаемость групп больных на основе анализа молекулярных маркеров VEGFR, p53, Her2, Ki-67 и стандартных гистологических параметров (стадия, степень дифференцировки и др.). Полученные результаты с учетом выживания и продолжительности жизни в этой категории больных позволили оценить целесообразность и эффективность предложенной нами молекулярной классификации РЖ. **Выводы.** Выполнение более расширенных операций, в т. ч. D2 лимфодиссекций, было более эффективным при микросателитно- нестабильном и Эпштейн-Барр вирус-ассоциированном раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, онкобелки, иммуногистохимическое исследование, новая классификация.

Реферат. Машуков А. О., Лурин А. Г., Ткаченко О. И., Згура О. М., Биленко О. А., Рацборський Д. В., Мерліч С. В., Шілін І. В., Максимовський В. Є., Бойченко А. І., Сырбу В. М. **КЛІТИННІ ФЕНОТИПИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ШЛУНКА ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ.** **Мета дослідження:** вивчити вплив клітинного фенотипу пухлин шлунка на виживаність хворих, пролікованих за стандартними протоколами. **Об'єкт і методи дослідження.** Робота представляє результати клінічного дослідження, проведеного на базі двох лікувальних закладів - Національного інституту раку та абдоминального онкохірургічного відділення КНП «Одеський обласний онкологічний диспансер». 221 хворий оперований з приводу раку шлунка (РШ) з 2007 по 2013 роки. Середній вік пацієнтів $60,88 \pm 10,5$ років, чоловіків - 180, жінок - 41. Всі хворі піддалися оперативному втручанню, було виконано 143 гастректомії та 78 дистальних субтотальних резекцій шлунка. **Результати.** Всі хворі, включені в дослідження, були радикально прооперовані. Вилучені під час операції пухлини досліджувались з використанням гістологічного, цитологічного, імуногістохімічного методів та генетичних тестів. Отримані результати досліджень відслідковані щодо наявності/відсутності клінічних паралелей і математичних кореляцій між ними. Зроблено висновок про ефективність поєднання деяких комбінацій імуногістохімічних (ІГХ) маркерів для відокремлення груп хворих з різною біологією раку шлунка. Проаналізовано виживаність груп хворих на основі аналізу молекулярних маркерів VEGFR, p53, Her2, Ki-67 і стандартних гістологічних параметрів (стадія, ступінь диференціювання та ін.). Отримані результати з урахуванням виживання і тривалості життя у цій категорії хворих дозволили оцінити доцільність і ефективність запропонованої нами класифікації. **Висновки.** Виконання більш розширених операцій, у т. ч. D2 лімфодиссекцій, було більш ефективним при микросателітно-нестабільному і Епштейн-Барр вірус-асоційованому раку шлунка.

Ключові слова: рак шлунка, онкобілки, імуногістохімічне дослідження, нова

класифікація.

Вступ. Загальновідомим є факт так званої «дисоціації» між даними впровадження в клінічну практику розширених лімфатичних дисекцій між умовними Сходом та Заходом. У той час як починаючи з 90-х років минулого століття в Японії лімфатичні дисекції при раку шлунка стали стандартом оперативного лікування, в Європі і Північній Америці протягом 20 років тривали суперечки про необхідність їх виконання. Наприклад, в німецькі національні хірургічні гайдаїни D2 лімфодисекції увійшли лише в 2010 році. Будучи мимовільними спостерігачами, і в чомусь учасниками цієї суперечки, представлений колектив авторів задався простим питанням: чи не є різні дані, які отримують різні групи авторів, тільки лише варіаціями різної пухлинної біології в різних країнах? Наприклад, відоме британське дослідження MAGIC, що стало класичним, та навіть енциклопедичним, досі критикується за те, що у 40% хворих на рак шлунка, включених у нього, взагалі не виконувалася D2 лімфодисекція. Виникає питання, чи можна пояснити настільки добре відомий факт різним співвідношенням генетичних та біологічних параметрів в досліджуваних популяціях в групах так званого «різного» раку шлунка [3, 12, 13].

У представленій роботі наведені результати власних досліджень хірургічно-патогістологічних паралелей. Всі хворі, включені в дослідження, були прооперовані, вилучені під час операції пухлини досліджувались з використанням імунологічних, гістологічних, цитологічних, імуногістохімічних методів і генетичних тестів. Також відслідковані отримані результати з точки зору наявності- відсутності статистичних паралелей і математичних кореляцій між досліджуваними маркерами.

Мета дослідження: вивчити вплив клітинного фенотипу пухлин шлунка на виживаність хворих, прооперованих в радикальному обсязі.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження увійшли 221 хворих, оперованого з приводу раку шлунка. Середній вік $60,88 \pm 10,5$ років, чоловіків - 180, жінок - 41. Всього виконано 143 гастректомії і 78 дистальних субтотальних резекцій. Дизайн дослідження полягав у формуванні чотирьох груп хворих на РШ, яким були виконані різні комбінації розширених і комбінованих оперативних втручань: поєднання D2 і мультівісцеральної резекції (МВР) - 26 хворих, тільки D2 без МВР - 36 хворих, поєднання D1 і МВР - 74 хворих, тільки D1 без МВР - 85 хворих. Дослідження було одноцентровим, ретроспективним.

Для оцінки ефективності методу лікування використовували три критерії: середню тривалість життя в групі; криві виживання, що вказували на відмінності з базовою групою ($p < 0,05$). Також, у деяких випадках, ми проводили порівняння площ під кривими виживання, що було більш ефективним, ніж оцінка середньої тривалості життя. Це давало інформацію не тільки про тривалість життя пацієнтів, але і про кількість пацієнтів, які прожили такий термін.

Як зазначено, порівняння кривих виживаності радикально прооперованих хворих на РШ з різним поєднанням ІГХ маркерів створило безліч нових груп хворих з різною тривалістю життя. При цьому, коли використовувалося порівняння по 1 маркеру, наприклад p53, криві виживання зливалися так, що навіть не було потрібно рахувати критерій Ст'юдента (Фішера, Вілкоксона та ін.), щоб зрозуміти, що це одна досліджувана група. Пошук груп, що відрізняються одна від одної, – одна з цілей будь-якого наукового пошуку. Аксиомою дизайну нашого дослідження було наступне твердження: **«Одна група має одну й таку саму тривалість життя».**

Тобто, вірно і зворотне логічне твердження: якщо дві (три, чотири, п'ять і т.д.) групи не відрізнялись, то це не дві групи, а одна. Таке заключення цілком синонімічне концепції перевірки гіпотези обчислень: H_0 – якщо а і b не відрізняються ($p > 0,05$) і H_1 – а і b відрізняються один від одного ($p < 0,05$). Якщо позначити існування групи а, незалежної від групи b, а виживаність літерою S (survival), то $a = S_1$, $b = S_2$. Тобто, це будуть дві різні криві і два різні терміна виживаності. Загальна концепція могла б мати в такому випадку наступний характер: *«Будь-яка нова онкологічна класифікація може бути такою, якщо вона створює групи хворих з незалежною, відмінною від інших виживаністю».*

Орієнтуючись на поєднання маркерів [11], нами були виділені чотири групи хворих, перспективні з точки зору впливу на виживаність при тих чи інших хірургічних втручаннях:

1) p53-, VEGFR+, her2/new+, Ki-67+, дифузний рак; 2) p53+, VEGFR-, her2/new +, кишкова форма РШ; 3) p53+, VEGFR-, her2/new -, слизо продукуюча форма, «I некардіальний рак»; 4) p53-, VEGFR-, her2/new+, «II некардіальний рак» (чисельність груп представлено в таблиці 2).

Групи багато в чому були близькі і відповідали класифікації TCGA [12, 14], але також мали багато спільного з класифікацією ACRG [13, 14], у якій наголос робиться на визначенні p53 і проявів мікросателітної нестабільності. Додатково у хворих досліджували маркери CDH1, а також MLH1, MLH3, MSH2, MSH6 (згідно з рекомендаціями ESMO- 2018 з імуноонкології, у пацієнтів повинні бути аналізовані 3 маркера: MLH1, MSH2, MSH6). Маркер BRCA-1 при РШ розглядався як кандидат для створення 5-ї групи. Водночас у 10 хворих, яким було виконано дослідження цього маркера методом піросеквенування за допомогою ПЛР в реальному часі, не було знайдено мутації гена BRCA-1 5382insC, що не дозволило виділити цих пацієнтів в окрему групу дослідження.

Таблиця 1

Розподіл генетичних груп в залежності від обсягу хірургічного втручання

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

Результати дослідження

1. Експериментально виведені 4 біологічних типи рака шлунку, які диференційовано відповідають на застосування програми індивідуалізації хірургічного лікування. 1-й тип має наступну комбінацію маркерів – p53-, VEGFR+, her2/new +, Ki-67+, дифузний рак; 2-й тип має комбінацію маркерів – p53+, VEGFR-, her2/new+, кишкова форма раку шлунка; 3-й тип має комбінацію маркерів – p53+, VEGFR-, her2/new -, продукція слизу, «I некардіальний рак»; 4-й тип має комбінацію – p53-, VEGFR-, her2/new+, «II некардіальний рак».

2. Встановлено, що виконання розширених і комбінованих операцій збільшувало виживаність хворих на дифузний РШ 1-го типу. Медіана виживаності цієї групи склала 7 місяців. Відмінності між кривими виживання теж були статистично достовірні; p<0,05.

3. При раку шлунка 2-го типу найбільше поліпшувалась виживаність хворих при виконанні МВР, 48 з 69 хворих 2-го генетичного типу, що досить для підбиття підсумків. Медіана виживаності цієї групи склала 20,5 місяців. Таким чином отримані дані свідчать про те, що виконання МВР збільшує виживаність хворих 2-го типу раку шлунка з імовірністю 95 %; p<0,05.

4. Чисельність хворих, які увійшли в групи 1-го і 4-го типу були різні – 55 і 52 хворих. Медіана виживаності груп склала 7 і 11 місяців відповідно. D₂ лімфатичні дисекції збільшували виживаність хворих 1-го та 4-го типу РШ. Відмінності між кривими виживання хворих без D₂ дисекцій були статистично достовірні; p<0,05. Спостерігали статистично достовірне збільшення виживаності хворих обох груп після виконання об'єму D₂. Розмір вибірки був достатній для оформлення висновків з точністю 95 %.

5. Найбільша загальна виживаність була характерна для хворих 3-го типу РШ в поєднанні з виконанням комбінованих і мультиорганних обсягів операції. Дана категорія хворих у нашому дослідженні була близька до мікросателітно-нестабільного раку, який є перспективним для виконання хірургічного лікування в місцево-поширеній стадії.

6. Всього чисельність 4-го типу хворих на РШ становила 52 радикально прооперованих хворих. Чисельність групи D₂ без МВР – 16 хворих, медіана виживаності цієї групи склала 11 місяців. Тобто 16 хворих для отримання достовірних результатів було недостатньо. Однак існувало статистично достовірне збільшення виживаності, p<0,05, групи D₂ без МВР щодо трьох інших груп. Зроблено висновок про більшу ефективність

виконання D₂ без MBR операцій у хворих 4-го типу раку шлунку порівняно з іншими молекулярними типами.

7. Виявлена тенденція до появи відмінностей у виживаності 52 хворих 4-ї групи залежно від виду проведеної операції, особливо в підгрупі, де виконана D₂ дисекція без MBR.

Обговорення. Сьогодні однаково важливим в онкології є і стандартизація і запровадження прецизійної медицини. Оптимізація тактики і методики лікування хворих на резектабельний рак шлунку шляхом персоніфікації та індивідуалізації використання хірургії вже тривалий час знаходиться у центрі уваги спеціалістів, але здебільшого залишається невіршеною проблемою. Прецизійна, або персоніфікована, медицина, у порівнянні зі стандартною, збільшує шанси на поліпшення показників виживаності пацієнтів і медичних аспектів якості їх життя. Вона вже сьогодні становить важливу складову онкологічного лікування. Дослідження присвячене вивченню широкої гетерогенності, властивій онкологічній патології цього органу, а також розвитку сучасних мультидисциплінарних можливостей лікування раку шлунка шляхом врахування його біологічних особливостей.

Поєднання факторів спостерігалось в трьох випадках. Вони і оформлені у вигляді висновків і максимально прості. З метою деталізації біологічної агресивності пухлини, визначення прогнозу перебігу захворювання та розробки персоніфікованої тактики лікування, доцільно визначення генетичного варіанта РШ в післяопераційному періоді. Продемонстрований факт доцільності побудови індивідуального прогнозу за вказаними факторами перебігу раку шлунка з метою обґрунтованого вибору для хворого найбільш ефективної програми хірургічного лікування.

На основі численних розрахунків виживаності хворих на рак шлунка нами наглядно продемонстровано, що при збільшенні кількості цито-гістологічних, макроскопічних, ПХ маркерів, вплив хірургічних методик на виживаність радикально прооперованих хворих на рак шлунка проступає виразніше. Запропонована морфологічно-генетична класифікація раку шлунка, що містить чотири форми – першу (p53-, VEGFR+, Her2/new+, Ki-67+ дифузний рак), другу (p53+, VEGFR-, Her2/new+, кишковий тип), третю (p53+, VEGFR-, Her2/new-, часто слизопродукуючий тип, некардіальний рак I) та четверту (p53-, VEGFR-, Her2/new+, некардіальний рак II). В результаті застосований математичний інструментарій відкрив шлях до розкриття природи цього складного явища.

Спираючись на використання розробленої генетично-морфологічної класифікації раку шлунка на основі запровадження панелі маркерів, виявлене їхнє предиктивне значення, запропоновані тактичні висновки щодо радикальної хірургії раку шлунка. Найвищий показник виживаності пацієнтів, які перенесли комбіновані операції та мультівісцеральні резекції, достовірно властивий хворим з кишковою формою раку шлунка. Розширені операції, включаючи проведені із лімфодисекцією D₂, достовірно збільшують виживаність хворих у групах дифузного раку та некардіального раку II. Встановлена позитивна предиктивна значущість виконання радикальних резекцій у хворих на місцево-поширений рак шлунка з формою некардіальний рак I.

Висновки:

1. За допомогою груп молекулярних маркерів вивчено вплив «біології» раку шлунка на результати хірургічного лікування.

2. З метою деталізації біологічної агресивності пухлини, визначення прогнозу перебігу захворювання та розробки персоніфікованої тактики лікування доцільно визначення генетичного варіанту РШ в післяопераційному періоді.

3. Групи хворих на РШ з різним ПХ фенотипом мають різну виживаність, що створює підставу для формування нової молекулярної класифікації РШ.

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

5. Отримані дані свідчать про те, що різні поєднання молекулярних маркерів по

різному впливають на виживаність та тривалість життя хворих на рак шлунку.

Література/References:

1. Copped F., Lopomo A., Spisni R., Migliore L. (2014). Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World Journal Gastroenterology*, 20(4), 943–956. doi: 10.3748/wjg.v20.i4.943.
2. He D., Zhang Y.W., Zhang N. N., Zhou L., Chen J., Chun-kui Shao Y.J. (2015). Aberrant gene promoter methylation of p16, FHIT, CRBP1, WWOX, and DLC-1 in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas. *Medical Oncology*, 32(4),92. doi: 10.1007/s12032-015-0525-у.
3. Malcolm R. A. (2007). *The Cancer Handbook* (2nd ed.). Wiley-Blackwell.
4. Scott F.G. (2012). Commentary: ‘The Epigenotype’ by C. H. Waddington. *International Journal of Epidemiology*, 41(1), 20–23. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr186>.
5. Sheffield B. S., Garratt J., Kalloger S. E., Torlakovic E. E., Gilks C. B., Schaeffer D. F. (2014). HER2/neu testing in gastric cancer by immunohistochemistry: assessment of interlaboratory variation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(11),1495–1502. doi: 10.5858/arpa.2013-0604-OA.
6. Vollan H.K.M., Caldas C. (2011). The Breast Cancer Genome – A Key for Better Oncology. *BMC Cancer*, 11, 501. doi: 10.1186/1471-2407-11-501. doi: 10.1186/1471-2407-11-501.
7. Барышев А. Г. (2011). Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в свете биомолекулярных особенностей опухоли. *Российский биотерапевтический журнал*, 2, 85–88. [Baryshev A.G. (2011). Long-term results of treatment of patients with stomach cancer in the light of biomolecular characteristics of the tumor. *Russian Biotherapeutic Journal*, 2, 85–88.]
8. Василенко И. В. Гульков Ю. К., Запорожченко Н. В. (2011). Гистологическая гетерогенность рака желудка. *Український морфологічний альманах*, 9(1), 26–31 [Vasilenko I. V. Gulkov Yu. K., Zaporozhchenko N. V. (2011). Histological heterogeneity of gastric cancer. *Ukrainian morphological almanac*, 9 (1), 26–31]
9. Данилова И. В. (2005). К вопросу о клинико–морфологических вариантах рака желудка. *Архив патологии*, 67(5), 32–34 [Danilova I. V. (2005). On the issue of clinical and morphological variants of gastric cancer. *Archives of Pathology*, 67 (5), 32–34]
10. Имянитов Е. Н. (2010). Спорные аспекты HER2–диагностики. *Современная онкология* 3, 15–19 [Imyanitov E. N. (2010). Controversial aspects of HER2 diagnostics. *Modern Oncology* 3, 15–19]
11. VEGF-C expression is associated with the poor survival in gastric cancer tissue / C. Weiguo, F. Rong, Y. Weiping, W. Yunlin // *Tumor Biology*. – 2014. – Vol. 35, № 4. – P. 3377–3383.
12. Tumor differentiation phenotype in gastric differentiated type tumors and its relation to tumor invasion and genetic alterations / K. Yamazaki, Y. Tajima, R. Makino [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*.–2006.–Vol. 12, № 24. – P. 3803–3809.
13. Prognostic significance of the concomitant existence of lymphovascular and perineural invasion in locally advanced gastric cancer patients who underwent curative gastrectomy and adjuvant chemotherapy / J. E. Hwang, J. Y. Hong, J. E. Kim [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 45, № 6. – P. 541–546.
14. Qiang Wang, Qi Xie, Yang Liu, Honghai Guo, Yingchun Ren, Jianke Li, Qun Zhao. Clinical characteristics and prognostic significance of TCGA and ACRG classification in gastric cancer among the Chinese population // *Mol Med Rep*. 2020 Aug;22(2):828-840. doi: 10.3892/mmr.2020.11183. Epub 2020 May 22. PMID: 32468041, PMCID: PMC7346591

Робота надійшла в редакцію 18.09.2020 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування