

and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines. *Lab. Invest.* 2013; 93 (3): 279–290. DOI: 10.1038/labinvest.2012.175.

19. Asada M., Ebihara S., Numachi Y. et al. Reduced tumor growth in a mouse model of schizophrenia, lacking the dopamine transporter. *Intern. J. Cancer.* 2008; 123 (3): 511–518. DOI: 10.1002/ijc.23562.

20. Демидов Л.В., Соколов Д.В., Булычёва И.В. и др. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2007; 18 (1): 36–41. [Demidov L.V., Sokolov D.V., Bulychева I.V. et al. Improvement of methods of diagnosis of melanoma.

Vestnik RONTs imeni N.N. Blokhina RAMN. 2007; 18 (1): 36–41. (In Russ.)]

21. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2013; 289 с. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g. (zabolevaemost' i smertnost')*. (Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality)). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena. 2013; 289 p. (In Russ.)]

22. Miller A.J., Mihm M.C. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 51–65. DOI: 10.1056/NEJMra052166.

УДК 616.33-006-036: 616.428: 616-033.2

© 2017 Бажанов А.Б., Цыплаков Д.Э.

СОСТОЯНИЕ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ПРОГНОЗ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Антон Борисович Бажанов^{1*}, Дмитрий Эдуардович Цыплаков²

¹Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

Поступила 19.07.2016; принята в печать 20.12.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-328

Цель. Многопараметровый анализ состояния лимфатических узлов, регионарных к раку желудка, для выявления прогностических критериев 5-летней выживаемости пациентов.

Методы. При помощи гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и морфометрических методов исследования были изучены регионарные лимфатические узлы, удалённые во время операций по поводу рака желудка у 170 онкологических больных. Прямым методом определяли 5-летнюю выживаемость больных.

Результаты. Установлено, что 5-летняя выживаемость напрямую зависит от количества поражённых лимфатических узлов. Обнаружение даже отдельных клеток опухоли в одном регионарном лимфатическом узле ухудшает прогноз для жизни пациентов. Чем больше объём метастазов в лимфоидной ткани, тем хуже прогноз. Существенное значение имеют иммуноморфологические реакции и ультраструктурные изменения. Высокая 5-летняя выживаемость определяется при гиперплазии паракортикальной зоны с увеличением числа CD3(+) Т-клеток, ультраструктура которых соответствует активированным (иммунным) лимфоцитам, а также при синусном гистиоцитозе с повышением в регионарных лимфатических узлах количества CD68(+) свободных макрофагов, обладающих выраженной фагоцитарной активностью. Хуже прогноз при гиперплазии лимфоидных фолликулов с высоким содержанием CD20(+) В-клеток и плазмочитов. Самая низкая 5-летняя выживаемость сопровождается дегенеративным синусным гистиоцитозом, атрофией или склеролипоматозной трансформацией лимфоидной ткани с гипоплазией паракортикальной зоны и лимфоидных фолликулов. В электронном микроскопе при этом обнаруживают активные фибробласты, синтезирующие коллаген, и большое количество дегенерирующих клеточных форм, прежде всего — лимфоцитов.

Вывод. 5-летняя выживаемость больных раком желудка определяется количеством метастатически поражённых регионарных лимфатических узлов, наличием или отсутствием метастазов, их объёмом в лимфоидной ткани, гистологической картиной и ультраструктурными изменениями клеток; сравнительный анализ данных критериев позволяет составить примерный прогностический алгоритм.

Ключевые слова: рак желудка, регионарные лимфатические узлы, 5-летняя выживаемость, прогноз.

STATE OF REGIONAL LYMPH NODES AND PROGNOSIS IN STOMACH CANCER

A.B. Bazhanov¹, D.E. Tsyplakov²

¹City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Aim. Multiparameter analysis of the state of regional lymph nodes of stomach cancer to reveal prognostic criteria of patients' 5-year survival.

Methods. The regional lymph nodes removed during surgery for stomach cancer in 170 oncologic patients were studied by means of histologic, immunohistochemical, electron microscopy and morphometric methods. The 5-year survival was calculated by the direct method.

Results. It was revealed that 5-year survival directly depends on the amount of involved lymph nodes. Detection of even single tumor cells in one regional lymph node worsens the prognosis for a patient's life. The more metastases there are in lymph tissue, the worse the prognosis is. Immunomorphologic reactions and ultrastructural changes are of substantial significance. High 5-year survival was characteristic for hyperplasia of paracortical area with increased number of CD3(+) T-cells, the ultrastructure of which corresponds to activated (immune) lymphocytes, and for sinus histiocytosis as well with increased number of CD68(+) free macrophages in regional lymph nodes with pronounced phagocytic activity. Prognosis is worse in lymphoid follicular hyperplasia with high content of CD20(+) B-cells and plasmocytes. The lowest 5-year survival was accompanied by degenerative sinus histiocytosis, atrophy or

sclerolipomatosis transformation of lymphoid tissue with hypoplasia of paracortical area and lymphoid follicles. Under an electron microscope active fibroblasts are seen synthesizing collagen and large number of degenerating cell forms, particularly, lymphocytes.

Conclusion. The 5-year survival of oncologic patients with stomach cancer is determined by the amount of metastatic regional lymph nodes, presence or absence of metastases, their volume in lymphoid tissue, histologic pattern and ultrastructural cell changes; comparative analysis of these criteria allows developing prognostic algorithm.

Keywords: stomach cancer, regional lymph nodes, 5-year survival, prognosis.

Рак желудка по-прежнему занимает видное место в онкологической патологии человека [1]. Высокие заболеваемость и смертность диктуют необходимость не только поиска эффективных методов ранней диагностики и лечения, но и выявления факторов, определяющих течение заболевания и его прогноз.

Успешное решение этой задачи невозможно без тщательного исследования морфологии регионарных к опухоли лимфатических узлов, выступающих в роли первого барьера на пути метастазирования рака. Реакции лимфатических узлов на растущую опухоль неоднократно описаны в литературе. Однако приводимые результаты исследований довольно противоречивы.

Так оказалось, что регионарные лимфатические узлы (РЛУ) могут не только эффективно задерживать процесс метастазирования, но в некоторых случаях и стимулировать рост опухоли. В связи с этим остаются актуальными вопросы о необходимости и объеме лимфодиссекции, особенно при раннем раке желудка [2, 3]. Это обусловлено не только сложностью проблемы, но и отсутствием комплексного методического подхода в определении прогностического значения состояния лимфатических узлов, регионарных к опухоли. В настоящее время установлено, что 5-летняя выживаемость может зависеть от числа пораженных лимфатических узлов [4], объема в них метастазов [5], гистологической структуры [6], а также характера имму-

ногистохимических реакций [7] и ультраструктурных изменений [8].

Целью настоящего исследования был многопараметровый анализ состояния лимфатических узлов, регионарных к раку желудка, для выявления прогностических критериев 5-летней выживаемости онкологических больных.

Были изучены РЛУ, полученные во время операций по поводу рака желудка от 170 онкологических больных. Использован архивный материал (в целях определения 5-летней выживаемости), полученный в городском и республиканском онкологических диспансерах, часть которого была залита в парафин, а часть хранилась в жидком азоте. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, пиронином по Браше. Для иммуногистохимического исследования [9] использовали набор моноклональных антител, представленный в табл. 1.

Связывание моноклональных антител с клеточными и структурными элементами выявляли при помощи стандартного биотин-стрептавидин-пероксидазного метода с диаминобензидином в качестве хромогена и дополнительной окраской гематоксилином. Для электронной микроскопии [9] материал фиксировали в забуференном 2,5% растворе глутаральдегида, дополнительно фиксировали в 1% растворе тетрахоксида осмия, обезвоживали и заливали эпоном-812. Полутонкие срезы окрашивали раствором толуидинового синего. Ультра-

Таблица 1

Характеристика моноклональных (первых) антител, использованных для иммуногистохимического исследования образцов

Антиген	Клон	Специфичность	Рабочее разведение	Фирма-производитель
CD45	MS355-R	Все лейкоциты	1:200	Thermo
CD3	SP7	T-лимфоциты	1:150	Lab Vision
CD20	L26	B-лимфоциты	1:250	Lab Vision
λ- и κ-цепи иммуноглобулинов	Поликлональные, код HP6054 L1C1	Антителообразующие плазматические клетки	1:6000	Dako
CD68	PGM1	Макрофаги	1:200	BioGenex
Панцитокератины	AE1/AE3	Эпителиальные клетки (метастазы рака)	1:300	Lab Vision

тонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца.

Изучение объектов проводили в электронном микроскопе JEM 100C. На гистологических препаратах измеряли площади метастазов при помощи морфометрической сетки случайного шага [10].

Для определения 5-летней выживаемости использовали прямой метод [11], поскольку все больные к окончанию исследования находились под наблюдением не менее 5 лет. Расчёт проводили по формуле $P_n = N_n / N_0$, где P_n — показатель выживаемости за n интервалов; N_n — число больных, оставшихся живыми по истечении избранного периода наблюдения; N_0 — число больных на начало периода наблюдения. При наличии больных, с которыми контакт был потерян (L_n), показатель выживаемости определяли по формуле $P_n = N_n / (N_0 - L_n)$.

5-летнюю выживаемость сопоставляли со следующими показателями:

- 1) количеством метастатически поражённых лимфатических узлов из числа исследованных;
- 2) наличием и объёмом метастазов в лимфоидной ткани;
- 3) гистологической картиной и иммуногистохимическими реакциями;
- 4) ультраструктурными изменениями клеток.

Проведённые нами исследования показали, что при I клинической стадии заболевания показатель 5-летней выживаемости составляет 0,81, при II стадии — 0,57, при III — 0,33, при IV стадии — 0,07.

После изучения РЛУ, полученных в результате лимфодиссекции, установлено, что лимфогенные метастазы могут либо отсутствовать, либо поражать различное количество РЛУ вплоть до всей группы, от чего во многом зависит 5-летняя выживаемость (рис. 1).

Обнаружение даже отдельных клеток опухоли в одном РЛУ, выявляемых моноклональными антителами, ухудшает прогноз по сравнению с таковым для больных с непоражёнными РЛУ. При этом чем больше объём метастазов в лимфоидной ткани, тем ниже 5-летняя выживаемость.

Существенное влияние на прогноз заболевания оказывают иммуноморфологические реакции лимфатических узлов. В целом гистологические изменения могут быть представлены следующими вариантами:

- 1) гиперплазией паракортикальной зоны с высоким содержанием CD3(+) Т-клеток;
- 2) гиперплазией лимфоидных фолликулов с наличием реактивных центров, высоким содержанием CD20(+) В-клеток и плазматизацией коркового плато и мякотных тяжей;

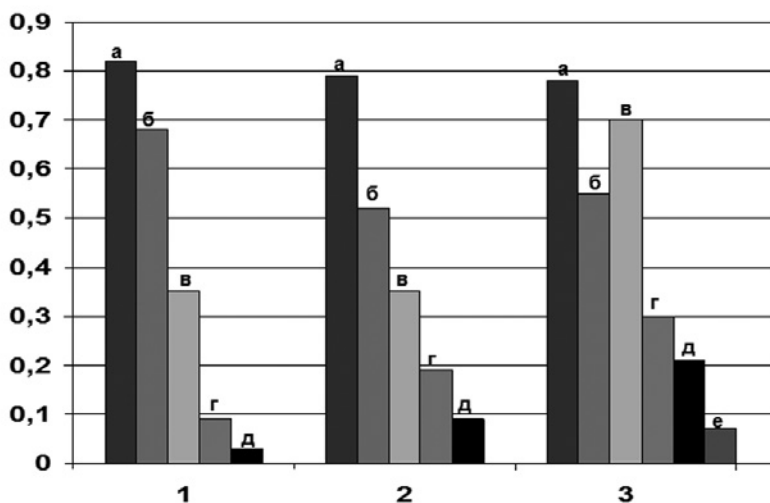


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости в зависимости состояния региональных лимфатических узлов (РЛУ). 1. Число метастатических РЛУ из всех удалённых: а — нет поражённых РЛУ; б — 1 поражённый РЛУ; в — поражено менее половины всех РЛУ; г — поражено более половины всех РЛУ; д — поражены все РЛУ. 2. Объём метастазов: а — РЛУ без метастазов; б — отдельные опухолевые клетки в РЛУ; в — микрометастазы менее 10% площади РЛУ; г — метастазы более 10% площади РЛУ; д — тотальное замещение РЛУ. 3. Морфологическая картина: а — паракортикальная гиперплазия; б — фолликулярная гиперплазия с плазматизацией; в — синусный гистиоцитоз; г — нестимулированный РЛУ; д — дегенеративный синусный гистиоцитоз; е — атрофия или склеролипоматозная трансформация РЛУ

Показатели 5-летней выживаемости при сопоставлении морфологической картины с наличием и объёмом метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ)

Характер гистологических изменений в РЛУ	РЛУ без метастазов	Единичные клетки опухоли в РЛУ	Микрометастазы менее 10% площади РЛУ	Метастазы более 10% площади РЛУ
Паракортикальная гиперплазия	0,82	0,75	0,65	0,33
Фолликулярная гиперплазия с плазматизацией РЛУ	0,63	0,4	0,32	0,22
Синусный гистиоцитоз и увеличение в РЛУ количества макрофагов	0,79	0,68	0,51	0,29
Нестимулированный РЛУ	0,44	0,27	0,21	0,15
Дегенеративный синусный гистиоцитоз	0,31	0,18	0,09	0,03
Атрофия или склеролипоматозная трансформация РЛУ	0,29	0,11	0,03	0,02

3) синусным гистиоцитозом с увеличением в лимфатическом узле числа CD68(+) макрофагов;

4) сочетанием первых трёх реакций;

5) неизменённой по сравнению с нормотипической структурой (нестимулированный лимфатический узел);

6) дегенеративным синусным гистиоцитозом (опустошение расширенных синусов, лимфостаз или фиброз);

7) атрофией или склеролипоматозной трансформацией лимфоидной ткани с гипоплазией паракортикальной зоны и лимфоидных фолликулов с уменьшением общего количества CD45(+) клеток.

Анализ 5-летней выживаемости показал, что прогноз лучше при наличии 1-го и 3-го вариантов иммуноморфологических реакций, несколько ухудшается при 4-м варианте и значительно ухудшается при 2-м и 5-м вариантах. Наиболее неблагоприятный прогноз коррелирует с 6-м и 7-м вариантами описанных изменений.

Поскольку ультраструктура клеточных элементов лимфатического узла соответствовала гистологической картине, то при формировании групп наблюдений для расчёта 5-летней выживаемости мы объединили эти признаки. Так, при паракортикальной гиперплазии обнаруживались активированные (иммунные) лимфоциты и интердигитирующие ретикулярные клетки, при фолликулярной гиперплазии — дендритные ретикулоциты, плазмобласты и плазматические клетки с расширенными цистернами эндоплазматического ретикулума. При синусном гистиоцитозе определялась высокая фагоцитарная активность фиксированных макрофагов (ретикулярных клеток) синусов и свободных макрофагов моноцитарного происхождения. В

нестимулированном или атрофически-изменённом лимфатическом узле выявлялись активные фибробласты, синтезирующие коллаген, и большое количество дегенерирующих клеточных форм с пикнотичным ядром и разрушенными ультраструктурами в цитоплазме. В последнем случае 5-летняя выживаемость была наиболее низкой.

В то же время, после проведения комплексной оценки состояния РЛУ по всем вышеописанным критериям оказалось, что наличие метастазов, особенно небольшого объёма, не всегда является неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку 5-летняя выживаемость при этом во многом определяется реакциями окружающей лимфоидной ткани. Так, например, при наличии паракортикальной гиперплазии и синусного гистиоцитоза 5-летняя выживаемость больных с метастазами в РЛУ была выше, чем у пациентов с непоражёнными опухолью РЛУ, но с наличием фолликулярной гиперплазии и дегенеративного синусного гистиоцитоза (табл. 2).

В заключение следует отметить, что прогноз при раке желудка определяется и другими факторами: размерами первичной опухоли, её локализацией в органе, степенью инвазии, гистологическим вариантом, пролиферативной активностью неопластических клеток [4, 12–14]. Однако состояние РЛУ, отражающих при опухолевом росте характер взаимодействий в иммунной системе на клеточном и гуморальном уровне, служит одним из важнейших показателей. При этом прогноз заболевания может быть благоприятным и при наличии микрометастазов в отдельных РЛУ. Это свидетельствует о том, что местный иммунный ответ в лимфатических узлах может эффективно реализовываться и при метастатическом процессе.

Таблица 3

Состояние регионарных лимфатических узлов (РЛУ) и примерный прогностический алгоритм при раке желудка

Характер гистологических изменений в РЛУ	Количество метастатических РЛУ из всех удалённых					Объём метастазов в РЛУ			
	нет	1 РЛУ	<1/2 всех РЛУ	>1/2 всех РЛУ	все РЛУ	нет	отдельные клетки опухоли	<10% площади РЛУ	>10% площади РЛУ
Паракортикальная гиперплазия с высоким содержанием CD3(+) Т-клеток, наличием активированных (иммунных) лимфоцитов и интердигтирующих ретикулярных клеток	++	+	+ -	-	--	++	+	+ -	-
Фолликулярная гиперплазия с высоким содержанием CD20(+) В-лимфоцитов, активацией дендритных ретикулоцитов и плазматизацией с высокой антителообразующей способностью клеток	+	+ -	+ -	--	--	+	+ -	-	--
Синусный гистиоцитоз, увеличение в РЛУ числа CD68(+) клеток с высокой фагоцитарной активностью свободных и фиксированных макрофагов	++	+	+ -	-	--	++	+	+ -	-
Сочетание паракортикальной, фолликулярной гиперплазии и синусного гистиоцитоза	+	+	+ -	-	--	+	+	+ -	-
Нестимулированный лимфатический узел	+ -	+ -	-	--	--	+ -	+ -	-	--
Дегенеративный синусный гистиоцитоз (опустошение синусов, лимфостаз, фиброз), уменьшение в РЛУ числа CD68(+) клеток, низкая фагоцитарная активность макрофагов	+ -	-	--	--	--	+	-	--	--
Атрофия или склеролипоматозная трансформация РЛУ с уменьшением общего количества CD45(+) лимфоцитов и CD68(+) макрофагов при наличии активных фибробластов и дегенерирующих клеточных форм	+ -	-	--	--	--	+	-	--	--

Примечание: (+ +) — прогноз благоприятный; (+) — прогноз преимущественно благоприятный; (+ -) — прогноз неопределённый; (-) — прогноз преимущественно неблагоприятный; (- -) — прогноз неблагоприятный.

Не претендуя на исчерпывающее решение вопроса, мы предлагаем примерный прогностический алгоритм (табл. 3).

ВЫВОДЫ

1. 5-летняя выживаемость больных раком желудка определяется количеством метастатически поражённых регионарных лимфатических узлов, наличием или отсутствием метастазов, их объёмом в лимфоидной ткани, гистологической картиной и ультраструктурными изменениями клеток. Сравнительный анализ данных критериев позволяет составить примерный прогностический алгоритм.

2. Необходимо продолжение исследований в данном направлении для подтверждения полученных взаимосвязей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. *Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.* М.: Издательская группа РОНЦ. 2014; 226 с. [Davydov M.I., Akseľ E.M. *Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g.* (Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012.) M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs. 2014; 226 p. (In Russ.)]
2. Бутенко А.В., Вашакмадзе Л.А., Белоус Т.А. и др. Выбор объёма лимфаденэктомии у больных раком желудка в зависимости от фактора прогноза. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова.* 2009; (4): 12–16. [Butenko A.V., Vashakmadze L.A., Belous T.A. et al. Choice of the volume of lymphadenectomy in patients with stomach cancer depending on prognosis factor. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2009; (4): 12–16. (In Russ.)]
3. Roukos D.H., Kappas A.M. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2002; 81: 59–62. DOI: 10.1002/jso.10153.
4. Жарков В.В., Михайлов И.В. Факторы прогноза при раке желудка. *Мед. новости.* 2005; (9): 17–21. [Zharkov V.V., Mikhaylov I.V. Prognosis factors in stomach cancer. *Meditsinskie novosti.* 2005; (9): 17–21. (In Russ.)]
5. Хузин Ф.Ф., Цыплаков Д.Э. Прогностическое значение выявления скрытых микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. *Казанский мед. ж.* 2010; (1): 69–72. [Khuzin F.F., Tsyplakov D.E. Prognostic value of detection of latent micrometastasis in the lymph nodes regional to the cancer. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2010; (1): 69–72. (In Russ.)]
6. Цыплаков Д.Э., Добрынин В.А. Динамика и прогностическое значение морфологических изменений регионарных к раковой опухоли лимфатических узлов. *Казанский мед. ж.* 1989; (6): 453–456. [Tsyplakov D.E., Dobrynin V.A. Dynamics and prognostic value of morphological changes of regional lymph nodes in cancer. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 1989; (6): 453–456. (In Russ.)]
7. Цыплаков Д.Э., Бажанов А.Б. Морфометрическое и иммуногистохимическое исследование регионарных лимфатических узлов при раке желудка. *Казанский мед. ж.* 2015; (6): 971–978. [Tsyplakov D.E., Bazhanov A.B. Morphometric and immunohistochemical study of regional lymph nodes in gastric cancer. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; (6): 971–978. DOI: 10.17750/KMJ2015-971. (In Russ.)]
8. Цыплаков Д.Э., Бажанов А.Б. Электронно-микроскопический анализ регионарных лимфатических узлов в процессе развития рака. *Казанский мед. ж.* 2016; (1): 51–59. [Tsyplakov D.E., Bazhanov A.B. Electron microscopic analysis of regional lymph nodes in the process of cancer development. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; (1): 51–59. (In Russ.)] DOI: 10.17750/KMJ2016-51.
9. Белянин В.Л., Цыплаков Д.Э. *Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов.* СПб., Казань: типография изд-ва «Чувашия». 1999; 328 с. [Belyanin V.L., Tsyplakov D.E. *Diagnostika reaktivnykh giperplaziy limfaticheskikh uzlov.* (Diagnosis of reactive hyperplasia of lymph nodes.) SPb., Kazan': tipografiya izd-va «Chuvashiya». 1999; 328 p. (In Russ.)]
10. Стефанов С.Б. Морфометрическая сетка случайного шага как средство укоренного измерения элементов морфогенеза. *Цитология.* 1974; (6): 785–787. [Stefanov S.B. Random-step morphometric grid as a means to accelerate measurements, *Tsitologiya.* 1974; (6): 785–787. (In Russ.)]
11. Берёзкин Д.П. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях. В кн.: *Общая онкология.* Л.: Медицина. 1989; 608–631. [Berezkin D.P. Study of survival and the individual forecast at malignant tumors. In: *Obshchaya onkologiya.* (General oncology.) Leningrad: Meditsina. 1989; 608–631. (In Russ.)]
12. Ахметзянов Ф.Ш., Рувинский Д.М., Ахметзянова Ф.Ф., Каулгуд Х.А. Спленэктомия в хирургическом лечении рака желудка. *Поволжский онкол. вестн.* 2014; (2): 9–26. [Akhmetzyanov F.Sh., Ruvinskiy D.M., Akhmetzyanova F.F., Kaulgud Kh.A. Splenectomy in surgical treatment of stomach cancer. *Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik.* 2014; (2): 9–26. (In Russ.)]
13. Wu Z.Y., Li J.H., Zhan W.H., He Y.L. Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 2941–2944. DOI: 10.3748/wjg.v12.i18.2941.
14. Zheng Y., Wang L., Zhang J.P. et al. Expression of p53, c-erbB-2 and Ki67 in intestinal metaplasia and gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 339–344. DOI: 10.3748/wjg.v16.i3.339.