

Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, О.В. Савенкова¹, В.В. Недосеков²

¹ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск

Контакты: Ольга Николаевна Чуруксаева ChuruksaevaON@sibnet.ru

В обзорной статье рассмотрены основные иммуногистохимические показатели, отражающие апоптотическую, пролиферативную активность, участвующие в ангиогенезе и определяющие биологическое поведение опухоли, поскольку до сих пор результаты лечения местно-распространенного рака шейки матки (МР РШМ) остаются неудовлетворительными. У половины больных в течение 2 лет после проведенного лечения диагностируются рецидивы заболевания. В то же время многие вопросы, касающиеся роли различных показателей опухолевого роста как прогностических факторов при МР РШМ, остаются спорными. В связи с этим изучение гистологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения является актуальным. Комплексное исследование биологических маркеров при МР РШМ позволит понять пролиферативный статус опухоли, предопределить прогноз заболевания и индивидуализировать тактику лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммуногистохимические показатели, прогностические факторы

Immunohistochemical parameters in prognosis of the locally advanced cervical cancer

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiyets^{1,2}, O.V. Savenkova¹, V.V. Nedosekov²

¹Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk;

²Siberian state medical university, Tomsk

This review estimates immunohistochemical parameters reflecting apoptotic, proliferative activities, participating in angiogenesis and defining biological behavior of the tumor because treatment outcomes of locally advanced cervical cancer remain poor. Disease recurrences occur within the first two years after treatment in half of the patients. At the same time, many issues concerning the role of various indices of tumor growth as prognostic factors are controversial. Therefore, the study of histological patterns and molecular-biological characteristics of the tumor and their influence on short- and long-term treatment results are of great importance. The study of biological markers for locally advanced cervical cancer will allow physicians to understand tumor status, to predict the disease and to individualize treatment plan.

Key words: cervical cancer, immunohistochemical parameters, prognostic factors

Анализ литературы показал, что многие вопросы, посвященные проблеме рака шейки матки (РШМ), остаются малоизученными и спорными. Учитывая, что от прогрессирования основного заболевания в течение первых 5 лет погибают от 30 до 45 % больных местно-распространенным (МР) РШМ, поиск надежных прогностических критериев является значимым [1, 2]. Прогностическая значимость стадии заболевания, объема первичной опухоли, наличие параметральной инвазии доказана и признана давно [3, 4]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [5]. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект. В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические (ИГХ) показатели как прогностические критерии эффективности лечения и течения РШМ [6, 7]. К таким многочисленным ИГХ-маркерам относятся маркеры, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров,

апоптотическую и пролиферативную активность [8]. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию.

Регулятор апоптоза Bcl-2

В регуляции апоптоза важную роль играет белок Bcl-2. Известно, что этот белок ингибирует p53 зависимый и независимый апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Данные относительно уровня экспрессии белка Bcl-2 и возможностей его использования в качестве прогностического фактора у больных МР РШМ достаточно противоречивы [9]. В работе И.И. Антонеевой и соавт. (2012) показано резкое и значимое усиление экспрессии при локализованных формах РШМ по сравнению с начальными стадиями (66,67 % против 33,3 %) и последующее снижение экспрессии при МР-процессе до 33,3 % [10]. Аналогичные результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении экспрессии гена Bcl-2 у пациенток с инвазивным РШМ в сравнении с пациентками с дисплазиями шейки матки, получены

Ю.Н. Пономаревой (2004). Автор считает, что минимальная экспрессия Bcl-2 у пациенток с диспластическими процессами свидетельствует о возможной регуляции апоптоза атипичных клеток другими факторами. В то же время прогрессирование РШМ, вероятно, обусловлено увеличением продукции гена *Bcl-2* [11]. В работе К. Kikawa et al. (1999) в материале инвазивной плоскоклеточной и инвазивной эндоцервикальной карциномы, напротив, белок Bcl-2 выявлен не был [12].

Опухолевый супрессор p53

Ген-супрессор *p53* кодирует ядерный белок p53, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [9, 13]. Белок p53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли TP53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 — фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза [14]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса *p53* теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена *p53* с образованием мутантного онкопротеина — mut-p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады *p53* другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2 [15]. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу [16, 17]. В работе Ю.Н. Пономаревой (2011) обнаружено, что онкопротеин mut-p53 определялся в $21,3 \pm 4,2\%$ случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и превышал 10,0% окрашенных клеток, в контрольных образцах шейки матки mut-p53 не обнаружено. При РШМ частота определения mut-p53 составила $54,2 \pm 5,1\%$ с уровнем его экспрессии от 10 до 60%. Анализ клинического течения показал, что гиперэкспрессия p53mut ассоциировалась с неблагоприятным течением CIN и РШМ. Уровень экспрессии mut-p53, превышающий 9,9% позитивных клеток при CIN и 30,6% — при РШМ, превалировал в группе плохого прогноза ($p < 0,001$ и $p = 0,034$ соответственно) [18]. Частота накопления mut-p53 увеличивается с ростом злокачественности опухолей, в то время как

при доброкачественных опухолях накопления mut-p53 не встречается, а в злокачественных опухолях частота накопления увеличивается до 46% [19, 20].

В норме апоптоз наряду с участием в органогенезе, формообразовании и поддержании постоянства клеточного состава служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. Известны патологические состояния, при которых механизм программированной гибели клеток оказывается заблокированным, что приводит к бурной пролиферации раковых клеток, не сдерживаемой конкурирующим процессом апоптоза [21]. В частности, это относится к развитию предопухолевых процессов и РШМ, в которых ведущую роль играет папилломавирусная инфекция (ВПЧ). В настоящее время установлена отчетливая корреляция между носительством генитальных ВПЧ, иммортализацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией p53 и ассоциацией определенных типов (16-й и 18-й типы) ВПЧ с опухолями человека. Онкобелок E6 высокоонкогенных типов ВПЧ классифицируется как белок высокого риска (*high risk E6 proteins*), взаимодействует с антионкобелком p53 и образует с ним устойчивый комплекс. Это приводит к быстрой протеолитической деградации p53 в убиквитин-зависимом пути протеолиза. В противоположность белкам высокого риска, белки E6 низкого риска ВПЧ 6-го и 11-го типов неспособны к образованию комплексов с p53 инфицированных клеток, что согласуется с отсутствием у этих типов ВПЧ онкогенных потенциалов [22]. Кроме деградации p53 в результате взаимодействия p53 с белком E6 ВПЧ, E6 ингибирует такие функции дикого типа p53, как транскрипционная активация и транскрипционная репрессия, т. е. конкурирует с теми функциями, которые являются определяющими для супрессии опухолевого роста. E6 также способен увеличивать уровень мутагенеза и генетической нестабильности [23]. В работе китайских ученых мутации p53 выявлены лишь в 2,9% случаев ВПЧ-позитивных больных, что позволило сделать заключение о том, что мутации гена p53 для РШМ нетипичны [24]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, доказывающих, что ВПЧ-положительные больные с отсутствием мутаций в гене p53 имеют лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательные пациенты с наличием мутаций в гене p53 [25]. Таким образом, можно предполагать, что экспрессия белка E6 ВПЧ высокого риска оказывает на p53 такое же воздействие, что и соматические мутации, т. е. приводит к потере p53-регулируемой транскрипции и ингибированию нормального клеточного ответа на повреждения ДНК [23]. Другим трансформирующим геном ВПЧ является E7. Онкобелки E7 не обладают ферментативными функциями. Вирусные белки этого класса

являются посредниками в нарушении контроля клеточного роста, обрывая цепь физиологических сигналов клетки. Онкобелок E7 связывается с белком ретинобластомы (белок RB), что приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S-фазы клеточного деления. Экспрессия белка E7, как и белка E6, играет ключевую роль в репликации ВПЧ [22]. Апоптоз под действием E7 может проявляться как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути [23]. Имеются данные о том, что p53-зависимый апоптоз при ВПЧ-инфекции играет важную роль в резистентности опухоли к лучевой терапии (ЛТ) [26].

Регулятор клеточного деления c-myc

В тесном взаимодействии с p53 находится *c-myc*, являющийся центральным регулятором клеточного деления. Ген содержит участок, который построен из 3 экзонов, 2 промоторных и 2 транскрипционных частей. Кроме того, транскрипция онкогенов увеличивается после отдыха клеток при входе в G1-фазу. Этот онкоген играет роль в апоптозе клетки посредством связывания с MAX, P53, BAX и BCLX. Онкоген *c-myc* является доминирующим в активации РШМ. Большинство исследований предполагает активацию *c-myc* в 32–34 % случаев при РШМ. Усиление может коснуться увеличения размеров опухоли и увеличения размеров лимфатических узлов (ЛУ), а также может быть фактором риска или фактором прогноза, особенно при рецидиве опухоли [27]. Амплификация генов *c-myc* наблюдается в опухолях на поздних стадиях. Данные о прогностическом значении *c-myc* при цервикальном раке противоречивы. Ряд авторов указывают на взаимосвязь *c-myc* с высокой пролиферативной активностью новообразований, низкой степенью дифференцировки, более короткой продолжительностью жизни пациентов [28]. Некоторые исследователи обнаружили связь высокой экспрессии *c-myc* с неблагоприятным прогнозом [29], а другие этого не подтвердили [30, 31]. Результаты работы Н.А. Гаспарян (2007), изучавшей экспрессию ряда онкогенов как возможных маркеров прогнозирования эффективности ЛТ у больных РШМ, свидетельствуют об отсутствии предсказательной значимости *c-myc* для больных РШМ, подвергшихся лучевому лечению [32].

В ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» (Санкт-Петербург) было проведено исследование онкобелков p53, HER2 и *c-myc* при плоскоклеточном РШМ II–III стадии у больных до лечения и в процессе ЛТ ($n = 80$). Выявлено, что экспрессия p53 отмечалась в 30 % опухолей до начала лечения и в 49 % — в процессе ЛТ. Выявлена корреляция между экспрессией p53 до начала лечения и показателями общей и безрецидивной выживаемо-

сти: при высокой экспрессии 5-летняя выживаемость составила 53 %, при отсутствии ее или низкой экспрессии — 67 % ($p = 0,03$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость при экспрессии p53 составила 65 %, а при ее отсутствии — 81 % ($p = 0,01$). Экспрессия HER2 была обнаружена только в 2,5 %, что может свидетельствовать о его незначительной роли в патогенезе РШМ. Корреляции между экспрессией *c-myc* и отдаленными результатами лечения не выявлено. Таким образом, сверхэкспрессия p53 может рассматриваться в качестве предсказательного фактора при лучевом лечении РШМ, а уровень экспрессии *c-myc* для предсказания эффективности лечения незначим [3].

Таким образом, продукты онкогенов (*c-myc* и p53) могут рассматриваться в качестве биомаркеров течения заболевания и эффективности проводимого лечения. Противоречивые результаты исследований делают актуальным изучение данных онкобелков.

Пролиферативный индекс Ki-67

Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса Ki-67. Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухоли. Пролиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химиотерапии (ХТ) и ЛТ [33].

В мировой литературе нет единого мнения о влиянии пролиферативной активности опухолей на их радиочувствительность. Ряд авторов указывают на отсутствие зависимости пролиферативной активности и ответа на ЛТ у больных РШМ [34]. Другие авторы доказывают зависимость эффекта химиолучевой терапии (ХЛТ) при РШМ от пролиферативной активности опухоли. По данным S. Sahebali et al. (2003), лучшие результаты лечения были достигнуты у больных РШМ с изначально высоким индексом пролиферации в сравнении с больными с более низкими показателями Ki-67 [35]. Результаты этого исследования разнятся с данными, полученными другими учеными. В.Л. Винокуров и соавт. (2008) сообщают, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного РШМ предопределяет отдаленные результаты его лучевого лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы ($Ki-67 < 50\%$) 5-летняя выживаемость равна 77 %, а средняя продолжительность жизни составляет 80 мес; при показателе Ki-67 выше медианы ($Ki-67 > 50\%$) 5-летняя выживаемость понижается до 47 %, а длительность жизни уменьшается до 47 мес ($p = 0,002$) [36]. В работе М.Е. Кузнецовой и соавт. (2007) было пока-

зано влияние уровня индекса пролиферации Ki-67 на непосредственный эффект ЛТ у больных РШМ. Так, у пациенток, у которых по завершении ЛТ было констатировано клиническое излечение, Ki-67 в процессе лечения снизился в 2 раза (с $42,3 \pm 3,5\%$ до $20,5 \pm 3,7\%$). У больных РШМ с отсутствием эффекта или с незначительным клиническим улучшением после завершения лечения отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности опухоли (с $66,2 \pm 8,1\%$ до начала лечения до $57 \pm 7\%$ в процессе его) [37]. В настоящее время нет единого мнения о влиянии Ki-67 на радиочувствительность опухолей шейки матки, о критическом прогностическом уровне пролиферативной активности РШМ и ее связи с клинико-морфологическими факторами прогноза течения и исхода заболевания [38]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований в этом направлении. В связи с тем, что после лучевого лечения в течение 5 лет погибают от 30 до 45 % больных, прогнозирование результатов сочетанной ЛТ представляет важную практическую задачу [39]. Одним из маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к ХТ и ЛТ, может быть p16INK4a.

Ингибитор циклинзависимых киназ p16INK4a

Белок p16INK4a представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ. Ген *INK4a*, кодирующий данный белок, относится к числу супрессоров опухолевого роста. По частоте нарушений в опухолях различных локализаций ген *INK4a* занимает 2-е место после гена-супрессора *p53*. Причины повышенной экспрессии p16INK4a до конца не выявлены [40]. Активность p16INK4a повышается при экспрессии ряда вирусных или клеточных онкогенов. Такой эффект обусловлен присутствием в гене *INK4a* респонсивных элементов для транскрипционного фактора E2F, активируемого многими онкогенами. Нормальное функционирование продуктов гена *INK4a* эффективно предотвращает дальнейшее размножение клеток, в которых произошла активация какого-либо из представителей большой группы онкогенов [13]. Различными исследователями было выявлено многократное увеличение содержания этого белка в клетках карцином и дисплазий шейки матки по сравнению с его экспрессией в нормальных клетках цервикального эпителия [41]. Если в других опухолях экспрессия p16INK4a подавлена за счет гиперметилирования, точечных мутаций и потери гетерозиготности (ЛОН), то опухоли шейки матки представляют в этом плане особый интерес, что обусловлено наличием ВПЧ как этиологического фактора развития РШМ. Ген *E7* ВПЧ взаимодействует с RB и инактивирует его [42]. Появление клеток, экспрессирующих белок p16INK4a, наблюдается уже на ранних стадиях опухолевого процесса

и при раке *in situ* виден четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В нормальных клетках эпителия шейки матки окрашивание отсутствует [43].

В работе Н.Л. Чазовой и соавт. (2007) изучалась экспрессия белка-ингибитора циклинзависимых киназ p16INK4a у 25 больных РШМ в качестве возможного прогностического фактора. В случае отсутствия эффекта от неоадьювантной ХТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) экспрессия белка не изменялась. При высокой степени патоморфоза резко снижалась интенсивность окрашивания опухолевых клеток, исчезала в клетках с усиленной кератинизацией и с наиболее выраженными дистрофическими изменениями [44]. В работе Н.А. Швеца (2008) показана высокая экспрессия онкобелков p16, COX-2 и PTEN у больных МР РШМ в 95,2 %, 69,2 % и 84,6 % случаев соответственно. Повышение экспрессии онкобелков p53, p16, COX-2 и PTEN после неоадьювантной терапии (ЛТ, ХТ, ХЛТ) выявляется в 23–55 % при продолженном росте опухоли и служит неблагоприятным прогностическим фактором [45].

Таким образом, изучение экспрессии p16INK4a у больных МР РШМ, его динамика на фоне проводимого лечения (ЛТ, ХЛТ), выявление различий в его экспрессии у ВПЧ-инфицированных и вирус-негативных больных представляет научный интерес в плане прогнозирования течения заболевания и получения новых сведений об индивидуальных особенностях опухолей шейки матки.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR

EGFR является трансмембранным гликопротеином, локализующимся на хромосоме 7p12. EGFR функционирует через димеризацию, активируя тирозинкиназу, участвуя в регуляции нормальной и неопластической клеточной пролиферации. Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 и ErB4/HER4. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. Основными лигандами для EGFR являются EGF и трансформирующий α -фактор роста (TGF- α). Фосфорилирование рецептора при его связывании с лигандами и активации приводит к запуску различных сигнальных путей, которые запускают деление, выживаемость, подвижность, инвазию и метастазирование клеток [46]. При трансформации клеток происходит усиление синтеза этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток (гиперэкспрессия). EGFR присутствует во многих нормальных тканях и выраженная экспрессия наблюдается в солидных опухолях, включая РШМ [47]. Экспериментальные исследования позволили выявить, что

активация EGFR играет важную роль в активации пролиферации опухолевых клеток, стимуляции ангиогенеза, метастазирования и резистентности к ХТ и ЛТ, а также ингибировании апоптоза [48]. Роль EGFR как прогностического маркера при РШМ окончательно не определена. Экспрессия EGFR не связана с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные ЛУ. Вместе с тем показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к ЛТ, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib–IV стадии у 32 (28 %) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71 %) – положительный [49]. Экспрессия EGFR в некоторых исследованиях служила фактором неблагоприятного прогноза для больных РШМ, получивших ЛТ [50]. В то же время другие исследователи имеют противоположные данные [51]. Таким образом, определение роли EGFR при МР РШМ требует дальнейшего изучения.

Эндотелиальный фактор роста сосудов VEGF

В настоящее время принято считать, что среди различных ростовых факторов ключевую роль в ангиогенезе опухолей играет ростовой фактор эндотелия сосудов – VEGF, мощный митоген клеток эндотелия сосудов [52]. VEGF относится к цитокинам и играет центральную роль в ангиогенезе, продуцируется опухолевыми клетками и вызывает образование новых сосудов. VEGF вызывает миграцию клеток эндотелия, их инвазию в коллагеновый гель и повышает проницаемость сосудов. Повышенная экспрессия этого ростового фактора обнаруживается в большинстве солидных опухолей. VEGF в связанной форме может находиться в цитоплазме нормальных клеток. Рецепторы к VEGF α экспрессируются почти исключительно в клетках эндотелия кровеносных сосудов, преимущественно в сосудах, прилегающих к опухоли и проникающих в нее. Исследователи сообщают о корреляции между экспрессией сосудистого фактора роста и опухолевой инвазией и метастазами в ЛУ [53]. В работе V.M. Nagy et al. (2011) изучено прогностическое значение биологических маркеров ангиогенеза и их влияние на эффективность лечения цервикального рака. Однофакторный анализ продемонстрировал взаимосвязь ответа опухоли на проводимое лечение с экспрессией VEGFR, размером опухоли и возрастом пациентов, в то время как многофакторный анализ выделил значимым фактором только экспрессию VEGFR [54]. При плоскоклеточном типе РШМ уровни VEGF, VEGF-с перед началом лечения значительно коррелируют со стадией процесса и большой массой

опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные ЛУ. Высокая экспрессия VEGF-с также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли и низким ответом на ХЛТ, причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже эффективность ХТ у больных РШМ. Отмечено, что концентрация VEGF, VEGF-с существенно снижается в сыворотке крови больных РШМ после проведенного лечения [55]. Убедительные доказательства того, что опухоль секретирует растворимые активаторы ангиогенеза, являющиеся сигналом начала процесса ветвления новых капилляров для покоящейся системы, стимулируют поиск факторов ангиогенеза опухоли [52].

Циклооксигеназы

Циклооксигеназы, преимущественно COX-2, вовлечены во многие процессы канцерогенеза. Являясь основным регулятором простагландинового синтеза, участвуют в воспалении, вызывая последующие пролиферацию и ангиогенез. Высокая экспрессия COX-2 рассматривается как плохой прогностический признак при РШМ [56, 57]. Установлена корреляция между экспрессией COX-2 и инвазией в ЛУ и параметров [58]. Экспрессия COX-2 более значима для молодых женщин с МР РШМ, обуславливая у них худший прогноз, чем в более старших группах [54]. В исследовании D.K. Gaffney et al. проанализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и показано, что высокая экспрессия VEGF, EGFR, COX-II, CD34 коррелирует с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости [59].

Таким образом, в настоящее время много внимания уделяется значению ИГХ-показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, определяющих особенности течения и исхода онкологического заболевания и чувствительность опухоли к проводимой терапии новообразований, и их ответ на лечебные воздействия зависит и от репаративных потенциалов опухолевых клеток. Используя совокупность ИГХ-показателей, а именно уровень пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2), опухолевых супрессоров (p53), факторов клеточной пролиферации (EGFR) и ангиогенеза (VEGF, COX-2), возможно изучить биологический портрет опухоли при РШМ. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных МР РШМ позволит дать научное объяснение различному течению заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия пациенткам с МР РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козаченко В.П. Рак шейки матки. Совр онкол 2000;2(2):141–8.
2. Киселева М.В. Оптимизация внутривидовой лучевой терапии рака шейки матки. Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2001. 157 с.
3. Гаспарян Н.А., Пожариский К.М., Жаринов Г.М. и соавт. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2/neu, c-myc при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки. Вopr онкол 2007; 53(4):439–44.
4. Prognostic Factors in Cancer. Edited by P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson et al. Факторы прогноза в онкологии. Пер. с англ. под ред. В.Е. Кратенка. Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. 332 с.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. 349 с.
6. Пищик Н.И. Социально-демографические, клинические и морфологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком шейки матки. Онкол журн 2010;4(4):16. Онкол журн 2011;5(1):17.
7. Yuki H. et al. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIb uterine cervical cancer. Jpn J Cancer Res 2000;91:127–34.
8. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методов для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патол 2000;5:3–11.
9. Абрамов И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии. Вopr онкол 2003;49:21–30.
10. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В., Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки. Мед науки 2012;7:269–72.
11. Пономарева Ю.Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. Сборник статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Каплевича. Томск: СИБГМУ, 2004. 413 с.
12. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1999;85(8):1799–809.
13. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 125–56.
14. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биол хим 2007;47:3–52.
15. Петров С.В., Райхман Н.Г. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2000. 287 с.
16. Carriho C., Gouveia P., Cantel M. et al. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women. Pathol Res Pract 2003;199:303–11.
17. Wang J.L., Zheng B.Y., Li X.D. et al. Predictive significance of the alterations of p16INK4a, p14ARF, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. Clin Cancer Res 2004;10:2407–14.
18. Пономарева Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 14 с.
19. Uemura K., Hiyama E., Murakami Y. et al. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours. Oncol Rep 2003;10(2):277–83.
20. Bergan A., Gladhaug I.P., Schjolberg A. et al. P53 accumulation confers prognostic information in resectable adenocarcinomas with ductal but not with intestinal differentiation in the pancreatic head. Int J Oncol 2000;17(5):921–6.
21. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death. Eur J Biochem 1996;236(1):26.
22. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. Цитонины и воспал 2003;2:31–8.
23. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 287–97.
24. Qiu X., Zhao M., Tan Y. et al. The synchronous detection of HPV, H-ras and p53 in cervical carcinoma tissues and distribution of HPV infection between the high incidence area and the common area. Experimental Oncol 2002;24:194–7.
25. Tommasino M., Accardi R., Caldeira S. et al. The Role of TP53 in Cervical Carcinogenesis. Human Mutation 2003;21:307–12.
26. Patimaporn Chaopachayakul, Patcharee Jearanaikoon, Pissamai Yuenyao, Temduang Limpaboon Aberrant DNA methylation of apoptotic signaling genes in patients responsive and nonresponsive to therapy for cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2010;202:281.
27. Макимбетов Э.К., Айтышова Д.К. Молекулярная биология рака шейки матки (обзор). Вестн КРСУ 2005;5(5):94–101.
28. Pelengaris S., Khan M., Evan G. Suppressor of Myc-induced apoptosis in beta-cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers cancerogenic progression. Cell 2002;109:321–34.
29. Bourhis J., Le M.G., Barrois M. et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1990;8:1789–96.
30. Brenna S.M.F., Zeferino L.C., Pinto G.A. et al. C-myc protein expression is not an independent prognostic predictor in cervical squamous cell carcinoma Braz J Med Biol Res 2002;35:425–30.
31. Soh L.T., Heng D., Lee I.W. et al. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2002;12:465–74.
32. Гаспарян Н.А. Значение экспрессии онкобелков p53, HER2 и c-myc для прогнозирования эффективности лучевой терапии больных плоскоклеточным раком шейки матки (клинико-иммуногистохимическое исследование). Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2007. 103 с.
33. Sultana H., Kigawa J., Kanamori Y. et al. Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer. Ann Oncol 2003;14:214–9.
34. Oka K., Arai T. MIB 1 growth fraction is not related to prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. Int J Gynecol Pathol 1996;15:23–7.
35. Sahebali S., Depuydt C.E., Segers K. et al. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? J Clin Pathol 2003;56:681–86.
36. Винокуров В.Л., Пожариский К.М., Жаринов Г.М. и соавт. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии. Вopr онкол 2008;4:463–70.
37. Кузнецова М.Е., Пожариский К.М., Винокуров В.Л. и соавт. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местнораспространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование). Вopr онкол 2007;53(2):175–80.
38. Liu S.S., Tsang B.K., Cheung A.N. et al. Anti-apoptotic proteins, apoptotic and proliferative parameters and their prognostic significance in cervical carcinoma. Eur J Cancer 2001;7(9):1104–10.

39. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
40. Lowe S.W., Sherr C.J. Tumor suppression by INK4a-Arf: progress and puzzles. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:77–83.
41. Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. и соавт. Экспрессия белкового маркера p16INK4a в раке шейки матки. *Архив патол* 2002;1:22–4.
42. Киселев Ф., Мазуренко Н., Киселева Н. и соавт. Молекулярные маркеры рака шейки матки. *Вестн РАМН* 2002;1:8–14.
43. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки. *Вестн РАМН* 2007;11:25–32.
44. Чазова Н.Л., Бершанская А.М., Мельникова Н.В. Влияние предоперационной терапии на экспрессию онкобелка p16INK4a в раке шейки матки. *Материалы XI Российского онкологического конгресса, 2007. С. 220.*
45. Швеи Н.А. Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неoadъювантной терапии. *Дис. ... канд. мед. наук, М., 2008. 21 с.*
46. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37(4):3–8.
47. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncolog* 2002;7(4):2–8.
48. Степанова Е.В., Файнштейн И.А. Молекулярно-биологические маркеры рака поджелудочной железы: значение в клинической практике. *Вестн РОНЦ РАМН* 2011;22(1):3–12.
49. Perez-Regadera J. et al. Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy. *ECCO, 2005;13:925.*
50. Kersemaekers A.M., Fleuren G.J., Kenter G.G. et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1999;5(3):577–86.
51. Ngan H.Y., Cheung A.N., Liu S.S. et al. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 in squamous cell carcinoma of the cervix: correlation with human papillomavirus and prognosis. *Tumour Biol* 2001;22(3):176–83.
52. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. *Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 429–48.*
53. Hashimoto I., Kodama J., Seki N. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85(1):93–7.
54. Viorica Magdalena Nagy, R. Buiga, Ioana Briet et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):53–9.
55. Mitsuhashi A., Suzuka K., Seki K. et al. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-c levels as tumor markers in patients with cervical cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2005;23(16):507.
56. Young J.L., Jazaeri A.A., Darus C.J., Modesitt S.C. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol* 2008;109:140–5.
57. Lindström A.K., Stendahl U., Tot T. et al. Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expression. *Anticancer Res* 2007;27:1609–16.
58. Ryu H.S., Chang K.H., Yang H.W. et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage IB cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):320–5.
59. Gaffney D.K., Haslam D., Tsodikov A. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):922–8.