

Виктория Лаертовна Карапетян¹, Евгения Владиславовна Степанова²,
Анатолий Юрьевич Барышников³, Сега Овиковна Никогосян⁴,
Виктор Васильевич Кузнецов⁵

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РАКА ЯИЧНИКОВ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ

¹ Соискатель, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной диагностики
и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Профессор, г. м. н., заведующий, отделение онкогинекологии НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение онкогинекологии;
Виктория Лаертовна Карапетян; e-mail: viktoriyadoc@gmail.com

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников — одна из основных причин смертности среди женщин. Расширение знаний о молекулярных маркерах и изучение их экспрессии поможет прогнозировать течение заболевания. Большое внимание уделяется изучению степени амплификации генов и экспрессии соответствующих рецепторов и белков, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. Характеризуя биологические особенности каждой конкретной опухоли, молекулярные маркеры могут помочь в прогнозировании исхода заболевания и в индивидуализации лекарственного лечения. Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли у 48 больных злокачественными эпителиальными новообразованиями яичников было проведено изучение экспрессии белков p53, Ki-67 и VEGF. Показано, что у больных с высокой экспрессией p53-mut, Ki-67 и VEGF в первичной опухоли прогноз при раке яичников ранних стадий неблагоприятный.

Ключевые слова: рак яичников, белки p53-mut, Ki-67 и VEGF, прогноз заболевания.

Злокачественные опухоли яичников — одна из актуальных проблем в клинической онкологии. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 192 тыс. новых случаев рака яичников (РЯ) и более 114 тыс. женщин умирают от злокачественных опухолей яичников. В России ежегодно РЯ выявляют более чем у 11 тыс. женщин (10,17 случая на 100 тыс. женщин), стандартный показатель смертности составляет соответственно 7,3 тыс. на 100 тыс. Пятилетняя выживаемость больных этой категории не превышает 35% [1; 2].

Причиной высокой смертности больных со злокачественными опухолями яичников служит бессимптомное

течение заболевания на ранних стадиях, что приводит к позднему обращению больных к врачу и, следовательно, распознаванию заболевания на поздних стадиях [3; 4].

Одним из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров. Определение различных маркеров в клетках опухоли может давать дополнительную информацию о биологической особенности опухоли. Большое внимание уделяется изучению маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию клетки и ангиогенез. К ним относятся белки p53, Ki-67 и VEGF [5].

Центральную роль в развитии апоптоза играют ген — супрессор опухолевого роста и соответствующий ему белок p53 [6]. Мутации гена p53 — самое частое генетическое нарушение при развитии злокачественных опухолей. При РЯ, по данным различных исследовате-

лей, мутантный ген *p53* обнаруживается у 44—64% больных [7]. При I—II стадии РЯ мутантный ген *p53* выявляется значительно реже, чем при III—IV стадии (23 и 57% соответственно) [8].

Установлено также, что наиболее часто экспрессия мутантного гена *p53* наблюдается при серозной цистаденокарциноме (СЦАК) — 57,9%, сравнительно реже отмечается при эндометриоидной цистаденокарциноме (ЭЦАК) — 25,6% и муцинозной аденокарциноме (МЦАК) — 22% [9]. По данным многих авторов, высокая экспрессия белка *p53* коррелирует с общей выживаемостью [10].

Одним из молекулярных маркеров, характеризующих биологические свойства злокачественных новообразований, является так называемая пролиферативная активность (ПА) опухоли, от которой можно судить путем определения степени экспрессии негистонного белка (Ki-67). Экспрессия Ki-67 при РЯ выявлена в 98% случаев [11; 12]. Проллиферативный индекс Ki-67 при разных гистологических формах РЯ неодинаков. Сообщается о высоком индексе Ki-67 в ткани СЦАК (20,1%), в ткани ЭЦАК и МЦАК этот показатель составляет 12,2 и 5,7% соответственно [13; 14].

Имеются данные о самой низкой выживаемости больных при высоком индексе Ki-67 в ткани СЦАК [15].

Наиболее значимым стимулятором ангиогенеза опухоли является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Стимулируя образование новых сосудов, он обеспечивает дальнейший рост и развитие опухоли [16; 17].

Показано, что VEGF содержится в опухоли 97% больных РЯ, при этом у 56% больных экспрессия VEGF оценивается как выраженная [18]. Имеется прямая корреляция между частотой экспрессии VEGF и стадией болезни (при III стадии он выявляется у 41,4% больных, при I—II стадии — у 13,5%) [19]. Соотношение экспрессии VEGF в первичной опухоли и метастатической опухоли имеет прогностическое значение. Возврат болезни наступает гораздо быстрее в случаях, когда уровень экспрессии VEGF в метастазах выше, чем в ткани первичной опухоли [20].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения онкогинекологии (заведующий — проф., д. м. н. В. В. Кузнецов) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН совместно с лабораторией Института экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей (руководитель — проф., д. м. н. А. Ю. Барышников).

В исследование включены 48 больных РЯ I—II стадии, которые находились на лечении в РОНЦ им. Н. Н. Блохина. У всех больных методом иммуногистохимии была оценена экспрессия белков *p53* мутантного типа (*p53-mut*), Ki-67 и VEGF.

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему DAB + (ДАКО). Результаты окрашивания оценивали с применением светового микроскопа «Leica» (Германия)

под увеличением 10, 20 и 40. Для маркера оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток определяли в зонах, содержащих их максимальное количество.

В исследовании применяли следующие критерии оценки маркеров:

- 1) опухоль считали отрицательной по *p53*, если в ее ткани отсутствовала ядерная реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по *p53*, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток;
- 2) для оценки ПА опухоли подсчитывали количество Ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящихся на 200—300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле: ПА = число Ki-67-положительных клеток × 100 / общее количество клеток;
- 3) опухоль считали отрицательной по VEGF, если в ее ткани отсутствовала цитоплазматическая реактивность с антителами или количество окрашенных клеток было менее 25%, и положительной по VEGF, если было окрашено более 25% опухолевых клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия мутантного гена *p53* выявлена в 16 из 48 (33,3%) наблюдений. Из них в 12 случаях новообразование имело строение СЦАК, в 3 — ЭЦАК и только в одном случае — МЦАК.

Средний уровень экспрессии *p53-mut* у больных с СЦАК составил $93,8 \pm 6,3\%$, у больных с ЭЦАК — $68,3 \pm 31,7\%$ и у одной пациентки с МЦАК — 100%. Экспрессия *p53* в опухолевой ткани выявлена у 46,1% больных с СЦАК, у 18,8% — с ЭЦАК и у 16,7% — с МЦАК ($p = 0,044$; рис. 1).

У пациенток, не имевших родов в анамнезе, экспрессия белка *p53-mut* в ткани опухоли наблюдалась в 11,1% случаев, у рожавших хотя бы один раз — в 39,4% ($p = 0,041$).

У больных с высокой (G1) степенью дифференцировки опухоли экспрессия белка *p53* в опухолевых клетках отмечена в 25% случаев, с умеренной (G2) — в 36,4%, с низкой (G3) — в 35,3% ($p > 0,05$).

Анализ отдаленных результатов лечения больных РЯ I—II стадии в зависимости от экспрессии *p53-mut* в ткани опухоли показал, что при наличии *p53* все больные умерли в течение первых 6 лет, тогда как 85% пациенток без экспрессии белка пережили 10-летний период после лечения ($p > 0,05$; см. табл. 1). По данным анализа 5-летней безрецидивной выживаемости, в группе больных, у которых опухоль экспрессировала белок *p53*, выживаемость и медиана продолжительности жизни составили $39,5 \pm 14,8\%$ и $33,0 \pm 5,3$ мес соответственно, тогда как в группе больных без экспрессии белка *p53* выживаемость составила $77,9 \pm 10,0\%$, а медиана продолжительности жизни не была достигнута ($p = 0,0042$).

Белок Ki-67 выявлен во всех образцах опухолей. Из 48 образцов 26 составили образцы СЦАК, 16 — ЭЦАК и 6 — МЦАК. Уровень экспрессии маркера в образцах опухолевой ткани колебался от 1 до 90%. Содержание Ki-67-положительных клеток было достоверно выше в образцах СЦАК — 45% (по медиане — в 3,6 раза), чем в образцах ЭЦАК и МЦАК ($p = 0,04$). При этом содержа-

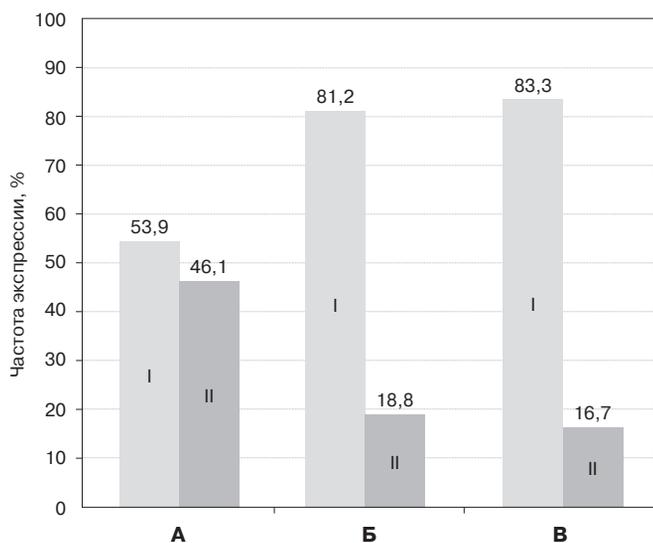


Рисунок 1. Частота экспрессии p53-mut в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от ее гистологического строения. I — экспрессия есть; II — экспрессии нет. А. СЦАК. Б. ЭЦАК. В. МЦАК.

ние маркера было практически одинаковым у больных как с ЭЦАК (12,5%), так и с МЦАК (12,5%; табл. 2).

Содержание Ki-67-положительных клеток в опухоли оказалось выше у больных РЯ I—II стадии, у которых помимо РЯ имелась миома матки (49,7 ± 7,0%) независимо от гистологического строения опухоли. В отсутствие миомы матки этот показатель составил всего 27,3 ± 5,1% (p = 0,01).

У больных с СЦАК содержание Ki-67 было минимальным при высокой степени дифференцировки (7,5 ± 2,5%), а при умеренной (49,2 ± 8,8%) и низкой (51,8 ± 8,9%) — было достоверно выше (p = 0,049).

Выявлена достоверная связь между уровнем (количеством Ki-67-положительных клеток) Ki-67 в ткани СЦАК и возрастом больных. Экспрессия Ki-67 в ткани опухолей была сравнительно низкая у больных молодого возраста и более выраженная у лиц в возрасте 62 лет и старше (r = 0,44; p = 0,026).

В то же время отмечена взаимосвязь между уровнем экспрессии белка Ki-67 и индексом массы тела у больных с ЭЦАК. Содержание белка Ki-67 в ткани опухоли было высоким у больных с низким индексом массы тела и, наоборот, низким при высоком индексе массы тела (r = -0,8; p = 0,001).

При умеренной и низкой степени дифференцировки опухоли высокий уровень CA-125 сопровождался высокой экспрессией белка Ki-67 (r = 0,31; p > 0,05).

Результаты оценки выживаемости больных в зависимости от экспрессии белка Ki-67 показали, что при экспрессии белка в опухоли от 50% и более только 1/3 пациенток пережили 10-летний срок, а медиана длительности жизни достигала 5,8 года. В то же время при Ki-67 менее 50% общая 10-летняя выживаемость больных РЯ составила 85,7%.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость по предложенному пороговому значению в группе больных с Ki-67 менее 50% составила 65,1 ± 10,9%, а в группе больных с Ki-67 от 50% и более — 58,4 ± 16,3%.

Белок VEGF выявлен в 41 (85,4%) случае. Из них в 22 случаях новообразование имело строение СЦАК, в 15 случаях — ЭЦАК и в 4 случаях — МЦАК. При этом в 72,9% случаев содержание белка VEGF было высоким (80—100%). В среднем содержание VEGF-положительных клеток было примерно одинаковым во всех группах и составило 91,8 ± 4,1% в группе больных с СЦАК, 98,3 ± 1,7% — с ЭЦАК и 92,5 ± 7,5% — с МЦАК.

Частота выявления VEGF составила 84,6% у больных с СЦАК, 93,8% — у больных с ЭЦАК и 66,7% — у больных с МЦАК (p > 0,05; рис. 2).

Экспрессия VEGF наблюдалась также на эндотелиальных клетках сосудов опухолевой ткани.

Степень экспрессии белка VEGF при Ia и Ib стадиях составила 91 ± 4,5%, при Ic стадии — 93,1 ± 4,5% и заметно повышалась при IIa—IIc стадиях — 100% (p > 0,05).

Содержание VEGF-положительных опухолевых клеток в группе больных, у которых помимо РЯ была миома матки, достоверно выше, чем у больных без миомы (98,1 ± 1,9 и 86,8 ± 5,6% соответственно; p = 0,026).

Сочетанная экспрессия белков VEGF и p53 выявлена в опухоли в 34,6% случаев у больных с СЦАК и в 2—3 раза реже у больных с ЭЦАК и с МЦАК (12,6 и 16,7% соответственно; p = 0,03).

Анализ отдаленных результатов лечения больных РЯ I—II стадии позволил выявить тенденцию к повышению выживаемости в случае экспрессии белка VEGF. В группе больных без экспрессии VEGF 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 75 ± 21,7%, у больных с экспрессией VEGF — 60,3 ± 10% (p > 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, экспрессия белков p53, Ki-67 и VEGF обнаружена в 33,3, 100 и 85,4% образцов независимо от гистологической структуры опухоли.

Таблица 1

Отдаленные результаты лечения больных РЯ I—II стадии в зависимости от экспрессии белка p53-mut в ткани опухолей

Экспрессия p53-mut	Абс. число	Медиана, мес	Выживаемость, %		
			3-летняя	5-летняя	10-летняя
Нет	32	Не достигнута	94,7 ± 5,1	85,3 ± 10,1	85,3 ± 10,1
Есть	16	69,0 ± 15,8	90,9 ± 8,7	72,7 ± 17,7	0

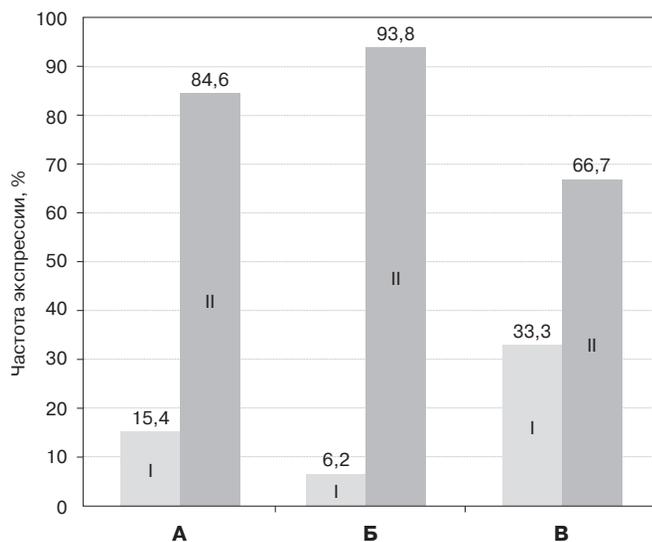


Рисунок 2. Частота экспрессии VEGF в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от ее гистологического строения. I — экспрессия есть; II — экспрессии нет. А. СЦАК. Б. ЭЦАК. В. МЦАК.

По данным нашего исследования, p53-mut экспрессировался клетками СЦАК почти в 3 раза чаще, чем клетками ЭЦАК и МЦАК. У рожавших пациенток экспрессия мутантного белка p53 в ткани опухоли наблюдается чаще, чем у нерожавших ($p = 0,041$).

Анализ отдаленных результатов лечения больных показал, что экспрессия p53-mut в ткани опухоли коррелирует с низкой 5-летней безрецидивной выживаемостью больных ($p = 0,0042$).

Экспрессия Ki-67 выявлена во всех исследованных образцах, и его содержание было достоверно выше у больных с СЦАК. Показано, что экспрессия белка Ki-67 коррелирует с возрастом больных с СЦАК ($r = 0,44$; $p = 0,026$). Экспрессия белка достоверно повышалась у больных с наличием в анамнезе миомы матки. Высокая экспрессия Ki-67 сопровождалась более низкой выживаемостью больных.

Экспрессия VEGF в ткани опухоли была высокой при IIa—IIc стадиях (до 100%). Содержание маркера было до-

стоверно выше в случаях наличия в анамнезе у больной миомы матки. Сочетанная экспрессия VEGF и p53 достоверно чаще встречалась при серозной форме рака.

Анализ оценки выживаемости больных в зависимости от экспрессии белка VEGF показал тенденцию к снижению данного показателя в случае экспрессии VEGF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопление белков p53, Ki-67 и VEGF в опухолевых клетках больных РЯ начальных стадий имеет прогностическую значимость. Высокое содержание Ki-67 в ткани опухоли сопряжено с неблагоприятным прогнозом у больных, особенно при СЦАК начальных стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, № 3 (прил. 1).
2. Урманчеева А. Ф., Мешкова И. Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников // Практ. онкол. — 2000. — № 4. — С. 7—13.
3. Жордания К. И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичников. // Современ. онкол. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 14—22.
4. Нечаева И. Д. Опухоли яичников. — М: Медицина, 1987. — С. 215.
5. Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онкол. журн. — 1996. — № 1. — С. 58—61.
6. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. — 2000. — Т. 65, № 1. — С. 5—33.
7. Spontaneous apoptosis in ovarian carcinomas: a positive association with p53 gene mutation is dependent on growth fraction / Kupryjańczyk J., Dansonka-Mieszkowska A., Szymańska T., Karpińska G., Rembiszewska A., Rusin M., Konopiński R., Kraszewska E., Timorek A., Yandell D. W., Stelmachów J. // Br. J. Cancer (Scotland). — 2000. — Vol. 82. — P. 579—583.
8. p53 overexpression is associated with cytoreduction and response to chemotherapy in ovarian cancer / Ferrandina G., Fagotti A., Salerno M. G., Natali P. G., Mottolese M., Maneschi F., De Pasqua A., Benedetti-Panici P., Mancuso S., Scambia G. // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81. — P. 733—740.
9. p53 and mdm2 as prognostic indicators in patients with epithelial ovarian cancer: a multivariate analysis / Dogan E., Saygili U., Tuna B., Gol M., Gürel D., Acar B., Koyuncuoglu M. // Gynecol. Oncol. — 2005. — Vol. 97, N 1. — P. 46—52.
10. Apoptosis in epithelial ovarian tumors Prognostic significance of clinical and histopathologic factors and its association with the immunohistochemical expression of apoptotic regulatory proteins (p53, bcl-2 and

Таблица 2

Экспрессия Ki-67 в опухоли больных РЯ I—II стадии в зависимости от гистологической формы опухоли^a

Гистологическая форма опухоли	Число образцов	Среднее содержание клеток, экспрессирующих Ki-67, %	Медиана содержания клеток, экспрессирующих Ki-67, %
СЦАК	26	43,8 ± 5,9	45,0
ЭЦАК	16	23,4 ± 5,8	12,5
МЦАК	6	25,8 ± 13,5	12,5
Всего	48	29,2 ± 5,7	23,7

^a Различия между СЦАК и ЭЦАК, СЦАК и МЦАК статистически значимы ($p = 0,04$).

bax) / de la Torre F. J., Garcia A., Gil-Moreno A., Planaguma J., Reventos J., Ramón y Cajal S., Xercavins J. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2007. — Vol. 130, N 1. — P. 121—128.

11. Clinical significance of catenin/collagen IV, and Ki-67 expression in epithelial ovarian cancer / Anttila M., Kosma V. M., Ji H., Wei-Ling X., Puolakka J., Juhola M., Saarikoski S., Syrjänen K. // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 2591—2600.

12. The clinical importance of Ki-67, p16, p14, and p57 expression in patients with advanced ovarian carcinoma / Khouja M. H., Baeke-landt M., Nesland J. M., Holm R. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 418—425.

13. Expression of cell cycle regulatory proteins in ovaries prophylactically removed from Jewish Ashkenazi BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: correlation with histopathology / Kerner R., Sabo E., Gershoni-Baruch R., Beck D., Ben-Izhak O. // *Gynecol. Oncol.* — 2005. — Vol. 99, N 2. — P. 367—375.

14. The impact of c-kit and Ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma / Khalifeh I., Munkarah A. R., Schimp V., Morris R., Lawrence W. D., Ali-Fehmi R. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2005. — Vol. 24, N 3. — P. 228—234.

15. Ovarian Carcinoma Subtypes Are Different Diseases: Implications for Biomarker Studies / Köbel M., Kalloger S. E., Boyd N., McKinney S., Mehl E., Palmer C., Leung S., Bowen N. J., Ionescu D. N., Raj-

put A., Prentice L. M., Miller D., Santos J., Swenerton K., Gilks C. B., Huntsman D. // *PLoS Med.* — 2008. — Vol. 5, N 12. — P. 232.

16. Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo / Cao Y., Linden P., Farnebo J., Cao R., Eriksson A., Kumar V., Qi J. H., Claesson-Welsh L., Alitalo K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 14 389—14 394.

17. Ferrara N., Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nat. Med.* — 1999. — Vol. 5. — P. 1359—1364.

18. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels / Yamamoto S., Konishi I., Mandai M., Kuroda H., Komatsu T., Nanbu K., Sakahara H., Mori T. // *Br. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 76. — P. 1221—1227.

19. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma / Paley P. J., Staskus K. A., Gebhard K., Mohanraj D., Twigg L. B., Carson L. F., Ramakrishnan S. // *Cancer Jul.* — 1997. — Vol. 80, N 1. — P. 98—106.

20. Clinical implications of expression of vascular endothelial growth factor in metastatic lesion of ovarian cancer / Fujimoto J., Sakaguchi H., Aoki I., Khatun S., Tamaya T. // *Br. J. Cancer.* — 2001. — Vol. 85, N 3. — P. 313—316.

Поступила 19.01.2011

*Victoria Laertovna Karapetyan¹, Evgenia Vladislavovna Stepanova²,
Anatoliy Yurievich Baryshnikov³, Seda Ovikovna Nikogosyan⁴,
Victor Vasilievich Kuznetsov⁵*

MOLECULAR BIOLOGICAL FACTORS OF PROGNOSIS IN PATIENTS WITH EARLY OVARIAN CANCER

¹ Applicant, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Tumor Experimental Diagnosis and Biotherapy Laboratory,
Experimental Diagnosis and Tumor Therapy Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Director, Tumor Experimental Diagnosis and Therapy Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁴ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁵ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Oncogynecology Department, Clinical Oncology Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Karapetyan Victoria Laertovna, Oncogynecology Department,
Clinical Oncology Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF;
e-mail: viktoriyadoc@gmail.ru

Epithelial ovarian carcinoma is a main cause of death in women. Deeper insight in molecular markers and their expression helps to predict disease course. Investigators focus on study of gene amplification and expression of respective receptors and proteins involved in apoptosis, cell proliferation and angiogenesis. The molecular markers characterize biological behavior of each specific tumor and may therefore be useful in prognosis of disease outcome and selection of patient-tailored treatment. Study of p53, Ki-67 and VEGF expression in the primary was made by immunohistochemistry in 48 patients with epithelial ovarian carcinomas. Overexpression of p53, Ki-67 and VEGF in primary epithelial ovarian carcinoma was associated with poor prognosis.

Key words: ovarian cancer, proteins p53-mut, Ki-67 and VEGF, disease prognosis.