

Л.І. Воробйова
І.В. Гончарук
Н.Ю. Лук'янова
В.Ф. Чехун

ДУ «Національний інститут раку»

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак шийки матки, фактори прогнозу, пухлиноасоційовані сироваткові маркери, молекулярно-біологічні маркери.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Резюме. В огляді проведено аналіз даних сучасної літератури щодо клініко-морфологічних та молекулярно-біологічних факторів прогнозу раку шийки матки (РШМ). Встановлено, що найбільш вагомими клініко-морфологічними факторами прогнозу у хворих на РШМ є стадія і гістологічна структура пухлини. Проаналізовано роль пухлиноасоційованих сироваткових маркерів у хворих на РШМ. Доведено зв'язок між наявністю білків-регуляторів апоптозу, проліферації та ангиогенезу з клініко-морфологічними особливостями злоякісних пухлин шийки матки. Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про необхідність подальших досліджень молекулярних маркерів у пухлинах хворих на РШМ з метою прогнозування перебігу захворювання та підвищення ефективності лікування.

Рак шийки матки (РШМ) займає одне з перших рангових місць в структурі злоякісних пухлин у жінок. За даними ВОЗ у світі щорічно реєструється близько 500 тис. випадків РШМ [4, 6, 22, 28, 32]. В економічно розвинутих країнах відзначається тенденція до омолодження РШМ — захворюваність у жінок репродуктивного віку за останні 10–15 років збільшилась вдвічі. За даними Національного канцер-реєстру України захворюваність на РШМ у 2006 р. складає 20,1 на 100 тис. населення (5051 вперше виявлених хворих), смертність — 8,8 на 100 тис. населення [26].

Найбільш розповсюдженим критерієм оцінки ефективності лікування є 5-річна виживаність хворих на РШМ. Аналіз сумарних даних за останні роки показав, що 5-річна виживаність хворих на РШМ складає (в залежності від методів лікування) при ІА стадії — 97–98%, ІВ — 85–90%, при ІІ стадії — 48–75%, при ІІІ стадії — від 17–27% до 42–62%, при паліативній терапії хворих із ІV стадією — до 9–12%. Показники 5-річної виживаності знижуються на 50% при ураженні лімфатичних вузлів таза [1, 21, 26].

Близько 40% хворих помирають у найближчі роки після первинного лікування. Основною причиною їх смерті є розвиток місцевих рецидивів і віддалених метастазів [27]. Для успішного лікування хворих на РШМ необхідний диференційний підхід у визначенні лікувальної тактики, а в кожному конкретному випадку індивідуальна програма. Вибір методу лікування залежить від клініко-морфологічних параметрів пухлини. Особливі проблеми виникають при лікуванні пацієнток з прихованими метастазами. Для вирішення подібних задач виникає потреба в додаткових прогностичних факторах, які могли б відбити фактичний стан прогресії пухлини і дати об'єктивний прогноз розвитку хвороби.

Клініко-морфологічні прогностичні фактори у хворих на РШМ

У світовій літературі щорічно з'являються публікації, присвячені аналізу клініко-морфологічних факторів прогнозу РШМ. Вони стосуються локалізації пухлини, типу росту, її розмірів, глибини інвазії, гістологічного варіанта тощо [65].

На сьогодні ще не існує єдиної точки зору стосовно прогностичного значення віку хворих на РШМ. Протягом багатьох років серед клініцистів існувала думка, що молодий вік пацієнток є прогностично несприятливою ознакою протікання захворювання. За даними деяких клінічних досліджень [19] більш агресивний перебіг РШМ відзначають, як правило, у жінок до 35 років (за рахунок раннього метастазування пухлини). В інших дослідженнях авторами не було знайдено істотної різниці у віддалених результатах лікування у жінок молодого і похилого віку [42, 53]. Поряд з цим, згідно з даними багатофакторного дослідження, розповсюджені форми РШМ і відповідно гірший прогноз відзначають у жінок після 50 років [4].

Відомо, що основним прогностичним фактором, який визначає перебіг і прогноз РШМ, є стадія захворювання. У багатьох дослідженнях відзначена пряма залежність між розмірами первинної пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах та 5-річною виживаністю. Доведено, що при діаметрі пухлини більше 1 см частота метастазування підвищується вдвічі [11, 37].

Враховуючи той факт, що пухлина шийки матки може досить тривалий час, збільшуючись у розмірах, зберігати поверхневу інвазію, саме глибина інвазії розглядається як важливий фактор, що впливає на прогноз захворювання і подальше лікування. Встановлено, зокрема, що 5-річна виживаність хворих на РШМ, у яких глибина інвазії в строми не перевищує 1 см, становить 90%, при більш глибокій — у межах 60–80% [11, 63].

Поряд з цим на прогноз захворювання у хворих на РШМ впливає також *гістологічний тип пухлини*. Найбільш розповсюдженою гістологічною формою РШМ є плоскоклітинний рак, який складає 77,1% всіх злоякісних пухлин шийки матки; аденокарцинома шийки матки складає, за даними різних авторів, 8–26% випадків РШМ і характеризується більшою агресивністю і гіршим прогнозом. На відміну від аденокарциноми і плоскоклітинного раку, залозисто-плоскоклітинний РШМ зустрічається значно рідше (у 8–10% хворих). За даними деяких авторів залозисто-плоскоклітинний РШМ має більш високу потенцію до лімфогенного метастазування, ніж аденокарцинома і плоскоклітинний рак. Ендометріюїдну, світлоклітинну аденокарциному, а також ряд дрібноклітинних пухлин (нейроендокринні) виявляють дуже рідко. Дані типи пухлин асоціюються з вкрай несприятливим прогнозом та мають високу схильність до гематогенного метастазування [19, 23]. На відміну від інших пухлин жіночої репродуктивної системи, у хворих на РШМ не виявлено чіткої кореляції між ступенем диференціювання пухлини і прогнозом перебігу захворювання [11].

Існують повідомлення, що наявність *пухлинних емболів* у просвіті лімфатичних щілей є несприятливим фактором прогнозу у хворих на плоскоклітинний РШМ без ураження регіонарних лімфатичних вузлів, оскільки свідчить про високу вірогідність субклінічних лімфогенних метастазів, що підвищує ризик виникнення рецидиву [18]. Вивчали вплив цього фактору на результати лікування хворих на плоскоклітинний РШМ ІВ стадії. При аналізі впливу цього чинника не отримано достовірних результатів про прогностичну значимість. 5-річна виживаність у групі за наявності пухлинних емболів складала $86,5 \pm 4,8\%$, а за їх відсутності — $89,3 \pm 2,4\%$, однак ці дані статистично не відрізнялися [13].

Остаточо також не встановлено значення *показників крові* для прогнозування захворювання у хворих на РШМ. Так, за даними [34] наявність анемії (гемоглобін < 120 г/л) і тромбоцитоз ($> 4,0 \times 10^9$ /л) у хворих на РШМ, які отримували тільки променевою терапією, асоціюються з гіршим прогнозом [19, 68]. Було встановлено, що зниження кількості лімфоцитів у хворих на РШМ є несприятливою прогностичною ознакою [34].

Незважаючи на достатню кількість доказів щодо прогностичного значення клініко-морфологічних характеристик пухлини (табл. 1) (гістологічна будова, рівень пухлинного маркера тощо), існують дані про те, що прогнозування перебігу захворювання і ефективності протипухлинної терапії у хворих на РШМ тільки на підставі клініко-морфологічних особливостей є не завжди ефективним. За останнє десятиріччя накопичено значний досвід у розумінні молекулярної біології клітини [16]. Стали відомими механізми контролю клітинного поділу і загибелі, підтримання генетичної стабільності, шляхів

передачі сигналу від рецепторів у ядро. Одним із сучасних шляхів прогнозування перебігу РШМ і формування лікувальної тактики є дослідження молекулярно-біологічних особливостей пухлин.

Таблиця 1
Прогностичне значення клініко-морфологічних факторів у хворих на РШМ

Клініко-морфологічний фактор прогнозу РШМ	Прогностичне значення	Публікація
Вік	Дані суперечливі	Мамедова Л.Т., 2002 [19] Gerbaulet A., 1994 [42] Maddux H.R., 1990 [53] Бохман Я.В., 2002 [4]
Стадія	Пряма залежність	Eralp Y., 2003 [37] Кузнецов В.В., 2002 [11]
Глибина інвазії	Пряма залежність	Кузнецов В.В., 2002 [11] Singh N., 2004 [63]
Гістологічний тип пухлини	Аденокарцинома, залозисто-плоскоклітинний рак, рідкі форми (світлоклітинний, нейроендокринний тощо) мають гірший прогноз	Мамедова Л.Т., 2002 [19] Саргсян С.А., 2006 [23]
Ступінь диференціювання	Не виявлено чіткої кореляції	Кузнецов В.В., 2002 [11]
Пухлинні емболи	Дані суперечливі	Лактионов К.П., 2001 [13] Максимов С.Я., 2002 [18]
Показники крові: • рівень гемоглобіну < 20 г/л • кількість тромбоцитів $> 4,0 \times 10^9$ Значне зниження вмісту лімфоцитів	Несприятливе прогностичне значення	Choi C.H., 2008 [34]

Маркери перебігу і прогнозу захворювання у хворих на РШМ

Розвиток молекулярно-біологічних досліджень на різних фазах канцерогенезу дозволив виділити ряд прогностичних факторів, які корелюють з ефективністю протипухлинної терапії і впливають на прогноз онкологічного захворювання [3, 14, 16, 29, 30, 41, 50, 51, 54] (табл. 2).

Специфічні сироваткові маркери. У сучасній онкології для прогнозування перебігу захворювання широко використовують визначення за допомогою імуноферментного аналізу рівня пухлинних маркерів у сироватці крові хворих [8, 10]. Одним із специфічних маркерів для РШМ є *антиген плоскоклітинної карциноми* (SCC — squamous cell carcinoma antigen). За даними деяких дослідників [35, 67] рівень SCC у сироватці хворих на РШМ корелює зі ступенем розповсюдженості пухлинного процесу, тобто дозволяє прогнозувати ефективність проведеного лікування, а також вірогідність виникнення рецидиву захворювання. Багатьма авторами доведено, що рівень цього маркера є стадіоспецифічним та залежить від обсягу пухлинних мас [24]. Існують також повідомлення про залежність рівня SCC від метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів і пухлинної інвазії в параметрії [35]. У деяких роботах показана залежність між початковим рівнем SCC у хворих на РШМ і їх виживаністю. 2-річний безрецидивний період при початковій нормальній концентрації SCC відзначено у 91,7%

Значення молекулярно-біологічних та пухлиноасоційованих маркерів для прогнозування перебігу РШМ

Маркер	Об'єкт дослідження	Метод дослідження	Значимі показники	Кореляція з клінічно-морфологічними критеріями	Прогностична значимість
p53 мут.	Тканина пухлини	ІГХ*	↑p53		↓Загальна і безрецидивна виживаність
Bcl-2	Тканина пухлини	ІГХ	↓p53/↑Bcl-2		↑Загальна виживаність
C-мус	Тканина пухлини	ІГХ			Дані суперечливі
Ki-67	Тканина пухлини	ІГХ	↑Ki-67		↓Загальна і безрецидивна виживаність
HER-2/neu	Тканина пухлини	ІГХ	↑HER-2/neu	При нейроендокринних карциномах шийки матки	↓Загальна виживаність
VEGF	Тканина пухлини	ІГХ	↑VEGF		↓Загальна і безрецидивна виживаність
COX-2	Тканина пухлини	ІГХ	↑COX-2	При аденокарциномах. Індикатор пухлинної інвазії	↓Загальна і безрецидивна виживаність ↓Чутливість до протипухлинної терапії
TP/COX-2	Тканина пухлини	ІГХ	↑TP/COX-2	Індикатор метастазів у лімфатичних вузлах	↓Загальна і безрецидивна виживаність
MMP-2	Тканина пухлини	ІГХ	↑MMP-2	У молодих пацієнток	Дані суперечливі
MMP-9	Тканина пухлини	ІГХ	↑MMP-9	На ранніх стадіях РШМ	Дані суперечливі
TP	Тканина пухлини	ІГХ	↑TP		↑Загальна виживаність
CXCR4	Тканина пухлини	ІГХ	↑CXCR	При аденокарциномах. Індикатор метастазів у лімфатичних вузлах	Дані суперечливі
Ламінін-5 γ2	Тканина пухлини	ІГХ	Ламінін-5 γ2	Індикатор пухлинної інвазії	Дані суперечливі
SCC	Сироватка крові	ІХЛ**	↑SCC	При плоскоклітинних карциномах; стадієспецифічний	↓Загальна і безрецидивна виживаність
TPS	Сироватка крові	ІХЛ	↑TPS	При плоскоклітинних карциномах; рецидив	↓Загальна і безрецидивна виживаність
OPN	Сироватка крові	ІХЛ	↑OPN	При РШМ; стадієспецифічний	Дані суперечливі
VEGF	Сироватка крові	ІХЛ	↑VEGF	При РШМ; стадієспецифічний	↓Загальна і безрецидивна виживаність

*ІГХ – імуногістохімічний; **ІХЛ – імунохемілюмінесцентний.

випадків, при підвищеній його концентрації лише у 40,0% [24, 43].

Іншим специфічним антигеном, рівень якого чітко корелює з агресивністю перебігу захворювання у хворих на РШМ, є *тканинний поліпептидний антиген* (TPS — tissue polypeptide specific antigen). Показано, що наявність підвищеного рівня TPS у сироватці крові хворих на плоскоклітинний РШМ до оперативного втручання (навіть за відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, невеликих розмірах пухлини та неглибокій інвазії) корелює з підвищеним ризиком виникнення рецидиву захворювання [24].

У теперішній час проводяться дослідження щодо визначення прогностичного значення рівня *остеопонтину* (OPN — osteopontin) у хворих на РШМ. Так, було показано, що даний показник у плазмі крові жінок хворих на РШМ є значно вищим порівняно з хворими на РШМ *in situ* і здоровими жінками. Іншими дослідниками було доведено кореляцію рівня OPN із розміром пухлини та стадією розповсюдженості хвороби [33], що вказує на необхідність подальших досліджень щодо визначення прогностичного значення рівня OPN у хворих на РШМ.

Оцінити біологічну агресивність пухлини можна також, досліджуючи показники її проліферативної, апоптичної активності, ступінь неоангіогенезу тощо. Багатьма авторами як за кордоном, так і в нашій країні [3, 9, 14, 16, 17, 29, 30], активно вивчаються особливості експресії антигенів p53, Bcl-2, C-мус, Ki-67, HER-2/neu (c-erbB), VEGF, MMP, TP, CXCR4, COX-2, p16 тощо.

Експресія білків-регуляторів апоптозу та проліферації у РШМ. Ключовими білками, які приймають участь у регуляції апоптозу, є білки родини Bcl-2 і супресор пухлинного росту p53 [61, 15].

Пухлинний супресор p53 — центральний компонент системи, яка забезпечує підтримку генетичної стабільності клітини. Пригнічення функції гена p53 відзначають практично в усіх випадках злоякісних пухлин людини, що дозволяє пухлинній клітині швидко накопичувати додаткові мутації і прогресувати в бік більшої злоякісності. Ген-супресор p53 кодує ядерний білок, який модулює експресію генів, що відповідають за репарацію ДНК, поділ клітин і апоптоз. У багатьох випадках злоякісних пухлин виявляють мутації в хромосомі 17 в області локалізації гена-супресора p53. Мутації p53 можуть бути асоційовані з агресивністю перебігу захворювання та хіміо- і радіорезистентністю [7, 25]. При РШМ прискорене руйнування білка p53 у протеасомній системі викликає продукт раннього гена E6 вірусу папіломи людини (ВПЛ). Виявлена кореляція експресії мутантного p53 у пухлинних клітинах з показниками загальної і безрецидивної виживаності хворих на РШМ [7]. Встановлено, що 5-річна виживаність хворих з високою чи помірною експресією цього білка в пухлинних клітинах достовірно нижча, ніж у хворих з відсутністю (або слабкою) експресією мутантного p53 у пухлинах [7, 36]. Загалом підвищена експресія мутантного p53 у клітинах РШМ асоціюється з високою агресивністю перебігу захворювання [36].

З прогнозом захворювання та ступенем апоптозу корелює експресія антиапоптичного гена Bcl-2 [44, 64]. Транскрипція Bcl-2 за принципом зворотного зв'язку регулюється за участю як нормального, так і мутантного p53, у зв'язку з чим коекспресію Bcl-2 та p53 відзначають досить рідко [61, 64]. Встановлено, що хворі на РШМ з імунофенотипом p53⁻/Bcl-2⁺ мають кращу виживаність [36].

Ще одним з центральних регуляторів клітинного поділу, який знаходиться в тісній взаємодії з геном

p53, є *C-тус*. Ген *C-тус* локалізується в хромосомі 8, кодує ядерний білок, який є транскрипційним фактором. Ампліфікацію цього гена найчастіше відзначають у пухлинах різного гістогенезу на пізніх стадіях. Як правило, вона корелює з високою проліферативною активністю новоутворень, низьким ступенем диференціювання клітин і з низькою тривалістю життя пацієнтів. Тобто ампліфікація гена *C-тус*, за даними більшості досліджень, є несприятливим прогностичним показником. Дані про прогностичне значення *c-тус* при РШМ суперечні. У багатьох дослідженнях не виявлено кореляції між експресією *c-тус* і віддаленими результатами лікування, тобто він не має прогностичного значення для РШМ [7].

Одним із найбільш вивчених показників агресивності пухлинного росту є клітинна проліферація, яка може бути оцінена по експресії антигену Ki-67. Проліферативний індекс у пухлинах багатьох локалізацій є незалежним прогностичним показником, який корелює з вірогідністю виникнення рецидиву та з загальною і безрецидивною виживаністю [14]. У багатьох роботах, присвячених прогнозу при РШМ, принципово доведено прогностичне значення індексу Ki-67. Показано, що 5-річна виживаність хворих на РШМ з індексом Ki-67 < 50% складає 72,0%, у той час як у хворих з індексом Ki-67 > 50% цей показник складав всього 40,5%. При цьому частота рецидивів у групі з індексом проліферації більше 50% була достовірно вищою [12].

Прогностичне значення експресії білків родини тирозинкіназ. Важливу роль у регулюванні процесів проліферації клітин, їх міграції та диференціюванні належить факторам росту та їх рецепторам. До *рецепторних тирозинкіназ*, що активуються факторами росту, належать білки, розташовані на клітинній поверхні, з тирозинкіназною активністю, яка контролюється зв'язуванням ліганда з білком. До родини рецепторних тирозинкіназ належить, зокрема, білок HER-2/neu (c-erbB2), який відіграє важливу роль у процесах клітинної проліферації, диференціювання і апоптозу. Порушення функції гена *HER-2/neu* виявлено при багатьох пухлинах людини [2, 7]. Сучасна література свідчить про суттєву прогностичну значимість експресії онкобілка HER-2/neu при раку молочної залози, раку ендометрія. Існують окремі повідомлення, в яких виявлено кореляцію між високою експресією HER-2/neu та прогнозом захворювання у хворих на РШМ, переважно з аденокарциномами і залозисто-плоскоклітинними пухлинами [56]. Відзначено тенденцію до зниження загальної виживаності у хворих з HER-2/neu-позитивними нейроендокринними карциномами шийки матки [66]. В інших дослідженнях [7] взаємозв'язок рівня експресії HER-2/neu з клініко-морфологічними факторами не прослідковується.

Роль фактора росту ендотелію судин та матриксних металопроїназ. Існує кореляція між

кількістю мікросудин у ділянках найбільшого накопичення їх у пухлині та віддаленою виживаністю хворих [1, 20]. Неоангіогенез або формування нових мікросудин на основі вже існуючої мережі судин є необхідним для росту пухлини і розвитку метастазів. Найбільш важливою ланкою ангіогенезу є ріст ендотелію судин. *Фактор росту ендотелію судин* (VEGF — vascular endothelial growth factor) є головним фактором, що індукує утворення нових судин у пухлині шляхом стимуляції поділу і міграції клітин ендотелію. Експресія VEGF у злоякісних пухлинах поєднується із метастазуванням і скороченням безрецидивної виживаності [25]. Дослідження рівня VEGF у хворих на первинний та рецидивний РШМ показало, що рівень цього фактора корелює із поширеністю пухлинного процесу у шийці матки; після хірургічного видалення пухлини його рівень у сироватці крові хворих експоненційно знижується; підвищення рівня VEGF у крові хворих після проведеного комбінованого лікування свідчить про наявність доклінічного рецидиву захворювання [5]. Доведено прогностичне значення VEGF для прогнозування перебігу захворювання у хворих на РШМ, яким проводили опромінення [52]. Показано, що висока експресія VEGF у злоякісних пухлинах шийки матки асоціюється з поганим прогнозом; при цьому кореляції між експресією VEGF і стадією хвороби, ступенем диференціювання пухлини, віком пацієнтки, радіочутливістю пухлини не знайдено. Відзначено чітку кореляцію між експресією VEGF і глибиною стромальної інвазії та ураженням пухлинними клітинами тазових лімфовузлів [49]. VEGF є значним і незалежним прогностичним фактором загальної і безрецидивної виживаності хворих на РШМ, які отримують променеву терапію [59]: прогноз протікання захворювання є гіршим у хворих на РШМ, у пухлинах яких виявляють його наявність.

Важливими регуляторами процесів інвазії і метастазування є *матриксні металопроїнази* (MMP — matrix metalloproteinases). У сучасній літературі відзначають досить суперечливі дані щодо прогностичного значення MMP при РШМ. Встановлено, що інтенсивну експресію MMP-9 відзначають, як правило, на ранніх стадіях пухлинної хвороби (1-ша стадія), зменшується при більшій пізній стадіях; РШМ 3–4-ї стадії відрізняються відсутністю експресії даного білка [45, 62].

Прогностичне значення експресії тимідин-фосфорілази (TP), CXCR4, циклоксигенази та ламінінів у пухлинних клітинах. У сучасній літературі існують також поодинокі повідомлення щодо прогностичного значення експресії TP у пухлинних клітинах у хворих на РШМ. За даними клінічних досліджень [40, 55] експресія TP у злоякісних пухлинах шийки матки є сприятливою прогностичною ознакою, яка корелює з ефективністю променевої терапії і відзначається, як правило, в пухлинах хворих з високою медіаною виживаності. З прогнозом захворювання при РШМ деякі дослідники також

пов'язують наявність експресії *рецептора CXCR4* у пухлинах. Показано, зокрема, що експресія *CXCR4* корелює з наявністю метастазів у тазових лімфовузлах при аденокарциномі шийки матки [69].

Несприятливим прогностичним фактором у хворих з різними типами пухлин (гліома, рак легені, рак молочної залози, рак стравоходу, рак шлунка, колоректальний рак), за даними деяких дослідників, є підвищена експресія *циклооксигенази (COX — cyclooxygenase)*, яка необхідна для синтезу простагландинів. *COX* є ключовим ферментом, який каталізує перетворення арахідонової кислоти в простагландини. Існує думка, що *COX-2* модулює локальну інвазію або метастатичний потенціал, який, як відомо, асоційований із різними молекулами, такими як *ММР*, міжклітинний адгезивний модуль і *Е-кадгерини* [46, 47, 57]. Наявність експресії *COX-2* при злоякісних новоутвореннях деяких локалізацій асоціюється з пухлинною інвазією, агресивністю перебігу захворювання і з підвищеним ризиком метастазування [45, 48]. У сучасній літературі наявні тільки поодинокі повідомлення щодо прогностичного значення експресії *COX-2* при різних типах РШМ [60]. За даними [47] експресію *COX-2* частіше відзначають при аденокарциномі (57%), ніж при плоскоклітинному (24%) РШМ. Поряд з цим знайдено кореляцію наявності *COX-2* з ефективністю проведеного лікування; так, у хворих з *COX*-негативними пухлинами відзначається ремісія після проведеного лікування. У результаті дослідження синхронної експресії *COX-2* і *ТР* було встановлено, що їх коекспресія може бути потенціальним індикатором поганого прогнозу, метастазів у лімфатичних вузлах, і локорегіонарних рецидивів РШМ після променевої і хіміотерапії [55, 58]. Встановлено також, що експресія *COX-2* корелює не тільки з поганим прогнозом, а й з резистентністю до хіміотерапії у хворих на РШМ [38]. При вивченні впливу *COX-2* на ангиогенез при РШМ виявлено, що її рівень значно корелює з рівнем *VEGF*. Отже, довготривале призначення інгібіторів *COX-2* можливо буде ефективним після інтенсивного лікування місцево-розповсюджених форм РШМ і буде стримувати розвиток рецидивів [39].

Досліджували роль експресії *ламінін-5 γ2-ланцюжка* у хворих на РШМ. *Ламініни*, які регулюють адгезію, міграцію, диференціацію, належать до родини глікопротеїнів екстрацелюлярного матрикса і є складовим компонентом базальної мембрани. Структура молекули *ламініна* складається із трьох поліпептидних ланцюжків: одного важкого α -ланцюжка і двох легких β - і γ -ланцюжків. Підвищення експресії *ламінін-5 γ2* виявлено при різних типах раку у людини, таких як аденокарцинома ободової кишки, рак протоків молочної залози, рак язика, шкіри, вульви, легені, підшлункової залози. Щодо РШМ виявлено, що експресія *ламінін-5 γ2* корелює з інвазією у більшості випадків аденокарциноми і плоскоклітинного РШМ; кореляції із виживаністю не було відзначено [31].

Таким чином, аналіз літератури дозволяє виділити наступні фактори прогнозу, а отже і вибір методу лікування.

1. Індивідуальні особливості організму (вік, рівень гемоглобіну, тромбоцитів, лімфоцитів у крові тощо).

2. Морфологічні особливості пухлини (стадія захворювання, наявність регіонарних і віддалених метастазів, гістологічний тип, ступінь диференціювання пухлини, анатомічна форма росту пухлини, розмір і обсяг пухлини, наявність пухлинних емболів, глибина інвазії).

3. Молекулярно-біологічні маркери пухлинної тканини (показники проліферації, апоптозу, ангиогенезу тощо).

4. Рівень пухлиноасоційованих маркерів у сироватці крові.

На сьогодні вже чітко встановлено, що у хворих з пухлинами однакової гістологічної будови, однаковим ступенем диференціювання пухлинних клітин та з однаковою розповсюдженістю пухлинного процесу результати лікування можуть значно відрізнятись. Саме тому важливе місце посідає ідентифікація маркерів, що пов'язані з прогнозом протікання захворювання. Наразі доведено зв'язок між наявністю білків-регуляторів апоптозу, проліферації та ангиогенезу з деякими клініко-морфологічними показниками. Водночас зв'язок цих пухлиноасоційованих молекул з іншими чинниками прогнозу, а також виживаністю хворих вивчений ще недостатньо. Комплексне дослідження злоякісних пухлин шийки матки із використанням молекулярних маркерів, що характеризують біологічні властивості кожної конкретної пухлини, дозволить отримати інформацію стосовно особливостей прогнозування перебігу захворювання та сприяти призначенню раціонального та ефективного лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. **Алешикова ОИ.** Лучевые и молекулярно-биологические критерии оценки эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIВ– IIIВ стадий). [Автореф дис ... канд мед наук]. Москва: Российский научный центр рентгено радиологии Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи, 2007. 25 с.
2. **Базась ВН, Лук'янова НЮ, Демаш ДВ та ін.** Прогностичні молекулярні маркери злоякісних пухлин шлунка. IX Міжнародна конф молодих онкологів «Сучасні проблеми експериментальної і клінічної онкології». Збірка тез. Київ, 2008: 14.
3. **Бородай НВ, Дашок Ю, Лук'янова НЮ та ін.** Спадковий рак молочної залози: клінічні, морфологічні та біологічні характеристики. Онкологія 2007; 9 (2): 105–9.
4. **Бохман ЯВ.** Руководство по онкогинекологии. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2002. 464 с.
5. **Вінницька АБ.** Рак шийки матки: оптимізація програм комбінованого лікування. [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Київ: Інститут онкології АМН України, 2005. 32 с.
6. **Воробйова ЛП.** Стан онкогинекологічної захворюваності в Україні. Здоровье женщины 2004; 18 (2), ч 2: 4–7.
7. **Гаспарян НА, Пожарисский КП, Жаринов ГМ и др.** Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2, c-тус при лучевой терапии

плоскоклеточного рака шейки матки. *Вопр онкологии* 2007; **53** (4): 439–44.

8. **Гриневич ЮЯ, Югрінова ЛГ.** Пухлинні маркери: вимоги до проведення аналізу, інтерпретація результатів їх визначення в онкологічній клініці. *Лаб діагностика* 2004; **1**: 3–9.

9. **Жильчук ВЕ, Воронцова АЛ, Кудрявец ЮИ и др.** Интерферонотерапия в комплексном лечении больных раком молочной железы: антиметастатический эффект и модификация фенотипа опухолевых клеток. *Онкология* 2007; **9** (3): 184–7.

10. **Козаченко ВП.** Клиническая онкогинекология. Москва: Медицина, 2005. 373 с.

11. **Кузнецов ВВ, Лебедев АИ, Морхов КЮ и др.** Хирургия инвазивного рака шейки матки. *Практ онкология* 2002; **3** (3): 178–82.

12. **Кузнецова МЕ, Пожариский КМ, Винокуров ВЛ и др.** Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местно-распространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование). *Вопр онкологии* 2007; **53** (2): 175–80.

13. **Лактионов КП, Зотиков АИ, Марьяна ЛА и др.** Плоскоклеточный рак шейки матки IV стадии: комбинированное лечение, факторы прогноза. *Вестник РОНЦ им НН Блохина* 2001; **3**: 38–43.

14. **Лук'янова НЮ.** Молекулярно-біологічні особливості злоякісних пухлин яєчника з фенотипом лікарської резистентності. [Автореф дис ... канд мед наук]. Київ: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім РЄ Кавецького НАН України, 2007. 20 с.

15. **Лук'янова НЮ, Кулик ГИ, Чехун ВФ.** Роль генов p53 и bcl-2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей. *Вопр онкологии* 2000; **46** (2): 121–7.

16. **Лук'янова НЮ, Юрченко ОВ, Свінціцький ВС та ін.** Прогностичні молекулярні маркери у хворих на рак яєчника. *Онкология* 2006; **8** (3): 241–4.

17. **Лук'янова НЮ, Юрченко ОВ, Шпильова СІ та ін.** Чутливість до протипухлинних препаратів та експресія молекулярних маркерів апоптозу і лікарської резистентності у хворих на рак яєчників. *Здоров'я жінки* 2005; **22** (2), ч 2: 52–4.

18. **Максимов СЯ, Гусейнов КД.** Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практ онкология* 2002; **3** (3): 200–11.

19. **Мамедова ЛТ.** Факторы прогноза и отдаленные результаты лечения рака шейки матки. *Вестник РОНЦ им НН Блохина* 2002; **3**: 47–52.

20. **Несіна ІП, Романенко ОВ, Грінкевич ВМ та ін.** Прогностичне значення щільності мікросудин у серозних аденокарциномах яєчника. *Онкология* 2008; **10** (2): 238–41.

21. **Новик ВИ.** Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. *Практ онкология* 2002; **3** (3): 156–65.

22. **Прилепская ВН.** Патология шейки матки и генитальные инфекции. Москва: МЕДпресс-информ, 2008. 383 с.

23. **Саргсян СА, Кузнецов ВВ, Бабанов МА и др.** Аденокарцинома шейки матки. *Вестник РОНЦ им НН Блохина* 2006; **17** (3): 43–8.

24. **Сергеева НС, Дубовецкая ОБ, Маршутина НВ и др.** Опухолеассоциированные маркеры TPS и SCCA в сыворотке крови больных раком шейки матки. *Росс онкол журн* 2004; **2**: 37–9.

25. **Степанова ЕВ, Полушкина ИН, Дбар ЖН и др.** Молекулярно-биологические маркеры рака яичников. *Росс биотерапевт журн* 2002; **1** (4): 14–20.

26. **Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ та ін.** Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл Нац канцер-реєстру України.* Київ, 2007; (8). 97 с.

27. **Филатова НС, Винокуров ВЛ, Ефимов ДА.** Результаты лечения рецидивов рака шейки матки. *Казан мед журн* 1997; **3**: 211–2.

28. **Харитоновна ТВ.** Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения. *Современная онкология* 2004; **6** (2): 55–61.

29. **Шпильова СІ, Юрченко ОВ, Лук'янова НЮ та ін.** Прогностичне значення пухлиноасоційованих молекулярних маркерів у хворих на рак молочної залози з різним фенотипом лікарської резистентності. *Онкология* 2007; **9** (2): 110–4.

30. **Шуліга-Недайхлебова ОВ, Галахін КО, Смолянка П та ін.** Саркоми молочної залози — прогноз хвороби в аспекті множинної медикаментозної стійкості. *Онкология* 2007; **9** (4): 353–6.

31. **Andersson S, Hellstrom A-C, Angstrom T, et al.** The clinicopathologic significance of laminin-5 γ 2 chain expression in cervical squamous carcinoma and adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15**: 1065–72.

32. **Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al.** Carcinoma of the cervix. *J Epidemiol Stat* 2001; **6** (1): 5–44.

33. **Cho HB, Hong SW, Oh YJ, et al.** Clinical significance of osteopontin expression in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; **134** (8): 909–17.

34. **Choi CH, Kang H, Kim WY, et al.** Prognostic value of base line lymphocyte count in cervical carcinoma treated with concurrent chemoradiation. *Int J Radiat Biol Phys* 2008; **71** (1): 199–204.

35. **Davelaar E M, van de Lande J, von Mensdorff-Pouilly S, et al.** A combination of serum tumor markers identifies high-risk patients with early-stage squamous cervical cancer. *Tumor Biol* 2008; **29** (1): 9–17.

36. **Deepali Jain, Radhika Srinivasan, Firuza D Patel, et al.** Evaluation of p53 and Bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma stage IIb–III patients treated by radiotherapy. *Gynecol Oncology* 2003; **88**: 22–8.

37. **Eralp Y, Saip P, Sakar B, et al.** Prognostic factors and survival in patients with metastatic or recurrent carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2003; **13**: 497–504.

38. **Ferrandina G, Lauriola L, Zannoni MG, et al.** Increased Cyclooxygenase-2 expression is associated with chemotherapy resistance and poor survival in cervical cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; **4**: 973–81.

39. **Fujimoto J, Toyoki H, Sato E, et al.** Expression of cyclooxygenase-2 related to angiogenesis in uterine cervical cancers. *J Biomed Sci* 2006; **13** (6): 825–32.

40. **Fujiwaki R, Hata K, Iida K, et al.** Vascular endothelial growth factor expression in progression of cervical cancer: correlation with thymidine phosphorylase expression, angiogenesis, tumor cell proliferation, and apoptosis. *Anticancer Res* 2000; **20** (2B): 1317–17.

41. **Gao GL, Wan HY, Zou XS, et al.** Relationship between the expression of glycoprotein, glutathione S-transferase-pi and thymidylate synthase proteins and adenosine triphosphate tumor chemosensitivity assay in cervical cancer. *Zhonghua Chan Ke Za Zhi* 2007; **42** (3): 201–5.

42. **Gerbaulet A, Maylin C.** Cancer of the uterine cervix in young women *Bull Cancer Radiother* 1994; **81** (4): 409–12.

43. **Hirakawa M, Nagai Y, Inamine M, et al.** Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol* 2008; **108** (1): 126–9.

44. **Kassim SK, Ali HS, Sallam MM, et al.** Increased bcl-2 expression is associated with primary resistance to chemotherapy in human epithelial ovarian cancer. *Clin Biochem* 1999; **32** (5): 333–8.

45. **Kim GE, Kim YB, Cho NH, et al.** Synchronous coexpression of epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 in carcinomas of the uterine cervix a potential predictor of poor survival. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (4): 1366–74.

46. **Kim JS, Li S, Kim JM, et al.** Cyclooxygenase-2 expression as a predictor of para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **70** (5): 1507–15.

47. Kim YB, Kim GE, Pyo HR, *et al.* Differential cyclooxygenase-2 expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60** (3): 822–9.
48. Kim YB, Kim GE, Cho NH, *et al.* Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation and concurrent chemotherapy. *Cancer* 2002; **95** (3): 531–9.
49. Lee IJ, Park KR, Lee KK, *et al.* Prognostic value of vascular endothelial growth factor in stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **54** (3): 768–79.
50. Lindstrom AK, Stendahl U, Tot T, *et al.* Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expressions. *Anticancer Res* 2007; **27** (3B): 1609–15.
51. Lloret M, Lara PC, Bordon E, *et al.* IGF-1R expression in localized cervical cancer carcinoma patients treated by radiochemotherapy. *Gynecol Oncol* 2007; **106** (1): 8–11.
52. Lancaster JA, Cooper RA, Logue JP, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is a prognostic factor for radiotherapy outcome in advanced carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2000; **83** (5): 620–5.
53. Maddux HR, Varia MA, Spann CO, *et al.* Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19** (3): 701–6.
54. Nagai Y, Toma T, Moromizato H, *et al.* Persistence for human papillomavirus infection as a predictor for recurrence in carcinoma of the cervix after radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1907–13.
55. Nakashima M, Nakano T, Ametani Y, *et al.* Expression of thymidine phosphorylase as an effect predictor factor for uterine cervical squamous cell carcinoma after radiotherapy: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16** (3): 1309–13.
56. Nishioka T, West CM, Gupta N, *et al.* Prognostic significance of c-erbB-2 protein expression in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; **125** (2): 96–100.
57. Noriyuki M, Sumi T, Zhi X, *et al.* Vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and cyclooxygenase-2 influence prognosis of uterine cervical cancer in young women. *Int J Oncol* 2007; **31** (3): 531–6.
58. Pyo H, Kim YB, Cho NH, *et al.* Coexpression of cyclooxygenase-2 and thymidine phosphorylase as a prognostic indicator in patients with FIGO stage IIB squamous cell carcinoma of uterine cervix treated with radiotherapy and concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **62** (3): 725–32.
59. Rauvala M, Aglund K, Puistola U, *et al.* Matrix metalloproteinases-2 and -9 in cervical cancer: different roles in tumor progression. *Int J Gynecol Cancer* 2006; **16** (3): 1297–302.
60. Ryu HS, Chang KH, Yang HW, *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.
61. Sagarra RA, Andrade LA, Martinez EZ, *et al.* P53 and Bcl-2 as prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12** (6): 720–7.
62. Sheu BC, Lien HC, Ho HN, *et al.* Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical cancer. *Cancer Res* 2003; **63** (19): 6537–42.

63. Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer- a review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; **14**: 741–50.

64. Skirnisdottir I, Seidal T, Gerdin E, *et al.* The prognostic importance of p53, bcl-2, and bax in early stage epithelial ovarian carcinoma treated with adjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12** (3): 265–76.

65. Syuichi Shinohara, Takashi Ochi, Tatsuhiko Miyazaki, *et al.* Histopathological prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Int J Clin Oncol* 2004; **9**: 503–9.

66. Tangjitgamol S, Ramirez PT, Sun CC, *et al.* Expression of HER-2/neu, epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2, estrogen receptor, and progesterone receptor in small cell and large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic and prognostic study. *Int J Gynecol Cancer* 2005; **15** (4): 645–56.

67. Xiong Y, Liang LZ, Zheng M, *et al.* Correlation of serum squamous cell carcinoma antigen with clinico-pathological features and prognosis of squamous cell carcinoma of uterine cervix. *Zhonghua Chan Ke Za Zhi* 2007; **42** (1): 29–33.

68. Yalman D, Aras AB, Ozkok S, *et al.* Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; **24** (3–4): 309–14.

69. Yang YC, Lee ZY, Wu CC, *et al.* CXCR4 expression is associated with pelvic lymph node metastasis in cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; **17** (3): 676–86.

CLINICAL/MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR BIOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS IN CERVICAL CANCER

L.I. Vorobjova, I.V. Goncharuk, N.Y. Lukyanova,
V.F. Chekhun

Summary. *The paper reviews recent literature data dealing with clinical/morphological and molecular biological prognostic factors in cervical cancer (CC). It is shown that the stage and histological structure of the tumor are the most important clinical/morphological prognostic factors in cervical cancer. The role of tumor-associated serum CC markers is discussed. A clear link is established between the presence of proteins that regulate apoptosis, proliferation, and angiogenesis and clinical/morphological patterns of cervix malignancies. The data reviewed warrant further study of molecular markers in tumors of CC patients with the view to predict the run of the disease and to improve the efficacy of treatment.*

Key Words: cervical cancer, prognostic factors, tumor-associated serum markers, molecular biological markers.

Адреса для листування:

Гончарук І.В.

03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43

ДУ «Національний інститут раку»