

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА РЕДКИХ ФОРМ РАКА ТЕЛА МАТКИ

К.П. Лактионов, Г.М. Абдуллаева, О.А. Анурова

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

CLINICAL-MORPHOLOGIC AND MOLECULAR-BIOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS FOR RARE FORMS OF UTERINE CANCER

K.P. Laktionov, G.M. Abdullayeva, O.A. Anurova

Research Institute of Clinical Oncology of N.N. Blokhin Cancer Research Institute
of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This review of literature is devoted to rare forms of uterine cancer. Comparative characteristics of each histological type are given. Clinical-morphologic and molecular-biologic prognostic factors are analyzed in details.

Проблема

Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенной опухолью полового тракта женщин и традиционно рассматривается как опухоль с благоприятным прогнозом, при которой 5-летняя выживаемость превышает 75%. Впервые предположение о неоднородности РТМ было высказано в начале 80-х гг. XX в., когда исследования S.C. Lauchlan [1] и M. Hendrickson и соавт. [2] показали, что у больных с серозным папиллярным вариантом опухоли отмечается крайне злокачественное течение болезни. Позже, на основании анализа накопленных данных, все формы РТМ были подразделены на эндометриодные — наиболее распространенные, характеризующиеся хорошим отдаленным прогнозом с 5-летней выживаемостью, достигающей 90%, и неэндометриодные — редкие варианты РТМ с низкой выживаемостью [3].

Редкие формы РТМ (РФРТМ) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, составляющая всего 15—20% в структуре опухолей тела матки, но приводящая к большому числу летальных исходов среди пациенток. В последние годы отмечают рост заболеваемости РТМ, в том числе чаще регистрируют случаи неэндометриодных форм [4]. Средний возраст больных РФРТМ, по данным российских авторов, составляет 63 года [5], т.е. в среднем на 10 лет больше, чем у пациенток с эндометриодными формами РТМ.

Несмотря на проявление РФРТМ в относительно позднем возрасте, в условиях увеличения продолжительности жизни женского населения существует риск роста заболеваемости, а с учетом неблагоприятного прогноза болезни и смертности от РФРТМ. В силу вышеуказанного вопрос о необходимости разработки мероприятий, направленных на профилактику РТМ, его раннее выявление и улучшение лечебной тактики, приобретает особую актуальность.

Хотя усовершенствование методов диагностики, оптимизация объемов оперативного вмешательства и подходов к проведению адъювантной терапии и привели к повышению выживаемости пациенток с РФРТМ, прогноз болезни по-прежнему остается неблагоприятным.

Согласно морфологической классификации эндометриальных карцином (ВОЗ, 2002) выделяют 6 типов РФРТМ: серозный папиллярный рак (СПР), светлоклеточный рак (СКР), муцинозную аденокарциному (МАК), плоскоклеточную карциному (ПКК), смешанную карциному (СК) и недифференцированную карциному. Каждый из этих типов характеризуется определенными патогистологическими признаками.

СПР эндометрия. Первое упоминание о СПР тела матки относится к 1947 г., когда E. Novak [6] описал особую форму папиллярного рака эндометрия.

СПР эндометрия — наиболее распространенный вариант РФРТМ, на долю которого приходится до 70% всех случаев неэндометриодных карцином [5, 7]. В общей структуре опухолей эндометрия частота диагностирования СПР варьирует от 3 до 10%.

В крупном исследовании американских авторов, обследовавших 401 пациентку с РТМ, СПР был выявлен в 42 случаях, что составило 10,5% [8]. P.S. Craighead и соавт. [7] в ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные Бекеровского онкологического центра (Tom Bekker Oncology Center), установили, что за 10-летний период наблюдения (с 1984 по 1994 г.) было выявлено 103 случая РФРТМ. Доминирующим морфологическим типом, обнаруженным у 61 больной, был СПР.

Клинические проявления имеют ограниченное значение в диагностике СПР ввиду малой спе-



цифичности. Основным симптом, присутствующий у 93% больных, — кровотечение из половых путей. Для пациенток с СПР эндометрия не характерны эндокриннообменные нарушения, такие как ожирение (только в 19% случаев), сахарный диабет (13%), бесплодие (9%) [9, 10]. Также несвойственно наличие гормональных рецепторов в эндометрии, в отличие от высоко- и умеренно дифференцированных форм эндометриоидного рака [11].

СПР эндометрия обладает тенденцией к инвазивному росту, часто в форме обширного (экстенсивного) проникновения в лимфоваскулярное пространство, с ранней диссеминацией вне полости матки, обычно с вовлечением перитонеальных поверхностей, что еще более увеличивает его агрессивность. В исследовании Е.А. Ульрих и Э.Л. Нейштадт [5] отмечено, что глубокая инвазия в миометрий (>10 мм) при СПР выявляется в 5 раз чаще (30%), чем при эндометриоидных опухолях (6%), а также значительно чаще обнаруживаются лимфогенные, гематогенные и имплантационные метастазы (соответственно в 46 и 8% случаев). При СПР доминируют III—IV стадии заболевания по сравнению с эндометриоидными формами, которым свойственно преобладание I—II стадии заболевания [9, 10].

Другой отличительной чертой СПР эндометрия, затрудняющей определение прогноза, является быстрое распространение опухоли вне матки, независимо от глубины инвазии в миометрий [12]. Новообразование одинаково часто метастазирует как с глубоким (50%), так и с поверхностным (47%) внедрением в стенку матки [9, 10]. В литературе имеются противоречивые данные о частоте развития локальных и отдаленных рецидивов [3, 13, 14].

СКР происходит из эпителия мюллеровых протоков [15].

Распространенность СКР, занимающего 2-е место в структуре РФРТМ, колеблется от 1 до 6%, в среднем составляя 4—6% всех случаев РТМ в исследованиях с наибольшим количеством наблюдений [16]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, СКР выявляют в 1,6% случаев всех опухолей эндометрия. В работе P.S. Craighead и соавт. [7] доля СКР эндометрия в структуре РФРТМ составила 30% (31 наблюдение из 103 случаев).

СКР эндометрия клинически неотличим от СПР эндометрия. Агрессивное течение СКР эндометрия подтверждено исследованиями многих авторов, при этом выживаемость была очень низкой и составляла 21—60%. Так, V.M. Abeler и соавт. [17] в наибольшей по численности работе (181 случай) отметили низкую 5-летнюю

выживаемость больных СКР эндометрия (43%) и приближающуюся к 90% при опухоли, ограниченной слизистой оболочкой. В работе K.T. Murphy и соавт. [18] также содержатся сведения о неблагоприятном прогнозе у пациенток со светлоклеточной карциномой (СКК). Согласно результатам ретроспективного анализа, основанного на изучении 38 случаев СКР, в течение периода наблюдения, медиана которого составила 36,5 мес, у 42% больных случился рецидив заболевания (медиана времени до развития рецидива — 18,4 мес).

В исследовании V.M. Abeler и соавт. [17] среди рецидивов заболевания — две трети локализовались вне малого таза и преимущественно определялись в верхней части брюшной полости, легких и печени, что совпадает с результатами других авторов.

МАК является крайне редкой формой РТМ, распространенность которой, при использовании строгих морфологических критериев, составляет около 1% всех случаев рака эндометрия [19]. Согласно критериям ВОЗ для диагноза МАК ткань опухоли должна состоять более чем на 90% из муцинозных клеток. Поскольку чистый клеточный вариант этой опухоли крайне редок, то распространенность установлена для опухолей с доминирующими морфологическими признаками МАК и составляет она 5% всех случаев РТМ, а у больных I стадии эндометриального РТМ достигает 10% [20]. По популяционным данным Санкт-Петербурга, на долю МАК приходится лишь 0,3% всех случаев рака эндометрия.

Почти во всех описанных наблюдениях МАК диагностирована I стадия. Возраст пациенток, как правило, соответствует таковому у больных эндометриоидной аденокарциномой (ЭАК). В качестве факторов риска развития МАК рассматривают увеличение уровня прогестина и/или прием тамоксифена. Так, в одном из исследований было показано, что в 11 из 12 случаев рака эндометрия у женщин, которые принимали синтетические прогестины, выявлена МАК [21]. Те же авторы установили, что в 6 из 10 случаев эндометриального рака, развившегося у больных с опухолью молочной железы, по поводу чего они принимали тамоксифен, была обнаружена МАК.

Данная опухоль по своим биологическим свойствам напоминает ЭАК. Так, частота рецидивов после удаления матки существенно не различается между этими двумя вариантами рака эндометрия [20].

ПКК эндометрия встречается крайне редко. До настоящего времени в литературе описано не более 100 случаев этого заболевания [22]. Данный

вариант опухоли эндометрия идентичен ПКК шейки матки и также включает редкий бородавчатый вариант [23].

Установленными и предполагаемыми факторами риска развития ПКК являются: цервикальный стеноз, хроническая пиометра (выявляется в 30% случаев), пролапс матки, сквамозная метаплазия эндометрия, а также облучение в области таза.

Более 2/3 женщин с ПКК находятся в периоде постменопаузы. Заболевание часто диагностируют на III—IV стадиях. Прогноз большинства ПКК очень плохой. Выживаемость больных при I стадии — 70—80%, при III стадии — от 20 до 25% [24].

СК — условно выделенный вариант эндометриальной карциномы, при котором морфологически определяют 2 гистологических подтипа, из которых минорный подтип составляет по крайней мере 10% опухоли.

Наличие даже небольшого компонента агрессивного подтипа (серозная или мелкоклеточная карциномы) может влиять на прогноз и тактику ведения пациентки (назначение адъювантной терапии).

В нескольких исследованиях рассмотрена прогностическая значимость наличия компонента серозной карциномы при СК. В 3 работах изучалось течение СК, которая более чем на 25% состояла из серозной карциномы. Авторы установили, что такой вариант СК сопровождается агрессивным течением, не отличимым от поведения серозной папиллярной карциномы (СПК) [25—27]. При меньшем количестве серозного компонента (от 10 до 25%) СК, по данным авторов небольшого исследования, имеет благоприятный прогноз [28]. В более поздней работе эти результаты не были подтверждены. P. Lim и соавт. [29] показали, что СК с долей серозного компонента более 10% развивается аналогично таковой с менее 10% [29].

Прогностическое значение количества компонента серозной карциномы точно неизвестно. Вместе с тем, принимая во внимание результаты исследования P. Lim и соавт. [29], а также данные о том, что даже небольшая СПК (размерами <0,5 см) может быть ассоциирована с тяжелой стадией заболевания [30], следует полагать, что наличие любого количества компонента серозной карциномы является потенциально неблагоприятным прогностическим признаком.

Недифференцированная карцинома — вариант неэндометриоидного рака, при котором не выявлены какие-либо признаки определенного типа дифференцировки клеток.

Факторы прогноза при РФРТМ

Прогноз при РТМ базируется на анализе клинико-морфологических параметров, включающих возраст, гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии миометрия, переход опухоли на шейку матки, а также наличие метастазов. Вместе с тем в литературе последних лет особое внимание уделяется поиску и верификации «новых» (молекулярно-генетических) предикторов, которые позволили бы прогнозировать течение заболевания уже на ранних стадиях. Это особенно актуально при РФРТМ ввиду трудностей, связанных с использованием традиционных факторов прогноза у пациенток данной категории.

Одним из хорошо установленных факторов прогноза при РТМ является возраст пациентки [8, 31—33].

В крупномасштабном исследовании С.А. Hamilton и соавт. [4] определена прямая корреляция возраста пациенток с увеличением агрессивности морфологического типа опухоли. Так, в группе больных СПР средний возраст составил 70 лет, а в группе пациенток с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой — 66 лет ($p < 0,0001$).

В работе O. Erdem и соавт. [34] продемонстрировано влияние возраста пациенток с эндометриальной карциномой на общую выживаемость. В возрастной группе больных до и после 55 лет общая выживаемость составила 95,8 и 75% соответственно ($p < 0,05$).

T. Susini и соавт. [35] в ходе многофакторного анализа отметили независимое от возраста развитие рецидивов и снижение общей выживаемости в подгруппе больных старше 65 лет со II—IV стадиями ($p = 0,015$).

Таким образом, старший возраст пациенток ассоциирован не только с неблагоприятными морфологическими вариантами РТМ, но и с более низкой выживаемостью.

Существенное влияние на прогноз больных РТМ оказывает стадия заболевания, определенная по результатам хирургического стадирования и гистологического исследования [36, 37]. При хирургическом стадировании учитывают глубину инвазии миометрия, состояние придатков и шейки матки, результаты ревизии брюшной полости и малого таза, биопсии всех подозрительных объемных образований и увеличенных подвздошных, парааортальных и паракавадных лимфатических узлов.

По данным F.D. Cirisano и соавт. [32], повышение стадии заболевания после хирургического стадирования у больных с I клинической стадией отмечено при СПР, СКК и низкодифференцированной эндометриоидной карциноме

в 42, 31 и 17% случаев соответственно ($p < 0,05$). Повышение стадии после хирургического стадирования у пациенток со II клинической стадией наблюдали в 64% случаев СПР и 45% — низкокодифференцированной эндометриоидной карциномы ($p < 0,05$).

С.А. Hamilton и соавт. [4] показали, что выживаемость больных с ранними (I—II) стадиями СПР, СКК и низкокодифференцированной эндометриоидной карциномы (2595 случаев) составила 74, 82 и 86% соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась в группе больных с тяжелыми (III—IV) стадиями (1585 случаев): 33, 40 и 53% соответственно ($p < 0,0001$ для всех стадий).

Другим фактором, от которого зависит прогноз у пациенток с РТМ, является гистологический тип опухоли. С.А. Hamilton и соавт. [4] отметили корреляцию между гистологическим типом и частотой выявления тяжелой стадии заболевания, которые на момент установления диагноза имели место у 64% больных СПР, 50% больных СКК и 40% пациентов с эндометриоидной карциномой низкой степени дифференцировки ($p < 0,001$). Также авторами установлено ухудшение выживаемости больных СПР IB и IC стадий по сравнению с пациентками с эндометриоидной карциномой низкой степени дифференцировки. Аналогичные результаты получены в работе W.T. Creasman и соавт. [38], в которой исследователи представили данные 523 наблюдений пациенток с I стадией РТМ высокой степени злокачественности. Больные СПР стадии IC имели более низкую выживаемость в отличие от больных СКК и низкокодифференцированной эндометриоидной карциномой.

По наблюдениям R.P. Matthews и соавт. [8], 74% пациенток с СПР и СКК при установлении диагноза имеют тяжелую (III—IV) стадию заболевания по сравнению с 42% пациенток с эндометриоидной карциномой.

Интересные данные приводят в своем исследовании D.M. Voruta 2nd и соавт. [39], проанализировавшие течение заболевания у 139 больных РТМ с ранними стадиями заболевания, но высоким риском неблагоприятных исходов. Авторами отмечено, что показатели безрецидивной и общей выживаемости были достоверно хуже у больных СПР (35 и 43% соответственно), чем у пациенток с эндометриоидными вариантами опухоли высокого риска (82 и 89% соответственно).

J.R. Cirisano и соавт. [32] выявили снижение 5-летней выживаемости у больных СПР и СКК по сравнению с пациентками, у которых диагностирована низкокодифференцированная эндометриоидная карцинома (56% против 86%, $p = 0,11$).

В исследовании M.A. Khalifa и соавт. [40] степень дифференцировки выделена как важный фактор прогноза эндометриальной карциномы. Общая выживаемость при высококодифференцированной карциноме составляет 94%, умеренно дифференцированной — 67% и низкокодифференцированной — 56% ($p < 0,02$).

P. Athanassiadou и соавт. [41] отметили достоверную корреляцию карциномы неэндометриоидного типа со снижением степени дифференцировки ($p = 0,003$) и наличием метастазов в лимфатических узлах ($p < 0,0001$).

Следовательно, гистологический тип опухоли — важный независимый прогностический признак выживаемости больных РФРТМ [32]. Вместе с тем в работе K.M. Alektiar и соавт. [42] не было выявлено различий выживаемости больных в зависимости от гистологического типа опухоли, что, по-видимому, связано с низкой частотой проведения хирургического стадирования в данном исследовании (28%).

Таким образом, анализ общепринятых факторов прогноза РТМ позволяет предполагать агрессивное течение заболевания у пациенток старшего возраста, с тяжелой стадией процесса и неблагоприятным гистологическим типом (РФРТМ). Однако диагностическая значимость некоторых из этих параметров подвергается частой критике вследствие значительной субъективности и плохой воспроизводимости [35]. Это обуславливает необходимость поиска новых факторов прогноза для своевременной идентификации и разработки тактики ведения пациенток из группы высокого риска. К настоящему времени в литературе накоплены данные о разнообразных прогностических факторах, использование которых может быть полезным для определения клинического развития опухоли.

Одним из высокоинформативных методов оценки пролиферативной активности опухоли является лазерная ДНК-проточная цитофлуориметрия. В исследовании M. Pradhan и соавт. [43] проанализирован 391 случай ЭАК I стадии. Авторами установлено, что 95% случаев СПР — недиплоидны, в отличие от ЭАК ($n = 331$), при которой недиплоидные новообразования отмечены лишь в 35% случаев. Все клинические наблюдения СКК — анеуплоидны. Среди неклассифицируемых опухолей 46% были диплоидны, 29% — анеуплоидны, 25% — тетраплоидны.

В проспективном исследовании T. Susini и соавт. [35] показано значительное сокращение безрецидивного периода и связанной с основным заболеванием выживаемости у больных с анеуплоидными опухолями ($p < 0,0001$). Вероятность 10-летней выживаемости в подгруппе больных с анеуплоидными опухолями

составила 53,2% по сравнению с 91,0% в подгруппе пациенток с диплоидными карциномами. В результате многофакторного анализа анеуплоидность определена авторами как независимый прогностический фактор вместе с возрастом и стадией. При сочетании в опухоли анеуплоидности и низкой степени дифференцировки отмечено снижение 10-летней выживаемости до 45% по сравнению с 91,9% пациенток с диплоидной карциномой ($p < 0,0001$). Пациентки с тяжелыми стадиями диплоидной карциномы имели значительно лучший прогноз, чем больные с анеуплоидной опухолью I стадии ($p = 0,04$).

В последние годы отмечен рост числа исследований, посвященных изучению прогностического значения при РТМ экспрессии онкогенов (Her-2/neu), генов-супрессоров опухолевого роста (p53, PTEN), молекул эпителиальной клеточной адгезии (E- и P-кадхеринов, α -, β -, γ -катенинов), цинкзависимых эндопептидаз (MMPs), активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов (uPA, tPA), рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (uPAR) и ингибиторов активатора плазминогена 1-го и 2-го типов (PAI-1, PAI-2), при этом большинство исследований проведено у пациенток с эндометриодной карциномой.

В многочисленных исследованиях выявлена корреляция между гиперэкспрессией p53 и некоторыми неблагоприятными прогностическими факторами: распространенностью опухолевого процесса, степенью злокачественности, неэндометриодным гистологическим типом, метастазами в лимфатических узлах [44–47].

В исследовании S. Kounelis и соавт. [48] гиперэкспрессия p53 отмечена у 16 (76,2%) больных СПР эндометрия и только у 14 (35%) — с эндометриодной карциномой ($p = 0,003$), у 55% пациенток с поздними стадиями (IIIA–IVB) и только у 15% — с ранними (IA–IIB) ($p = 0,006$), а также у больных с низкодифференцированными опухолями по сравнению с пациентками с высоко- и умеренно дифференцированными опухолями ($p = 0,0006$).

В работе R. Halperin и соавт. [11] проведен сравнительный анализ экспрессии p53 у 3 групп пациенток с эндометриальной карциномой. В группе с высоко- и умеренно дифференцированной карциномой экспрессия p53 обнаружена у 14,3% пациенток, в группе с низкодифференцированной — у 57,1%, а в группе с СПР — у 81,8%.

Взаимосвязь гиперэкспрессии p53 и неэндометриодного гистологического типа отмечена в исследовании O. Erdem и соавт. [34]. Кроме того, в исследовании была показана обратная кор-

реляция между экспрессией p53 и степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,001$). В то же время не было установлено статистически значимой связи с другими прогностическими параметрами: стадией, глубиной инвазии миометрия, ангиолимфатической инвазией и метастазами в лимфатические узлы.

Схожие результаты получены в работе P. Athanassiadou и соавт. [41]. Исследователи выявили прямую корреляцию между гиперэкспрессией p53 и неэндометриодным гистологическим типом, низкой степенью дифференцировки опухоли ($p = 0,003$), тяжелой стадией заболевания ($p < 0,0001$), метастазами в лимфатических узлах ($p < 0,001$) и неблагоприятным исходом ($p < 0,0001$).

F. Inaba и соавт. [49] зафиксировали высокий риск развития рецидива у больных с высоко- и умеренно дифференцированной эндометриодной карциномой, экспрессией p53 ($p = 0,0234$) и низкую вероятность рецидивирования опухоли при отсутствии экспрессии p53 у больных с низкодифференцированной эндометриодной карциномой ($p = 0,0473$).

Таким образом, гиперэкспрессия p53 ассоциирована с неэндометриодным гистологическим типом, причем в большей степени с СПР, низкой степенью дифференцировки опухоли, тяжелой стадией, высоким риском развития рецидива и неблагоприятным исходом.

Потеря экспрессии PTEN может привести к aberrантному клеточному росту и уклонению от апоптоза, а также к аномальному распространению и перемещению клеток [50]. Так, в работе P. Athanassiadou и соавт. [41] отмечено отсутствие экспрессии PTEN в 17 (77,3%) случаях неэндометриодной карциномы, а также выявлена корреляция с увеличением степени злокачественности опухоли ($p = 0,003$), наличием метастазов в лимфатических узлах ($p < 0,0001$), снижением 5-летней выживаемости до 15,69% по сравнению с 50,86% при экспрессии данного маркера ($p < 0,0001$) [11]. Аналогичные результаты получены в исследовании F. Inaba и соавт. [49]. Авторы установили, что потеря экспрессии PTEN статистически достоверно коррелировала с более тяжелой стадией у пациенток с ЭАК ($p = 0,026$).

Следовательно, потеря экспрессии PTEN связана с неэндометриодным типом опухоли, низкой степенью ее дифференцировки, наличием метастазов в лимфатических узлах, тяжелыми стадиями заболевания и плохим прогнозом.

По данным литературы, изменения E-кадхерин/ β -катенинового комплекса ассоциируются с высокой инвазивностью, повышением степени злокачественности, поздними стадиями и неблагоприятным исходом.



гоприятным прогнозом при многих злокачественных новообразованиях [51—53].

Сравнительная параллель экспрессии E-кадхерина, α -, β -, γ -катенинов с различными клиничко-морфологическими факторами и выживаемостью больных проведена в работе Y.T. Kim и соавт. [54]. Авторами отмечена потеря экспрессии одного или более компонентов катенин-кадхеринового комплекса у 57,6% больных (19/33) с эндометриальной карциномой и значительная корреляция экспрессии E-кадхерина с экспрессией катенинов у 42,4% пациенток. Определена статистически значимая корреляция потери экспрессии E-кадхерина с потерей экспрессии катенинов ($p < 0,05$), что также было зафиксировано в исследованиях S. Matsui и соавт. [55] и A. Jawhari и соавт. [56].

Потерю экспрессии E-кадхерина наблюдали у всех (2 случая) пациенток с СПР и только у 9 (29%) из 31 больной эндометриальной карциномой ($p = 0,041$). Определена статистически значимая корреляция потери экспрессии E-кадхерина с метастазами в лимфатических узлах ($p = 0,031$), снижением выживаемости с 61 при экспрессии белка до 34 мес в отсутствие его экспрессии ($p < 0,05$). Аналогичные данные получены в исследованиях L.K. Mell и соавт. [57], дополнительно отметивших корреляцию потери экспрессии E-кадхерина со снижением степени дифференцировки опухоли ($p = 0,15$), и N. Sakuragi и соавт. [58], которые, кроме того, показали, что в группе больных с потерей экспрессии как катенина, так и E-кадхерина выявлена наихудшая выживаемость.

В исследовании J.M. Stefansson и соавт. [52] проведен корреляционный анализ экспрессии E- и P-кадхеринов, β -катенина и p120ctn у больных эндометриальной карциномой как между собой, так и с другими прогностическими факторами. Снижение экспрессии E-кадхерина в значительной степени ассоциировалось с неэндометриальным типом РТМ ($p = 0,002$), повышением степени злокачественности ($p = 0,04$), сосудистой инвазией ($p = 0,04$), глубокой инвазией миометрия ($\geq 50\%$, $p = 0,02$) и III—IV стадиями заболевания ($p = 0,01$), а также с диффузно-инфильтративным ростом ($p = 0,01$) и большей митотической активностью опухоли ($p = 0,03$).

Снижение мембранной экспрессии β -катенина наблюдали в 53% случаев эндометриального рака, причем значительно чаще среди опухолей с сосудистой инвазией ($p < 0,001$), глубокой инвазией миометрия ($p = 0,002$) и при III—IV стадиях ($p = 0,03$). Ядерная экспрессия β -катенина определена у 27% пациенток с эндометриальным типом опухоли, тогда как при неэн-

дометриальном типе данный признак не выявлен ($p = 0,001$).

У 30% ($n = 83$) больных диагностирована высокая степень экспрессии P-кадхерина, причем 54% пациенток имели неэндометриальный тип карциномы ($p = 0,004$). Высокая экспрессия P-кадхерина также ассоциировалась с высокой степенью злокачественности ($p < 0,001$), сосудистой инвазией ($p = 0,01$), глубокой инвазией миометрия ($p < 0,001$), III—IV стадиями ($p = 0,02$) и высокой митотической активностью опухоли ($p = 0,01$). Сочетание низкой экспрессии E-кадхерина и высокой экспрессии P-кадхерина присутствовало в 52 (19%) случаях и было связано с высокой митотической активностью ($p = 0,02$) и глубокой инвазией миометрия ($p = 0,002$).

Снижение экспрессии p120ctn коррелировало с повышением степени злокачественности ($p = 0,01$), высокой митотической активностью ($p = 0,009$) и наличием некроза ($p = 0,02$). Авторами отмечена корреляция всех изученных маркеров клеточной адгезии с выживаемостью больных. При сочетании сниженной экспрессии E-кадхерина и β -катенина, которое наблюдалось у 94 (33%) пациенток, 5-летняя выживаемость составила 62% по сравнению с 89 и 78% без снижения или при снижении только одного из этих маркеров соответственно ($p = 0,006$).

Комбинация низкой экспрессии β -катенина и высокой P-кадхерина имела место в 46 (16%) случаях. В данной подгруппе больных показано значительное снижение показателей 5-летней выживаемости — до 49% по сравнению с таковыми у пациенток с опухолями с нормальной экспрессией β -катенина и P-кадхерина или при отклонении экспрессии одного из них — 88 и 75% соответственно ($p < 0,001$).

В случае сочетания низкой экспрессии E-кадхерина и высокой P-кадхерина 5-летняя выживаемость больных составила 50% по сравнению с 86% при нормальной экспрессии этих маркеров и 77% при отклонении экспрессии одного из них ($p < 0,001$).

Низкий уровень экспрессии p120ctn (индекс окрашивания < 3) ассоциировался со значительным уменьшением выживаемости. Более выраженные различия отмечены при сравнении опухолей с полной потерей экспрессии этого маркера и опухолей, экспрессирующих его (47 и 78% соответственно, $p = 0,0008$) [52].

В работе P.W. Schlosshauer и соавт. [59] определялась экспрессия β -катенина и E-кадхерина. Экспрессия β -катенина имела место у 8 (47%) больных с низкодифференцированной эндометриальной карциномой и не наблюдалась ни у одной из 17 пациенток с СПР ($p = 0,003$). Авторами также выявлена корреля-

ция между потерей экспрессии этого маркера и увеличением стадии, степени злокачественности и наличием метастазов в лимфатических узлах, что позже нашло подтверждение в исследовании P. Athanassiadou и соавт. [41]. Высокий уровень экспрессии E-кадгерина был диагностирован у 7 (41%) пациенток в группе с СПР и только у 1 (6%) из 17 пациенток с эндометриальной карциномой. Согласно полученным данным экспрессия β -катенина и E-кадгерина при низкодифференцированной эндометриальной карциноме обязательно коррелирует с морфологическим типом опухоли.

Таким образом, потеря экспрессии одного или нескольких компонентов E-кадгерин/ β -катенинового комплекса связана с неэндометриальным морфологическим типом рака эндометрия, низкой степенью дифференцировки опухоли, диффузно-инфильтративным ростом, глубокой инвазией миометрия, сосудов, высокой митотической активностью, тяжелыми (II–IV) стадиями и неблагоприятным прогнозом. Сочетание изменений в экспрессии 2 компонентов комплекса ассоциировано с более неблагоприятным прогнозом.

Клиническая роль uPA, uPAR и PAI-1 при эндометриальной карциноме изучалась в работе С. Tesimer и соавт. [60]. По данным авторов, высокая экспрессия PAI-1 ассоциировалась со значительным сокращением безрецидивного периода ($p=0,005$) и общей выживаемости ($p=0,0003$). Как показал многофакторный анализ, ингибитор PAI-1 оказался вторым независимым предиктором выживаемости после стадии заболевания. У пациенток с неблагоприятным гистологическим типом, низкой степенью дифференцировки, поздними стадиями, метастазами в лимфатических узлах, рецидивами и низким уровнем рецепторов прогестерона (РП) определялось достоверно более высокое содержание uPA, чем у других больных. В то же время наличие uPAR в эндометриальной карциноме не ассоциировалось ни с одним клинико-морфологическим фактором прогноза.

В исследовании S. Memarzadeh и соавт. [61] проводилось определение uPAR при эндометриальной карциноме в качестве диагностического и прогностического маркера. Экспрессия белка uPAR достоверно коррелировала со стадией ($p<0,0001$). Так, она выявлена у 40% пациенток с I стадией, 66% — со II стадией, 100% — с III стадией и 85% — с IV стадией. Кроме того, высокий уровень экспрессии uPAR коррелировал со степенью дифференцировки опухоли. Экспрессия uPAR обнаружена у 29% больных с высоко-, 57% — умеренно и более чем у 90% — с низкодифференцированной карциномой,

преимущественно представленной СПР и смешанной злокачественной мезодермальной опухолью ($p<0,0001$). Также показана корреляция экспрессии этого маркера с риском рецидива и неблагоприятным исходом у больных с эндометриальной карциномой ($p=0,034$).

С учетом этого, согласно данным литературы, uPAR — важный прогностический маркер биологически агрессивных форм эндометриального рака.

В работе N. Karahan и соавт. [62] определена экспрессия цинковых металлопротеиназ — протеолитических ферментов, расщепляющих основные компоненты внеклеточного матрикса [63] — MMP-2, MMP-9 у 90,5% пациенток с эндометриальной карциномой. Экспрессия MMP-2, MMP-9 коррелировала с сосудистой и лимфатической инвазией ($p=0,030$, $p=0,001$ и $p=0,003$, $p=0,012$ соответственно).

Онкоген Her-2/neu — представитель семейства рецептора эпидермального фактора роста — кодирует трансмембранный рецептор тирозинкиназы, включенный в клеточный сигнал. Установлено, что гиперэкспрессия Her-2/neu на мембране клетки в основном связана с амплификацией соответствующего гена и коррелирует с резким снижением апоптоза и усилением клеточной пролиферации [64, 65].

В литературе имеются различные сведения о частоте экспрессии Her-2/neu у пациенток с СПР — от 22 [66] до 80% [40, 67].

P.J. Coronado и соавт. [66], обследовав пациенток с эндометриальной карциномой, зафиксировали частую экспрессию Her-2/neu у больных с тяжелыми стадиями, низкой степенью дифференцировки и неэндометриальным типом, но маркер не был определен как независимый прогностический фактор.

В работе R. Halperin и соавт. [11] экспрессия Her-2/neu выявлена у 10 (45,4%) пациенток с СПР, 4 (14,3%) больных высоко- и умеренно дифференцированной карциномой и не обнаружена ни в одном случае (всего 14 наблюдений) низкодифференцированной эндометриальной карциномы.

По наблюдениям В.М. Slomovitz и соавт. [12], экспрессия Her-2/neu присутствовала у 12 (18%) пациенток с СПР и только у 2 (2,8%) из них была выявлена амплификация этого онкогена. Авторами отмечена прямая корреляция экспрессии Her-2/neu с тяжелыми стадиями ($p=0,003$) и снижением общей выживаемости с 48 (при негативном Her-2/neu статусе) до 18 мес при экспрессии Her-2/neu ($p=0,005$).

Важным фактором прогноза при РТМ является уровень рецепторов эстрогенов (РЭ) и РП в опухоли [68–71]. Высокая экспрессия РЭ и РП

наблюдалась у больных с эндометриодной карциномой по сравнению с пациентками с СПР ($p=0,005$ и $0,0005$) [48, 72].

В исследовании К.М. Пожарисского и соавт. [73] показано, что опухоли эндометрия, метастазирующие в регионарные лимфатические узлы, в 38% случаев эстрогеннегативны и в 47% — прогестероннегативны; напротив, опухоли без метастазов не содержали рецепторов стероидных гормонов только в 19% случаев ($p=0,04$, $p=0,007$). У больных с рецидивом опухоли были эстрогенотрицательными в 46% случаев по сравнению с 11,1% при безрецидивном течении заболевания ($p=0,006$). В противоположность этому экспрессия РП не влияла на частоту рецидивов.

Прогностическое значение ядерного антигена Ki-67 при РТМ проанализировано в исследовании R. Halperin и соавт. [11], в котором не отмечено различий экспрессии Ki-67 в трех группах больных: в группе пациенток с высоко- и умеренно дифференцированной эндометриодной карциномой, низкодифференцированной эндометриодной карциномой и СПР.

При обобщении данных мировой литературы по РФРТМ следует подчеркнуть малочисленность исследований по данной проблеме, а также отметить следующие клинико-морфологические особенности. РФРТМ, в отличие от эндометриодных форм, встречаются главным образом у женщин старшей возрастной группы, для них характерна высокая частота рецидивов и низкая выживаемость. Диагностика и определение стадии при РФРТМ затруднены ввиду раннего метастазиро-

вания опухоли, сложностей проведения хирургического стадирования, а также значительной субъективности и плохой воспроизводимости данных. Это обуславливает необходимость поиска новых факторов прогноза для своевременного выявления и разработки тактики ведения пациенток из группы высокого риска.

В последнее время, преимущественно в зарубежных исследованиях, наблюдается повышенный интерес к использованию молекулярно-биологических параметров эндометриальной карциномы для определения прогноза. Несмотря на широкое изучение и определение большого спектра иммуногистохимических маркеров, проведенные исследования не позволяют сделать однозначный вывод о большинстве рассматриваемых показателей. Наиболее убедительные результаты при РФРТМ получены в отношении корреляции между неэндометриодным гистотипом и уровнями экспрессии p53, PTEN, uPAR, Ki-67, а также РЭ и РП.

Совсем недавно в литературе появились исследования, содержащие оценку нескольких иммуногистохимических маркеров, при этом наиболее прогностически значимые показатели выявлены при изучении патогенетически связанных маркеров, например молекул межклеточной адгезии (E-кадгерин/ β -катениновый комплекс). Подтверждение результатов описанных работ в исследованиях на более широкой популяции больных и последующее их применение в клинической практике позволят улучшить тактику ведения пациенток и, следовательно, прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lauchlan S.C. Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. Arch Pathol Lab Med 1981;105:615—8.
2. Hendrickson M., Ross J., Eifel P.J. Adenocarcinoma of the endometrium: analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus. Gynecol Oncol 1982;13:373—92.
3. Trope C., Kristensen G.B., Abeler V.M. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. Baillieres. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2001;15(3):433—46.
4. Hamilton C.A., Cheung M.K., Osann K. et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Brit J Cancer 2006;94:642—6.
5. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. Редкие формы рака тела матки. Практ онкол 2004;5(1):68—76.
6. Novak E. Gynecological and Obstetrical Pathology. Philadelphia, Sanders W.B.; 1947. p. 225—4.
7. Craighead P.S., Sait K., Gavin C.S. et al. Management of aggressive histologic variants of endometrial carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994. Gynecol Oncol 2000;77:248—53.
8. Matthews R.P., Hutchinson-Colas J., Maiman M. et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. Gynecol Oncol 1997;65:206—12.
9. Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л., Зельдович Д.Р., Урманчеева А.Ф. Комплексное лечение больных серозно-папиллярным раком. Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию со дня основания ЦНИРРИ МЗ РФ. СПб.; 2003. с. 233—4.
10. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А., Нейштадт Э.Л. и др. Серозно-папиллярный рак эндометрия (клинико-морфологические особенности. Вопр онкол 2002;48(6):679—83.
11. Halperin R., Zebavi S., Habler L. et al. Comparative immunohistochemical study of endometrioid and serous papillary carcinoma of endometrium. Eur J Gynecol Oncol 2001;22(2):122—6.
12. Slomovitz B.M., Burke T.W., Eifel P.J. et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. Gynecol Oncol 2003;91(3):463—9.
13. Hendrickson M., Ross J., Eifel P. et al. Uterine papillary carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6(2):93—108.
14. Gallion H.H., Van Nagell J.R., Koborn E.I. et al. Stage I papillary carcinoma of endometrium. Cancer 1989;63:2224—8.
15. Scully R.E., Barlow J.F. Mesonephroma of ovary. Tumor of Mullerian nature related to the

- endometrioid carcinoma. *Cancer* 1967;20:1405—17.
16. Silverberg S., Kurman R. Tumours of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Washington. Armed Forces Institute of Pathology; 1992. p. 240—88.
17. Abeler V.M., Vergote I.B., Kjorstad K.E. et al. Clear-cell carcinoma of the endometrium. Prognostic and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740—7.
18. Murphy K.T., Rotmensch J., Yamada S.D. et al. Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(5):1272—6.
19. Clement P.B., Young R.H. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol* 2004;11:117—42.
20. Ross J.C., Eifel P.J., Cox R.S. et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1983;7:715—29.
21. Dallenbach-Hellweg G., Hahn U. Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Patol* 1995;14:7—15.
22. Rodolakis A., Papaspyrou I., Sotiropoulou M. et al. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. A report of 3 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:143—6.
23. Shidara Y., Karube A., Watanabe M. et al. A case report: verrucous carcinoma of the endometrium - the difficulty of diagnosis and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2000;26:189—92.
24. Kataoka A., Nishida T., Sugiyama T. et al. Squamous cell carcinoma of the endometrium with human papillomavirus type 31 and without tumor suppressor gene p53 mutation. *Gynecol Oncol* 1997;65:180—4.
25. Sherman M.E., Bitterman P., Rosenbein N.B. et al. Uterine papillary carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):600—10.
26. Carcangiu M.L., Cambers J.T. Uterine papillary serous carcinoma. A study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:298—305.
27. Goff B.A., Kato D., Schmidt R.A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;55:264—8.
28. Williams K.E., Waters E.D., Woolas R.P. et al. Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus. Pathologic and cytopathologic analysis of high-risk endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:7—18.
29. Lim P., Al Kushi A., Gilks B. et al. Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium. *Cancer* 2001;91:752—7.
30. Wheeler D.T., Bell K.A., Kurman R.J. et al. Minimal uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797—806.
31. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., Медицина; 1989. с. 275—340.
32. Cirisano F.D., Robboy S.J., Dodge R.K. et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:55—65.
33. Харитоновна Т.В. Рак тела матки. *Совр онкол* 2000;2(2):4—10.
34. Erdem O., Erdem M., Dursun A. et al. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Patol* 2003;22:254—60.
35. Susini T., Amunni G., Molino C. et al. Ten-years results of prospective study on the prognostic role of ploidy in endometrial carcinoma. *Cancer* 2007;109(5):882—90.
36. Chan J.K., Lozzi V., Youssef M. et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2003;90:181—5.
37. Huh W.K., Powell M., Leath III C.A. et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;91:470—5.
38. Creasman W.T., Kohler M.F., Odicino F. et al. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 2004;95:593—6.
39. Boruta D.M. 2nd, Gehrig P.A., Groben P.A. et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? *Cancer* 2004;101:2214—21.
40. Khalifa M.A., Mannel R.S., Haraway S.D. et al. Expression of EGFR, Her-2/neu, P53 and PCNA in endometrioid, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994;53:84—92.
41. Athanassiadou P., Athanassiades P., Grapsa D. et al. The prognostic value of PTEN, p53 and β -catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):697—704.
42. Alektiar V.M., McKee A., Lin O. et al. Is there a difference in outcome between stage I—II endometrial cancer of papillary serous/clear cell and endometrioid FIGO Grade 3 cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:79—85.
43. Pradhan M., Abeler V.M., Danielsen H.E. et al. Image cytometry DNA ploidy correlates with histological subtypes in endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2006;19(9):1227—35.
44. Alkuchi A., Lim P., Coldman A. et al. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23(2): 129—37.
45. Osmanagaoglu M.A., Kadioglu S., Osmanagaoglu S. et al. The relationship between mutant p53 gene, DNA contents and conventional clinicopathological prognostic variables in cases with endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2005;26(1):64—70.
46. Geisler J.P., Geisler H.E., Wiemann M.C. et al. P53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74(3):468—71.
47. Oreskovic S., Babic D., Kalafatic D. et al. A significance of immunohistochemical determination of steroid receptors, cell proliferation factor Ki-67 and protein p53 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):34—40.
48. Kounelis S., Kapranos N., Kouri E. et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000;13(4):379—88.
49. Inaba F., Kawamata H., Teramoto T. et al. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predicative factors for endometrial carcinoma. *Oncol Rep* 2005;13(1):17—24.
50. Wu H., Goel V., Haluska F.G. PTEN signaling pathways in melanoma. *Oncogene* 2003;22(20):3113—22.
51. Wijnhoven B.P., Dinjens W.N., Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Brit J Surg* 2000;87(8):992—1005.
52. Stefansson I.M., Salvensen H.B., Akslen L.A. Prognostic impact of alterations in P-cadherin expression and related cell adhesion markers in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 1242—52.
53. Bremnes R.M., Vève R., Hirsch F.R. et al. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and cancer invasion, metastasis, and prognosis. *Lung Cancer* 2002;36(2):115—24.
54. Kim Y.T., Choi E.K., Kim J.W. et al. Expression of E-cadherin and α -, β -, γ -catenin proteins in endometrial carcinoma. *Yonsei Med J* 2002;43:701—11.
55. Matsui S., Shiozaki H., Inoue M.



et al. Immunohistochemical evaluation of alpha-catenin expression in human gastric cancer. *Virchows Arch* 1994;424(4):375—81.

56. Jawhari A., Jordan S., Poole S. et al. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology* 1997;112(1):46—54.

57. Mell L.K., Meyer J.J., Tretiakova M. et al. Prognostic significance of E-cadherin protein expression in pathological stage I—III endometrial cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5546—53.

58. Sakuragi N., Nishiya M., Ikeda K. et al. Decreased E-cadherin expression in endometrial carcinoma is associated with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 1994;53:183—9.

59. Schlosshauer P.W., Ellenson L.N., Soslow R.A. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* 2002;15(10):1032—7.

60. Tecimer C., Doering D.L., Coldsmith L.J. et al. Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor type 1 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(1):48—55.

61. Memarzadeh S., Kozak K.R., Chang L. et al. Urokinase plasminogen activator receptor. Prognostic biomarker for endometrial cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(16):10647—52.

62. Karahan N., Guney M., Baspinar S. et al. Expression of gelatinase (MMP-2 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 2007;28(3):184—8.

63. Lynch C.C., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases in tumor-host cell communication. *Differentiation* 2002;70(9-10):561—73.

64. Klapper L.N., Waterman H., Sela M. Tumor-inhibitory antibodies to Her-2/ErbB2 may act by recruiting c-Clb and enhancing ubiquitination of Her-2. *Cancer Res* 2000;60(13):3384—8.

65. Yu D., Hung M.C. Overexpression of ErbB2 in cancer and ErbB2-targeting strategies. *Oncogene* 2000;19:6115—21.

66. Coronado P.J., Vidart J.A., Lopez-aseño J.A. et al. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;98(1):103—8.

67. Santin A.D., Bellone S., Gokden M. et al. Overexpression of Her-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1271—9.

68. Geisinger K.R., Homesley H.D., Morgan T.M. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986;58(7):1518—25.

69. Martin J.D., Hahnel R., McCartney A.J. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993;147(3):322—4.

70. Nyholm H., Christensen I.J., Nielsen A.L. Den prognostics betydning af progesteron receptor hold ved endometrial cancer. *Ugeskr Laeger* 1997;159(5):601—4.

71. Palmer D.C., Muir I.M., Alexander A.I. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1998;72(3):388—93.

72. Васильева Е.В., Белианин В.Л. Серозная аденокарцинома: критерии морфологического диагноза и иммуногистохимия. *Арх пат* 2005;67(2):25—7.

73. Пожариский К.М., Самсонова Е.А., Тен В.П. и др. Иммуногистохимический профиль эндометриальной аденокарциномы тела матки: ER, PR, Her-2, Ki-67 и их прогностическое значение. *Арх пат* 2005;(2):13—7.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

- Статьи, направляемые в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», должны быть представлены на дискете или CD-носителях (электронная версия) с распечаткой на бумаге (в 2-х экз., через 2 интервала, шрифт — Times New Roman, 14 пунктов).
К статьям должны быть приложены резюме на русском и желательно на английском языках объемом не более 1/3 машинописной страницы.
- В выходных данных следует указать: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, название учреждения, город.
Необходимо также приложить рекомендацию руководителя учреждения.
В конце статьи обязательно следует дать контактные телефоны, адрес электронной почты и Ф.И.О. авторов для связи.
- Объем лекции и обзора не должен превышать 10—12 стр., оригинальной статьи — 8 стр. машинописного текста. Список литературы соответственно не должен превышать 20 и 40 источников.
- Если статья сопровождается рисунками и таблицами, ссылки на них в тексте обязательны.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями.
На рисунке указываются: «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными бук-

- вами русского алфавита — «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, расшифровываются в подрисуночной подписи. Электронный вариант рисунков должен быть выполнен в формате TIFF, 300dpi. Векторные иллюстрации — в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0.
Рисунки в программе Word не принимаются.
- Все таблицы должны быть пронумерованы и иметь заголовки. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.
- Список литературы приводится в порядке цитирования. Для каждого источника необходимо указать: Ф.И.О. авторов (если авторов не более четырех, то перечислить все их фамилии. Если более четырех — следует указать фамилии и инициалы трех первых авторов, а вместо перечисления остальных ставится «и др.» или «et al.»). Также следует дать название книги или статьи, название журнала, год, том и номер выпуска (для книги — место издания, название издательства, год), страницы.
- Буквенные сокращения в тексте статьи допускаются только после полной расшифровки понятия.
- Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.