

ние резервных возможностей организма, вызванное повторными беременностями и родами; (3) курение; (4) социально-экономический статус; (5) район проживания; (6) наследственная предрасположенность и конституциональные особенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akolekar R., Etcheagaray A. Maternal serum activin at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy // *Fetal. Diagn. Therap.* — 2009. — Vol. 3. — P. 320-327.

2. Bouanane S., Benkalfat N.B. Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring // *Clin. Sci. (London)*. — 2009. — Vol. 8. — P. 669-680.

3. Campoy C., Martn-Bautista E. Study of maternal

nutrition and genetic on the fetal adiposity programming (The PREOBE study) // *Nutr. Hospit.* — 2012. — Vol. 23, N 6. — P. 584-590.

4. Chandiramani M., Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK-based perspective // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 20. — P. 96-101.

5. Chen H., Simar D. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 7. — P. 52-59.

6. Ferreira H.S., Moura F.A. Short stature of mothers from an area endemic for undernutrition is associated with obesity, hypertension and stunted children: a population-based study in the semi-arid region of Alagoas, Northeast Brazil // *Brit. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101, N 8. — P. 1239-1245.

7. Heindel J.J., von Saal F.S. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity // *Mol. Cell. Endocr.* — 2009. — Vol. 304. — N1-2. — P. 90-96.

УДК 576.385.5: 618.146-006.6-037-036.8: 616-091.8-076-079

Т14

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ АНТИГЕНОВ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Ирина Александровна Косенко^{1*}, Татьяна Михайловна Литвинова²,
Раиса Михайловна Смолякова¹, Андрей Петрович Василевский¹, Николай Николаевич Пищик³

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, Минский район, а.г. Лесной, Республика Беларусь,

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь,

³Гродненская областная клиническая больница, Республика Беларусь

Реферат

Цель. Изучить прогностическую значимость иммуногистохимического профиля экспрессии некоторых антигенов у пациенток, страдающих раком шейки матки.

Методы. В работе проанализированы данные первичной медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) и информация Белорусского канцер-регистра о 100 женщинах, получивших специальное лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова и учреждении здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница». Проведено гистологическое исследование и изучение содержания иммуногистохимических маркёров Ki-67, Her2/neu, Vcl-2 и p53 в опухолях (архивные парафиновые блоки).

Результаты. Низкий уровень экспрессии Ki-67 выявлен у 44 (44%), промежуточный — у 19 (19%), высокий у — 37 (37%) пациенток. Низкий уровень экспрессии мутантного протеина p53 диагностирован у 44 (44%), умеренный — у 16 (16%), высокий — у 29 (29%) женщин. Низкий уровень экспрессии антигена Vcl-2 обнаружен у 92 (92%), умеренный — у 6 (6%), высокий — у 2 (2%) человек. Показано отсутствие связи уровня белка Her2/neu со стадией рака шейки матки. Наиболее прогностически значимой оказалась пролиферативная активность (по доле Ki-67-позитивных клеток), поскольку при увеличении этого показателя на 1 единицу общая наблюдаемая выживаемость снижалась в 0,9884 раза, $r_{\text{уалла}} = 0,088$. Многофакторный анализ совокупного влияния изучаемых онкогенов на общую наблюдаемую выживаемость с учётом степени распространения опухолевого процесса позволил разработать формулу расчёта риска прогрессирования заболевания в конкретном клиническом наблюдении.

Вывод. Экспрессия маркёров Ki-67, p53, Vcl-2 в совокупности со степенью распространения опухоли служит прогностическим критерием при раке шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, онкологические маркёры, Ki-67, p53, Vcl-2, иммуногистохимическое исследование.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION PROFILES OF SOME ANTIGENS IN CERVICAL CANCER

I.A. Kosenko¹, T.M. Litvinova², R.M. Smolyakova¹, A.P. Vasilevskiy¹, N.N. Pischik³

¹Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology named after Alexandrov, Republic of Belarus,

²Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; ³Grodno Regional Hospital, Republic of Belarus

Aim. To evaluate the prognostic significance of immunohistochemical expression profile of some antigens in patients with cancer of the cervix.

Methods. Analysed was the data of primary medical records (medical history and hospital records) and information of the Belarusian Cancer Registry of the 100 women who received special treatment in the Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Medical Radiology named after Alexandrov and in Grodno Regional Clinical Hospital. Histological and immunohistochemical studies of the content of markers Ki-67, Her2/neu, Bcl-2 and p53 in tumors (archival paraffin blocks) were performed.

Results. Low level of expression of Ki-67 was detected in 44, moderate – in 19, high – in 37 of patients. Low levels of expression of the mutant p53 protein was detected in 44, moderate – 16, high – 29 of women. Low level of expression of Bcl-2 antigen was found in 92, moderate – in 6, high – in 2 patients. The absence of relationship between the level of the protein HER2/neu and stage cervical cancer was shown. The most prognostic significance had the proliferative activity (the proportion of Ki-67-positive cells), since an increase of this index by 1 unit decreased overall survival observed in 0.9884 times. Multivariate analysis of the cumulative impact of the studied oncogenes on overall survival observed in view of the degree of spread of the tumor process has allowed to develop a formula for calculating the risk of disease progression in a specific clinical observations.

Conclusion. The expression of markers Ki-67, p53, Bcl-2, in conjunction with the degree of tumor spread are prognostic criteria of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, cancer markers, Ki-67, p53, Bcl-2, immunohistochemistry.

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения злокачественными опухолями гениталий [3]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении рака данной локализации, отмечают рост заболеваемости и увеличение агрессивности болезни [1].

В настоящее время большое внимание уделяют изучению влияния уровня экспрессии в опухоли ряда антигенов (Ki-67, p53, циклина E, p150, металлопротеиназы и других факторов пролиферативной активности, апоптоза, ангиогенеза и т.д.) на показатели эффективности лечения РШМ [2].

Один из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста – клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и уровня экспрессии Ki-67. Последний представляет собой ядерный антиген, экспрессируемый во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 и ранних стадий фазы G1. Проллиферативный индекс при различных локализациях опухоли служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии.

Наличие функциональных и структурных нарушений регуляторов клеточного цикла (циклинов и циклин-зависимых киназ) было установлено в клетках разного рода злокачественных новообразований. Отмечен более высокий уровень экспрессии гена циклина B1 в клетках инвазивного РШМ, чем в клетках нормальной ткани ($p=0,019$). Не выявлено значительных различий в уровне экспрессии циклина D1 [11].

По данным отдельных исследований было установлено, что сверхэкспрессия

циклина D1 вне зависимости от стадии РШМ и его гистологического варианта является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [6].

Однако относительно РШМ значимость оценки иммуногистохимических маркеров остаётся малоизученной, единого мнения о прогностической роли экспрессии Ki-67, Her2/neu, Bcl-2, p53 и её сочетания с другими клинико-морфологическими особенностями опухоли не получено [7, 8, 10].

Цель настоящего исследования – изучить прогностическую значимость профиля экспрессии ряда антигенов у пациенток, страдающих РШМ.

Изучены данные первичной медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты) с привлечением информации Белорусского онкологического регистра о 100 женщинах, получивших специальное лечение в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова и Гродненской областной клинической больницы. Проведено гистологическое исследование и изучение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki-67, Her2/neu, Bcl-2 и p53 в ткани опухоли.

Из общего числа пациенток 39 имели РШМ I стадии, 31 – II стадии, 26 – III стадии, 4 – IV стадии. В возрастную группу первого периода зрелости вошли 15 человек, второго периода зрелости – 69, в группу пожилых – 16 женщин (табл. 1).

По данным гистологического исследования 94 пациентки имели плоскоклеточную форму рака, 6 – аденогенную.

Проведена иммуногистохимическая оценка экспрессии тканевых антигенов p-53, Ki-67, Bcl-2 с коммерческими моноклональными антителами фирмы «DakoCytomation» (Дания) [5]. Перед проведением иммуногистохимического исследования была обрабо-

Таблица 1

Распределение пациенток с учётом возраста и распространённости рака шейки матки

Возрастная группа	Распространённость опухолевого процесса (стадия)							
	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Первый период зрелости	1	2,6	6	19,4	7	26,9	1	25
Второй период зрелости	28	71,8	22	71	17	65,4	2	50
Пожилые	10	25,6	3	9,6	2	7,7	1	25
Всего	39	100	31	100	26	100	4	100

Таблица 2

Характеристика использованных антител

Антитела*	Клон, источник	Время инкубации с первичными антителами, мин	Демаскировочный буфер, pH
Ki-67	Ki-s5	60	9
bcl-2	124	60	9
p53	Мышиные DO-7	60	6
Her2/neu	Кроличы А0485	5	9

Примечание: *первичные антитела, готовые к применению.

тана методика окрашивания с подбором оптимального разведения первичных антител, времени экспозиции, демаскировочно-го буфера [5].

Из архивных парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм, которые затем помещали на предметные стекла «SuperFrost» («Menzel-Glaser», Германия) и высушивали в течение суток при комнатной температуре. Перед окрашиванием срезы в вертикальном положении помещали в термостат на 60 мин при температуре 60 °С. После этого проводили депарафинирование в ортоксилале (в батарее из двух ёмкостей, по 10 мин в каждой), регидратацию в этиловом спирте нисходящей концентрации (в батарее из трёх ёмкостей, по 3 мин в каждой) и промывание в дистиллированной воде. Предметные стекла со срезами переносили в соответствующий подогретый демаскировочный буфер («Target Retrieval Solution») и помещали в водяную баню при температуре 98 °С на 20–40 мин. После охлаждения до комнатной температуры препараты промывали 2–3 раза в буферном растворе [водородный показатель (pH) = 7,4]. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы обрабатывали 3% раствором водорода пероксида (перекиси водорода) в течение 15 мин.

Общая характеристика использованных антител приведена в табл. 2.

Для блокирования неспецифического связывания антител и устранения

фона препараты обрабатывали готовым к применению «Protein Block» (X0909, «DakoCytomation») в течение 10 мин. Инкубацию с первичными моноклональными антителами в нужных разведениях осуществляли в течение 60–120 мин при комнатной температуре. В качестве системы визуализации использовали комплекс вторичных антител «EnVision» (K4001 или K4003) фирмы «Dako» (экспозиция 30 мин). Непосредственно перед применением готовили рабочий раствор хромогена (диаминобензидина) из расчёта 1 капля диаминобензидина на 1 мл азидного буфера (экспозиция 5–10 мин, специфический продукт реакции окрашивался в коричневый цвет разной степени интенсивности). Затем срезы промывали дистиллированной водой, докрашивали гематоксилином Майера по общепринятой методике и заключали в полистирол. После получения цифрового изображения проводили оценку экспрессии изучаемых маркёров согласно разработанным алгоритмам [10].

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы «R-system V. 2.8.0» (GPL, лицензия). Для выполнения различных статистических тестов, моделирования, отображения полученной информации использовали дополнительные модули.

Для оценки влияния потенциальных факторов риска на время до выявления прогрессирования заболевания использова-

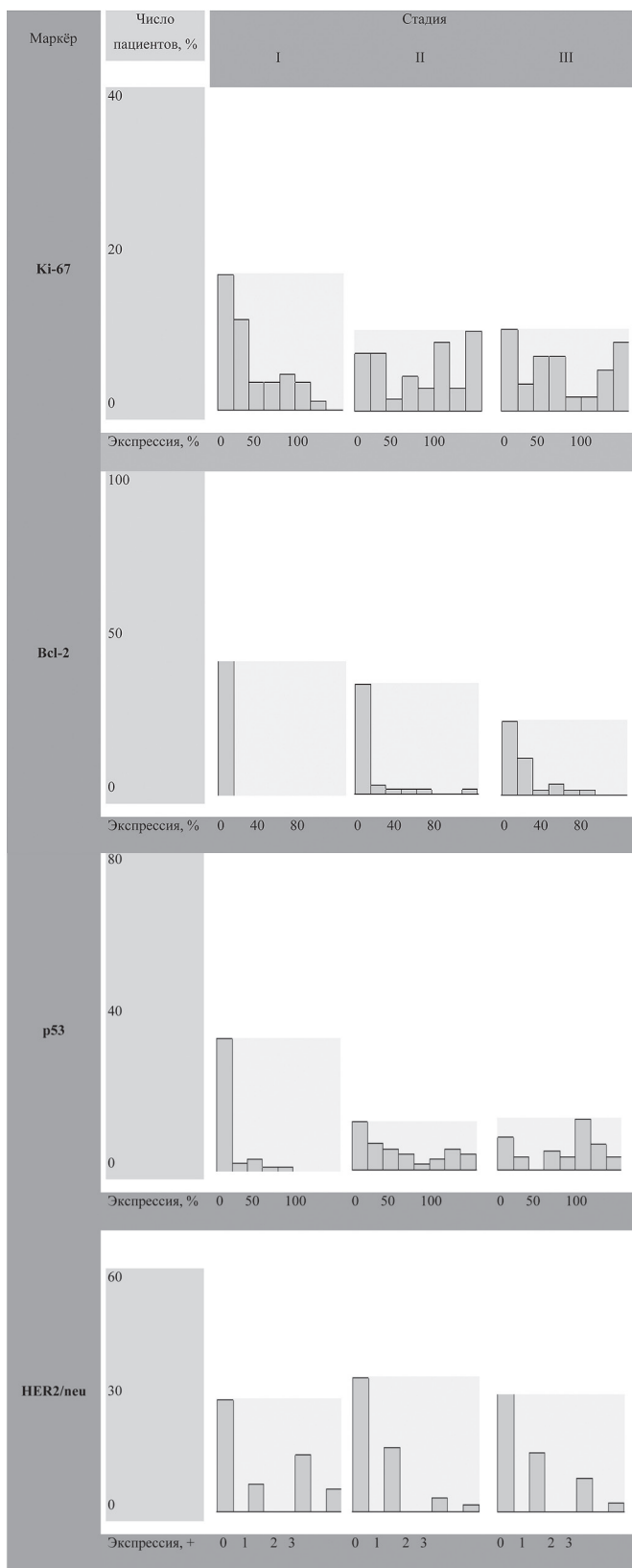


Рис. 1. Распределение пациенток по выраженности экспрессии Ki-67, Bcl-2, p53 и HER2/neu в опухолевой ткани.

ли регрессионный и стратифицированный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса [9]. Одновременные события учитывали согласно Брэслоу.

Оценку значимости влияния фактора риска на общую наблюдаемую выживаемость (ОНВ) выполняли с помощью статистического анализа Уалда. Значимость модели определялась методом максимального правдоподобия.

При осуществлении многофакторного анализа использовали сведения о медиане времени жизни у 1100 женщин с диагнозом РШМ I-IV стадий, которые получили лечение в Беларуси с 1991 по 2005 гг. и были представлены в предыдущей нашей публикации [4].

В результате проведённых исследований установлено, что уровень экспрессии антигена пролиферативной активности опухоли Ki-67 варьировал от 0 до 98%, мутантного протеина p-53 — от 0 до 100%, проапоптогического антигена Bcl-2 — от 0 до 80%, онкопротеина HER2/neu — score от 0 до 3 (+).

Распределение пациенток по уровню экспрессии Ki-67, Bcl-2, p53 и HER2/neu с учётом степени распространения РШМ проиллюстрировано на рис. 1.

Низкий уровень экспрессии Ki-67 выявлен у 44 (44%), промежуточный — у 19 (19%), высокий у — 37 (37%) пациенток. При этом низкий уровень пролиферативной активности опухоли Ki-67 диагностирован у 2 женщин с РШМ I стадии, у 10 — во II стадии, у 8 — в III стадии. Умеренный уровень отмечен в 19 наблюдениях при I стадии, в 5 — при II стадии, в 8 — при III стадии. Высокая экспрессия антигена выявлена у 8 пациенток при РШМ I стадии, у 16 — при II стадии, у 10 — при III стадии (p < 0,05).

Среднее значение уровня Ki-67 при I стадии заболевания составило 23,03±0,52%, при II — 52,94±34,5%, при III — 44,81±34,17% (p < 0,05). Отмечена статистическая значимость различий между показателем среднего значения экспрессии Ki-67 у пациенток с I и II, I и III стадиями заболевания (p < 0,05), а также отсутствие значимых различий между показателем среднего значения маркера при II и III стадиях болезни (p > 0,05).

Низкий уровень экспрессии мутантного белка p53 диагностирован у 44 (55%), умеренный — у 16 (16%), высокий — у 29 (29%) женщин. Низкая экспрессия p53 отмечена у 34 пациенток с РШМ I стадии, у 14 — при

II стадии, у 7 — при III стадии. Высокий уровень мутантного белка p53 обнаружен соответственно у 1, 10 и 16 пациенток (p < 0,05).

Среднее значение уровня p53 при I стадии заболевания составило 6,03±13,42%, при II — 36,58±34,53%, при III — 53,08±32,21% (p < 0,05). Выявлены статистическая значимость различий между средним показателем экспрессии p53 у женщин с I и II, I и III стадиями заболевания (p < 0,05) и отсутствие значимых различий между средним уровнем маркера при II и III стадиях рака (p > 0,05).

Оценка экспрессии антиапоптогического антигена Bcl-2 показала, что низкий уровень экспрессии выявлен у 92 (92%), умеренный — у 6 (6%), высокий — у 2 (2%) человек. Низкий уровень онкопротеина Bcl-2 диагностирован у 39 пациенток, страдающих РШМ I стадии, у 27 — при II стадии, у 22 — при III стадии. Умеренный и высокий уровень экспрессии тканевого антигена обнаружен у пациенток со II (3 и 1 случай) и III стадией заболевания (3 и 1 случай) соответственно (p < 0,05).

Среднее значение уровня антигена Bcl-2 при I стадии заболевания составило 0,72±0,91%, при II — 6,81±16,38%, при III — 10,54±15,65% (p < 0,05). Выявлена статистическая значимость различий между показателями среднего значения экспрессии Bcl-2 при РШМ I и II, I и III стадий заболевания (p < 0,05), а также отсутствие значимых различий между показателем среднего значения опухолевого маркера при II и III стадиях РШМ (p > 0,05).

Экспрессия онкопротеина HER2/neu не обнаружена у 56 (56%) человек. Низкая экспрессия антигена (score 1 «+») установлена у 21 (21%), умеренная (score «2+») — у 16 (16%), гиперэкспрессия (score «3+») — у 7 (7%) пациенток. Низкий уровень экспрессии опухолевого антигена HER2/neu score «+» обнаружен у 5 женщин при РШМ I стадии, у 9 — при II стадии, у 7 — при III стадии, score «2+» — у 10, 2 и 4 человек, score «3+» — в 4, 1 и 1 наблюдениях соответственно (p > 0,05).

5-летняя ОНВ пациенток с РШМ I стадии в исследуемой группе составила 94,9% [95% доверительный интервал (ДИ)=88,2-100], при II — 62,8% [95% ДИ=46,8-84,3], при III — 32,1% [95% ДИ=15,4-67,2] (p < 0,0005).

У женщин с диагнозом РШМ I и II стадии медиана времени жизни не была достигнута, а при III стадии заболевания она составила 31 мес [95% ДИ=13-НД¹], при IV —

¹НД — данные не получены.

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса у пациенток с экспрессией Ki-67, p53, Bcl-2, Her2/neu

Параметр	Вычисленные значения			
	Коэффициент	Относительный риск	95% ДИ	$P_{Уалла}$
Ki67	0,9884	1,01	0,975–1,022	0,0888
p53	0,9967	1,003	0,989–1,018	0,6466
Bcl-2	1,0185	0,99	0,947–1,018	0,321
Her2/neu	0,778	1,29	0,810–2,041	0,2871

Таблица 4

Результаты регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса у пациенток с исследованной экспрессией Ki-67, p53, Bcl-2, Her2/neu с учётом распространённости рака шейки матки

Параметр	Вычисленные значения				
	Коэффициент для формулы	Коэффициент	Относительный риск	95% ДИ	$P_{Уалла}$
II стадия	2,679701	0,06856	14,6	3,0477–69,757	0,0008
III стадия	3,255491	0,038	25,9	5,2424–128,279	<0,0005
Ki67	-0,011261	0,9888	1,01	0,9756–1,002	0,0999
p53	0,002478	0,9975	1,003	0,9886–1,017	0,7276
Bcl-2	-0,017271	1,0174	0,98	0,9480–1,019	0,3491
Her2/neu	0,266996	0,7657	1,31	0,8249–2,068	0,2547

9,5 мес [95% ДИ=5–НД] ($p < 0,0005$). В целом по группе медиана времени жизни пациенток не была достигнута.

В табл. 3 представлены результаты многофакторного анализа прогностической роли экспрессии изученных онкогенов без учёта влияния распространённости опухолевого процесса на ОНВ. Наиболее значимой оказалась пролиферативная активность по метке Ki-67, поскольку при увеличении этого показателя на 1 единицу ОНВ снижалась в 0,9884 раза, $p_{Уалла} = 0,088$.

Табл. 4 содержит коэффициенты, полученные в результате многофакторного анализа влияния изучаемых онкогенов на ОНВ с учётом степени распространения опухолевого процесса.

Далее путём подстановки значений коэффициентов был высчитан риск прогрессирования РШМ для каждой из пациенток, которым было выполнено иммуногистохимическое исследование (100 пациенток). На основании ранее полученных данных о медиане времени жизни у 1100 пациенток, страдавших РШМ I–IV стадий, они были разделены на группы с различным прогнозом.

Значение коэффициента риска прогрессирования при РШМ I стадии варьировало от 0,06 до 1,169 (среднее значение 0,369). В случае смерти он варьировал от 0,387 до 0,831 и в среднем соответствовал 0,645. Из 39 пациенток, имеющих РШМ I стадии,

умерли 3 (7,69%), медиана времени жизни у них оказалась равной 10, 26 и 72 мес.

Значение коэффициента вероятности прогрессирования при II стадии заболевания составило 1,596–4,084 (среднее значение 3,307). В случае смерти этот показатель варьировал от 2,946 до 3,878 (среднее значение 3,237). Из 31 пациентки с РШМ II стадии умерли 10 (32,26%), причём у 9 из них медиана времени жизни оказалась ниже 87 мес (показатель колебался от 6 до 32 мес).

Значение коэффициента риска прогрессирования заболевания при III стадии составило 2,427–4,7 (среднее значение 3,814). В случае смерти этот показатель варьировал от 2,538 до 4,392 (среднее значение 3,690). Из 26 пациенток, страдавших РШМ III стадии, умерли 13 (50%). У 8 умерших медиана времени жизни оказалась ниже 18 мес (показатель колебался от 4 до 13 мес).

На основании вышеизложенного определён риск прогрессирования РШМ с учётом названных факторов:

$$\overline{HR} = (X + 0,012 \times Ki67 + 0,001 \times p53 - 0,020 \times Bcl2 + 0,207 \times Y),$$

где $X=0$ при стадии I; $X=2,691$ при стадии II; $X=3,338$ при стадии III; $Y=1$ при наличии экспрессии HER2/neu, равной «+++»; $Y=0$ при отсутствии экспрессии HER2/neu.

При значении прогностического коэффициента $\leq 0,645$ при РШМ I стадии, $\leq 3,237$

при II стадии и $\leq 3,690$ при III стадии пациентку относят к группе с благоприятным прогнозом РШМ, а при его значении $>0,645$ при РШМ I стадии, $>3,237$ при II стадии и $>3,690$ при III стадии пациентку относят к группе с неблагоприятным прогнозом ($p < 0,0001$).

Выявлены статистически значимые различия между показателями среднего значения экспрессии ядерного антигена Ki-67 у пациенток с I и II, I и III стадиями заболевания ($p < 0,05$), а также отсутствие значимых различий между показателями среднего значения маркера при II и III стадиях болезни (при I стадии — $23,03 \pm 0,52\%$, при II — $52,94 \pm 34,5\%$, при III — $44,81 \pm 34,17\%$).

Отмечен рост экспрессии p53 с увеличением распространенности опухолевого процесса (среднее значение уровня p53 при I стадии заболевания составляет $6,03 \pm 13,42\%$, при II — $36,58 \pm 34,53\%$, при III — $53,08 \pm 32,21\%$, $p < 0,05$).

Установлена статистическая значимость ($p < 0,05$) различий между средним показателем экспрессии Vcl-2 при РШМ I и II, I и III стадий (при I — $0,72 \pm 0,91\%$, при II — $6,81 \pm 16,38\%$, при III — $10,54 \pm 15,65\%$), а также отсутствие значимых различий между средним уровнем маркера в случае II и III стадий РШМ ($p > 0,05$).

Уровень экспрессии онкопротеина HER2/neu в опухолевой ткани не коррелировал со степенью распространения опухолевого процесса у пациенток, страдающих РШМ.

Для расчёта риска прогрессирования РШМ с учётом распространённости опухолевого процесса и уровня экспрессии Ki-67, HER2/neu, Vcl-2 и p53 разработана прогностическая модель ($p < 0,0001$):

$$\overline{HR} = (X + 0,012 \times Ki67 + 0,001 \times p53 - 0,020 \times Vcl2 + 0,207 \times Y)$$

При значении коэффициента риска прогрессирования РШМ $>0,645$ при I стадии, $>3,237$ — при II, $>3,690$ — при III стадии пациентку следует отнести к группе с неблагоприятным прогнозом, когда необходимо проведение адъювантного лучевого и/или лекарственного воздействия, а также увеличение суммарных очаговых доз в случае проведения сочетанной лучевой терапии.

ВЫВОД

Экспрессия маркеров Ki-67, p53, Vcl-2 в совокупности со степенью распространения опухоли служит прогностическим критерием при раке шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залуцкий И.В., Косенко И.А., Хильченко Е.И. и др. Рак шейки матки: анализ контингентов больных, стоящих на учёте в регионах Республики Беларусь с 1996 по 2005 год // *Вопр. организ. и информатиз. здравоохран.* — 2007. — №3. — С. 3-8. [Zalutskiy I.V., Kosenko I.A., Khil'chenko E.I. et al. Cervical cancer: analysis of patient groups registered in the regions of the Republic of Belarus from 1996 to 2005. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2007; 3: 3-8. (In Russ.)]
2. Косенко И.А., Вишневецка Е.Е., Океанова Н.И. Эффективність поєднаної променевої терапії хворих на місцево-поширений рак шийки матки при застосуванні внутрішньо-порожнинної гамма-терапії на апараті «Селектрон» // *Укр. радіол. журн.* — 1999. — №1. — С. 41-42. [Kosenko I.A., Vyshnev's'ka E.E., Okeanova N.I. Efektivnist' poєdnanoi promenevoi terapii khvorykh na mistsevo-poshyrenny rak shyyky matky pry zastosuvanni vnutrishno-porozhynnoi hamma-terapii na apparati «Tselektron». *Ukrayins'kiy radiolohichnyi zhurnal*. 1999; 1: 41-42. (In Ukr.)]
3. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний / Под ред. О.Г. Суконко. Белорусский канцер-регистр. — Минск, 2012. — С. 99-105. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistika onkologicheskikh zabolevaniy. (Statistics of cancer diseases.) Ed. by Sukonko O.G. Belarusian cancer registry. *Minsk*. 2012: 99-105. (In Russ.)]
4. Пищик Н.Н., Косенко И.А. Метод прогнозирования результатов лечения пациенток, страдающих раком шейки матки/ Инструкция по применению. — Минск, 2013. — 6 с. — <http://med.by/methods/pdf/034-0313.pdf> (дата обращения: 01.09.14). [Pishchik N.N., Kosenko I.A. Metod prognozirovaniya rezul'tatov lecheniya patsientok, stradayushchikh rakom sheyki matki. (Method of predicting the results of cervical cancer treatment.) Instructions for use. *Minsk*. 2013: 6. <http://med.by/methods/pdf/034-0313.pdf> (Access date: September 1, 2014). (In Russ.)]
5. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. 3-е изд., доп. и перераб. — Казань, 2004. — 456 с. [Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoy diagnostike opukholey cheloveka. (Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors.) Ed. by Petrov S.V., Raykhlin N.T. 3rd ed. *Kazan*. 2004: 456. (In Russ.)]
6. Cheung T.H., Yu M.M., Lo K.W. Alteration of cyclin D1 and CDK4 gene in carcinoma of uterine cervix // *Cancer Lett.* — 2001. — Vol. 166, N 2. — P. 199-206.
7. Higuchi K.H. Flow cytometric and Ki-67 immunohistochemical analysis of cell cycle distribution of cervical cancer during radiation therapy // *Anticancer Res.* — 2001. — Vol. 21, N 4A. — P. 2511-2518.
8. Horn L.C., Fischer U., Hanel C. et al. P53 in surgically treated and pathologically staged cervical cancer: correlation with local tumor progression, but not with lymphatic spread // *Pathol. Res. Pract.* — 2001. — Vol. 197, N 9. — P. 605-609.
9. Kleinbaum D.G., Klein M. Survival analysis. A self-learning text. — Springer-Verlag, 2005. — 590 p.
10. Rajaram S., Gupta G., Agarwal S. High-risk human papillomavirus, tumor suppressor protein p53 and mitomycin-C in invasive squamous cell carcinoma cervix // *Indian J. Cancer.* — 2006. — Vol. 243, N 4. — P. 156-162.
11. Zhao M., Kim Y.T., Yoon B.S. et al. Expression profiling of cyclin b1 and d1 in cervical carcinoma // *Exp. Oncol.* — 2006. — Vol. 28, N 1. — P. 44-48.