

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, Н.Г. Крицкая

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Представлены данные о современном состоянии проблемы возможности прогноза клинического течения рака эндометрия. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что существует ряд иммуногистохимических критериев, которые позволяют прогнозировать как течение злокачественного процесса, так и эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак эндометрия, иммуногистохимические маркеры, критерии прогноза.

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROGNOSTIC CRITERIA FOR ENDOMETRIAL CANCER

A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, N.V. Bochkareva, N.G. Kritskaya
*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk
5, Kooperativny per., 634050-Tomsk, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

The review presents the data on feasibility of prediction of clinical outcome of endometrial cancer. The recent studies demonstrate that the behavior of malignant tumor and the treatment response can be predicted using specific immunohistochemical markers.

Key words: endometrial cancer, immunohistochemical markers.

Рак эндометрия (РЭ) занимает первое место в структуре онкогинекологической патологии, темпы роста показателей заболеваемости РЭ значительно выше таковых при других злокачественных опухолях репродуктивной системы у женщин [2, 12, 35]. По данным долгосрочного прогноза, в начале XXI века в большинстве развитых стран мира в структуре заболеваемости женского населения рак эндометрия выйдет на первое место, как это уже произошло в США [1, 5, 28]. По сводным данным Международной федерации акушеров и гинекологов, 5-летней выживаемости при раке тела матки удается добиться только у 67,7 % больных, в то время как 22,4 % пациенток погибают в этот срок наблюдения от прогрессирования опухолевого процесса [6, 9, 22].

Особенностью рака эндометрия является то, что продолжительное время он протекает бессимптомно, и подавляющее большинство пациенток имеют гормонально зависимый вариант опухоли (60–90 %), который развивается на фоне гиперэстрогении, а также на фоне целого комплекса сложных эндокринно-метаболических нарушений, в частности патологии овуляторного процесса, нарушений углеводного и липидного обмена [3, 4, 7, 10]. По данным ряда авторов, первый, эстрогензависимый, путь развития рака эндометрия реализу-

ется медленно, характеризуется благоприятным клиническим течением и чувствительностью к гормональной терапии. Второй вариант онкогенеза связан с мутацией генов-супрессоров и характеризуется более агрессивным течением, а также отсутствием чувствительности к гормональной терапии [8, 12]. Такая ситуация требует отбора больных с плохим прогнозом для проведения соответствующего более агрессивного лечения и наблюдения. Однако биологическое поведение опухоли эндометрия остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковым распространением опухолевого процесса [13, 14, 36]. В связи с этим в последнее время большое значение придается иммуногистохимическим маркерам для прогноза клинического течения различных новообразований и их исхода. В ряде исследований получены доказательства того, что некоторые из молекулярных маркеров являются независимыми прогностическими показателями [6, 9, 34, 37].

Определение рецепторов эстрогенов и прогестерона в клетках рака эндометрия

Ввиду того, что матка является гормонально зависимым органом и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие, изучение рецептор-

ного аппарата ткани к эстрогену и прогестерону является актуальным. До последнего времени основным методом определения рецепторов эстрогенов и прогестерона был биохимический [1, 5, 9, 33]. Этот метод позволяет получить количественный, усредненный результат наличия рецепторов гормонов в исследуемом тканевом фрагменте, без разграничения этих данных в нормальных клетках желез, стромы эндометрия и опухолевых клетках. В связи с введением в практику методов иммуногистохимии в настоящее время открылись новые возможности для более точного определения рецепторного аппарата и чувствительности опухоли к гормональной терапии. Исследование проводится в замороженных либо парафиновых тканевых срезах с помощью моноклональных антител [10, 14]. Активная форма стероидного гормона проникает через мембрану клетки, в цитоплазме связывается с рецептором, и образовавшийся комплекс переходит в ядро, что определяет специфический ответ клетки; в ядре рецептор, имеющий белковую природу, выявляется иммуногистохимически [2, 7, 32].

По данным различных исследований, рецепторы эстрогенов были обнаружены в нормальном эпителии эндометрия, при этом реакция была более выражена в пролиферативной фазе менструального цикла, чем в секреторной [5, 13, 30]. При определении рецепторов в гиперплазированном эндометрии в большинстве клеток железистой и атипической гиперплазии были выявлены рецепторы как эстрогенов, так и прогестерона [11, 17, 28]. Несколько меньшее количество рецепторов к эстрогену и прогестерону выявляется в опухолевых образцах, клетки стромы содержат относительно большое количество рецепторов прогестерона независимо от состояния эндометрия [8, 26, 31]. Установлено, что содержание рецепторов стероидных гормонов различно в опухолях на фоне гиперплазии эндометрия и атрофического эндометрия [1, 9, 29]. Обнаружено, что в случаях, когда интраэпителиальная карцинома развивается на фоне атрофического эндометрия, рецепторы к стероидным гормонам определяются достаточно редко [14, 27]. При таком варианте наблюдаются низкие показатели выживаемости и отсутствие эффекта от гормональной терапии, а 3-летняя

выживаемость составляет 32–36 % [2, 11, 25]. В тех случаях, когда карцинома развивается на фоне гиперплазированного эндометрия, чаще отмечается положительная реакция на стероидные гормоны, отдаленные результаты в таких случаях лучше – 3-летняя выживаемость достигает 90–94 %, также более высока эффективность гормональной терапии [5, 8, 24]. Особо важное прогностическое значение, по данным ряда авторов, отводится рецепторам прогестерона, так как их наличие в ткани эндометрия значимо влияет на показатели общей и безрецидивной выживаемости [9, 10, 23].

Маркеры пролиферативной активности

Пролиферативная активность является ведущим фактором в механизме злокачественной трансформации клеток и в биологическом поведении уже возникшей опухоли [3, 8, 22]. До последнего времени репродукцию опухолевых клеток исследовали с помощью подсчета митозов, определения митотического режима, цитометрии [5, 9]. Однако в настоящее время существуют новые, более информативные методы для определения особенностей пролиферации клеток злокачественных опухолей [8]. Разработаны 3 основных способа оценки пролиферативной активности: введение больному перед операцией синтетического предшественника ДНК – БДУ (5-бром-2-дезоксисуридина) с последующей иммуногистохимической оценкой; определение антигена Ki-67 и определение ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). В этом плане наиболее распространенным и перспективным маркером пролиферации является антиген Ki-67, который экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и, соответственно, отражает величину пролиферативного пула [7, 21].

По данным ряда исследований, пролиферативная активность прямо коррелирует со степенью гистологической злокачественности, степенью инвазии, наличием метастазов [3], тогда как имеется обратно пропорциональная связь между уровнем Ki-67 и наличием рецепции к стероидным гормонам [5, 10]. В настоящее время проведено достаточно большое количество исследований, посвященных изучению маркеров пролиферации при различных опухолях [2].

Выявлено, что индекс пролиферации является независимым прогностическим признаком, определяющим вероятность возникновения рецидива, общую и безрецидивную выживаемость [22]. Физиологическая роль антигена Ki-67 в жизни клетки пока еще не ясна. Тем не менее его присутствие на всех активных фазах митотического цикла позволяет использовать данный белок в качестве универсального маркера пролиферации при оценке активности роста злокачественных новообразований. Темп роста опухолевой массы представляет очень важную информацию для определения онкологической сущности опухоли и ее агрессивности. В таких случаях показатель пролиферативной активности ее является одним из решающих факторов, учитываемых при выборе тактики лечения. Кроме того, в настоящее время наряду с оценкой количественных параметров пролиферации началось активное изучение соединений, регулирующих прохождение клеток по митотическому циклу [11, 36]. К таким соединениям относятся циклины и ингибиторы циклинзависимых киназ, которые регулируют переход клеток из пресинтетической фазы G1 в фазу S (синтеза ДНК). Активность циклинзависимой киназы зависит от соответствующего ингибитора таким образом, что при его интенсивном функционировании наступает блок в G1-фазе и индуцируется апоптоз, и, наоборот, при подавлении его активности клетки беспрепятственно двигаются по митотическому циклу [12, 27, 32]. Наиболее изучены следующие ингибиторы циклинзависимой киназы: p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57. По данным литературы, уменьшение экспрессии циклинзависимых киназ обусловлено убиквитин-протеасомозависимой деградацией, которая сопровождается опухолевой прогрессией и плохим прогнозом [14, 31]. Однако относительно рака эндометрия значимость данных параметров остается малоизученной, так как согласованного мнения по данному вопросу нет.

Молекулярные маркеры апоптоза

Апоптоз занимает ведущее место в эмбриогенезе и инволюции тканей, в поддержании клеточного баланса в физиологических условиях и при удалении клеток с генетическими повреждениями, при лучевых повреждениях,

росте и терминальной дифференцировке, он запрограммирован в развитии организма, включая рождение и старость, здоровье и болезнь [12, 27, 32]. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров [5, 11].

Анализ данных литературы показал, что при гиперпластических процессах и раке эндометрия изучены лишь отдельные звенья как опосредованного через фактор некроза опухоли, так и митохондриального механизмов апоптоза [7, 9, 32]. При раке эндометрия наиболее изучено прогностическое значение онкогенов bcl-2, bax, c-erb B-2\HER-2\neu, c-myc и антионкогена p53. Bcl-2 является ведущим геном, определяющим механизм клеточной смерти, подавляя апоптоз. Этот ген кодирует образование белка, накапливающегося в митохондриях [4, 7, 24]. Экспрессия bcl-2 связана с факторами, указывающими на благоприятный прогноз, так как коррелирует с наличием рецепторов к стероидным гормонам и низкой степенью злокачественности [5, 15]. Высокая экспрессия bcl-2 выявляется в нормальном пролиферативном и гиперплазированном эндометрии без атипии, в то время как при атипической гиперплазии и в аденокарциноме его экспрессия существенно падает [3, 26, 30]. Это подтверждает тот факт, что данный протоонкоген не вовлечен в ранние процессы канцерогенеза, а выявленные значительные различия в экспрессии протоонкогена при простой и атипической гиперплазии позволяют предположить возможность использования bcl-2 в дифференциальной диагностике этих форм гиперплазии [2, 16, 26]. В последнее время появляются сведения о том, что экспрессия bcl-2, индекс bcl-2/bax могут быть независимыми показателями общей и безрецидивной выживаемости [9, 12, 21]. Кроме того, в опухолях эндометрия, в отличие от нормального, атрофического или гиперплазированного эндометрия, экспрессия bax, как правило, достаточно высока (85–89 %).

Повреждения гена p53 играют ключевую роль в канцерогенезе. P-53 является продуктом гена-супрессора, регулирующего прохождение

клетки по клеточному циклу, при необходимости репарации ДНК он тормозит пролиферацию клеток. Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [2, 6, 21]. По меньшей мере, в половине всех случаев злокачественных опухолей обнаруживаются мутации в хромосоме 17 в области локализации гена-супрессора p53 [7, 32]. Основная роль гена p53 – регуляция процессов деления и контроль стабильности генома. Этот ген постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим белком. Мутации гена p53 ведут к сверхэкспрессии этого белка, что и определяется при иммуногистохимическом исследовании [9, 19]. Мутации гена p53, часто встречающиеся в опухолях, приводят к синтезу функционально неполноценного белка, обладающего высокой стабильностью и накапливающегося в ядре, что иммуногистохимически выражается в отчетливом ядерном окрашивании. Выявлено, что AF-2 домен активированного EGF и C-терминальный регуляторный домен онкосупрессорного гена p53 способны к взаимодействию. Формирование данного комплекса приводит к утрате транскрипции p53-зависимых генов, к числу которых относятся: гены, активация которых способствует подавлению клеточного цикла; гены, участвующие в p53-зависимом апоптозе (Bax, ген Fas-рецептора, ген ингибитора IGF-I и IGF-II); гены, кодирующие ингибиторы ангиогенеза (тромбосподин I) [6, 9]. Таким образом, мутации p53 играют важную роль в патогенезе опухолевого роста, ассоциированы с агрессивностью клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии [10, 14, 28].

Во многих исследованиях убедительно показана роль сверхэкспрессии онкобелка HER-2/neu для оценки клинического течения и исхода заболевания при раке эндометрия [3, 4]. Протоонкоген c-erb B-2/HER-2/neu относится к семейству тирозин-киназных рецепторов эпидермального фактора роста, локализуется в 17-й хромосоме и кодирует трансмембранную тирозинкиназу рецептора ростового фактора. Амплификация этого онкогена может быть выявлена с помощью гибридизации *in situ*, а экспрессия кодируемого им белка p185 опре-

деляется иммуногистохимически. Имеются данные о большом предсказательном значении онкогенной продукции специфического белка в отношении поведения опухоли по сравнению с количеством копий самого гена c-erb B-2 [2, 4, 32]. От активации гена c-erb B-2 зависит прогрессирование злокачественного процесса, что находит отражение в более быстром и частом возникновении рецидива, развитии метастазов и неблагоприятном исходе заболевания [7, 9].

Ген c-тус является центральным регулятором клеточного деления, находится в тесной взаимосвязи с геном p53 [6, 11]. Ген c-тус локализован в 8-й хромосоме, кодирует ядерный белок, являющийся транскрипционным фактором [12, 26]. Амплификация гена c-тус значительно чаще наблюдается в опухолях на поздних стадиях заболевания. Как правило, она коррелирует с высокой пролиферативной активностью новообразований, низкой степенью дифференцировки их клеток и уменьшением продолжительности жизни пациентов. В связи с этим амплификация гена c-тус служит неблагоприятным прогностическим показателем [11, 16, 25].

Маркеры ангиогенеза

Основными проявлениями злокачественного роста являются неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Неоангиогенез – процесс формирования новых сосудов – является важнейшим патогенетическим звеном, поддерживающим эти свойства опухолей [5, 30, 37]. В настоящее время получены экспериментальные и клинические свидетельства, подтверждающие зависимость метастазирования от неоангиогенеза [3, 7]. Неоангиогенез является одним из определяющих факторов опухолевой прогрессии и играет ключевую роль в поддержании роста злокачественных новообразований и их метастатического потенциала [11, 13]. Определение риска возникновения рецидива, развития метастазов и исхода онкологического заболевания возможно по степени развития кровеносных сосудов в опухоли. В таких исследованиях для выявления эндотелиальных клеток используются маркеры – VIII фактор свертывания крови (Виллебрандта) и антигены CD31 и CD34. После проведения иммуногистохимического

анализа антител к CD31 и CD34 проводится подсчет плотности сосудов в опухоли, которая является прогностическим признаком, часто не зависимым от других характеристик новообразования [5, 30]. В последнее время проведены иммунологические исследования с выявлением факторов ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора (тимидин-фосфорилазы), гепатоцитарного ростового фактора — в различных опухолях. Было показано, что высокая экспрессия этих факторов при аденокарциноме эндометрия сопровождается большей инвазией, развитием метастазов и неблагоприятным исходом заболевания [12, 33].

Экспрессия PTEN

Ген PTEN играет важную роль в опухолевой супрессии, включая блок клеточного цикла и активацию апоптоза. Мутации данного гена и микросателлитные нестабильности — часто встречающиеся генетические события при раке эндометрия [11]. Мутации опухолевого супрессорного гена PTEN относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям при эндометриальной карциноме [7, 37]. Основываясь на целом ряде исследований, можно предположить, что потеря функции PTEN начинается на ранних стадиях эндометриального опухолевого генеза в условиях преобладания эстрогенов, что, как известно, увеличивает риск развития рака [9, 36]. При продолжительной стимуляции эстрогенами в условиях дефицита прогестина желез эндометрия прекращают секрецию PTEN-протеинов [7, 32]. При этом смежные железы также могут быть PTEN-отрицательными, это предраковые повреждения, которые являются моноклональными [3, 17]. При определении PTEN-мутаций в случае предрака эндометрия их скорость составляет 55 %, при раке эндометрия — 83 % [6]. Таким образом, инактивация PTEN происходит во время инициации предрака из нормальных условий, и дополнительное повреждение PTEN аккумулируется при переходе из предопухолевого состояния в злокачественное новообразование. Снижение экспрессии PTEN является информативным показателем при эндометриальной неоплазии, включая предраковые повреждения [7, 18].

Таким образом, в настоящее время сообщается о более чем 100 прогностических фак-

торах, дающих представление о клиническом поведении опухоли. Результаты проведенных международных исследований свидетельствуют о том, что при онкогинекологической патологии существует ряд иммуногистохимических критериев, которые позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса и эффективность проводимого лечения. Однако согласованного мнения о прогностической роли иммуногистохимических маркеров при раке эндометрия в литературе не существует, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникеева Н.В. Роль рецепторов эстрогенов, прогестерона, андрогенов, онкобелка HER2, антигена Ki-67 в прогнозе рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2006. 25 с.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 199 с.
3. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Взаимосвязь апоптоза и неоангиогенеза с активностью ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия // Российский онкологический журнал. 2008. № 1. 2008. С. 18–23.
4. Захарцева Л.М., Воробьева Л.И., Манжура Е.П. Морфологические иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия // Онкология. 2001. Т. 3, № 4. С. 252–256.
5. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М.: Димитрейд График Групп, 2005. 348 с.
6. Копнин Б. П. // Биохимия. 2000. Т. 65, вып. 1. С. 5–33.
7. Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1997. 25 с.
8. Лукашина М.И. // Клиническая лабораторная диагностика. 2002. № 8. С. 37–41.
9. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Архив патологии. 2002. № 5. С. 3–11.
10. Пожариский К.М., Самсонова Е.А., Тен В.П. Иммуногистохимический профиль эндометриальной аденокарциномы тела матки: ER, PR, HER-2, Ki-67 и их прогностическое значение // Архив патологии. 2005. № 2. С. 13–17.
11. Самсонова Е.А., Урманчеева А.Ф., Пожариский К.М. // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С. 196–201.
12. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Суходоло И.В. Уровень bcl-2 в неизменном, гиперплазированном и малигнизированном эндометрии // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 1. С. 18–21.
13. Шацева Т.А., Мухина М.С. // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С. 157–163.
14. Инг Пэнси Г. Суперсемейство рецепторов стероидных гормонов: молекулярные механизмы действия // Молекулярная эндокринология. М.: Медицина, 2003. С. 191–208.
15. Зайратьянц О.В., Колобов С.В., Аюбян К.В. и др. Особенности экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и pER-2 клетками рака молочной железы // Архив патологии. 2004. № 5. С. 9–12.
16. Хансон К.П. Ген HER2/neu: от открытия до клинического использования // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 2. С. 137–145.

17. Коршунов А.Г., Шишкина Л.В., Голанов А.В. Пролiferативные маркеры в менингиомах: иммуногистохимическое исследование и анализ прогностической значимости // Архив патологии. 2002. № 1. С. 29–33.
18. Цырлина Е.В., Бернштейн Л.М. Рецепторы гормонов как основное звено гормонотерапии опухолей // Гормонзависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции. СПб., 2002. С. 82–86.
19. Agoff S.N., Swanson P.E., Linden H. et al. Androgen receptor expression in estrogen receptor-negative breast cancer. Immunohistochemical, clinical, and prognostic associations // Am. J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 120 (5). P. 725–731.
20. Al-Ahwal M.S. nER-2 positivity and correlations with other histopathologic features in breast cancer patients – hospital based study // J. Pak. Med. Assoc. 2006. Vol. 56 (2). P. 65–68.
21. Barth A., Romer W., Oettel M. Influence of subchronic administration of oestrone-3-O-sulphamate on oestrone sulphatase activity in liver, spleen and white blood cells of ovariectomized rats // Arch. Toxicol. 2000. Vol. 74 (7). P. 366–371.
22. Giatromanolaki A., Survidis E., Brekken R. et al. The angiogenic «vascular endothelial growth factor/flk-1(KDR) receptor» pathway in patients with endometrial carcinoma: prognostic and therapeutic implications // Cancer. 2001. Vol. 92 (10). P. 2569–2577.
23. Hale G.E., Hughes C.L., Cline J.M. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal «window of risk», and isoflavones // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002. Vol. 87. P. 3–15.
24. Ji Q., Chen P., Aoyama C., Liu P. Increased expression of human luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor mRNA in human endometrial cancer // Mol. Cell Probes. 2002. Vol. 16. P. 269–275.
25. Jongen V.H., Hollema H., van der Zee A.G. et al. Ovarian stromal hyperplasia and ovarian vein steroid levels in relation to endometrioid endometrial cancer // Br. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 110. P. 690–695.
26. Liao C.K., Rosenblatt K.A., Schwartz S.M., Weiss N.S. Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants // Cancer Causes Control. 2003. Vol. 14 (4). P. 357–360.
27. Liu W., Konduri S.D., Bansal S. Estrogen receptor- α binds p53 tumor suppressor protein directly and represses its function // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281 (15). P. 9837–9840.
28. Lukanova A., Lundin E., Micheli A. et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women // Int. J. Cancer. 2004. Vol. 108. P. 425–432.
29. Maiorano E., Loverro G., Viale G. et al. Insulin-like growth factor I expression in normal and diseased endometrium // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 80. P. 188–193.
30. Peiro G., Diebold J., Baretton G.B. et al. Cellular apoptosis susceptibility gene expression in endometrial carcinoma: correlation with Bcl-2, Bax, and caspase-3 expression and outcome // Int. J. Gynecol. Pathol. 2001. Vol. 20 (4). P. 359–367.
31. Phillips D.H. Understanding the genotoxicity of tamoxifen? // Carcinogenesis. 2001. Vol. 22. P. 839–849.
32. Saegusa M., Kamata Y., Isono M. et al. Bcl-2 expression is correlated with a low apoptotic index and associated with progesterone receptor immunoreactivity in endometrial carcinomas // J. Pathol. 1996. Vol. 180 (3). P. 272–275.
33. Sasano H., Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies // Endocrine Rev. 1998. Vol. 19. P. 593–607.
34. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // Mod. Pathol. 2000. Vol. 13. P. 295–308.
35. Utsunomiya H., Ito K., Suzuki T. et al. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (17). P. 5850–5856.
36. Veral A., Zekioglu O., Nart D. et al. P53, C-ERB, KI-67, estrogen and progesterone receptor expression and histological parameters in types I and II endometrial carcinomas // Ann. Saudi Med. 2002. Vol. 22 (3–4). P. 242–244.
37. Zalmasri N.M., Al Hamad M. Immunohistochemical evaluation of human epidermal growth factor receptor 2 and estrogen and progesterone receptors in breast carcinoma // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7 (5). P. 598–604.

Поступила 3.12.08