

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

ПЕРВИННИЙ РАК МАТКОВИХ ТРУБ

Монографія

*За загальною редакцією
доктора медичних наук, професора А. М. Романюка*

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2019

УДК 616.14-006.6

П26

Рецензенти:

І. Д. Дужий – доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фізіотерії Медичного інституту Сумського державного університету;

І. І. Старченко – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава)

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
(протокол № 1 від 29 серпня 2019 року)*

Первинний рак маткових труб : монографія /
П26 А. М. Романюк, Н. І. Гирявенко, М. С. Линдін, В. В. Сікора ; за
заг. ред. д-ра мед. наук, проф. А. М. Романюка. – Суми :
Сумський державний університет, 2019. – 110 с.
ISBN 978-966-657-779-8

Монографія присвячена характеристиці однієї з рідкісних пухлин жіночих статевих органів. Окремими розділами описано епідеміологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості первинного раку маткових труб. Значна увага приділена модернізації терапевтичних підходів у боротьбі з цією недугою.

Буде корисною для лікарів-інтернів і фахівців-практиків у патологоанатомічній, онкологічній та гінекологічній галузях медицини.

УДК 616.14-006.6

© Романюк А. М., Гирявенко Н. І.,
Линдін М. С., Сікора В. В., 2019
ISBN 978-966-657-779-8 © Сумський державний університет, 2019

Зміст

| | |
|---|----|
| | С. |
| Передмова..... | 5 |
| Перелік умовних позначень і скорочень..... | 8 |
| Вступ..... | 9 |
| Розділ 1 | |
| Анатомо-морфологічна характеристика маткових труб..... | 12 |
| Розділ 2 | |
| Епідеміологічні, етіологічні, клінічні, діагностично-терапевтичні та прогностичні особливості первинного раку маткових труб..... | 15 |
| Розділ 3 | |
| Особливості поширеності та макроскопічної будови первинного раку маткових труб в Україні..... | 24 |
| 3.1 Епідеміологічна характеристика первинного раку маткових труб..... | 24 |
| 3.2 Макроскопічна характеристика первинного раку маткових труб | 25 |
| Розділ 4 | |
| Гістологічні особливості первинного раку маткових труб і серозної аденокарциноми маткових труб..... | 29 |
| Розділ 5 | |
| Імуногістохімічні особливості серозної аденокарциноми маткових труб..... | 45 |
| 5.1 Особливості експресії пухлинними клітинами рецепторів до естрогену та прогестерону..... | 45 |

| | |
|--|----|
| 5.2 HER2-статус серозної аденокарциноми маткових труб..... | 50 |
| 5.3 Особливості проліферативної активності пухлинних клітин..... | 52 |
| 5.4 Дослідження ефективності реалізації апоптозу (p53, bcl-2) у пухлинній тканині..... | 58 |
| 5.5 Вивчення експресії VEGF у тканині серозної аденокарциноми маткових труб..... | 68 |
| Розділ 6 | |
| Якісні характеристики стромального компонента серозної аденокарциноми маткових труб | 72 |
| 6.1 Особливості васкуляризації пухлинної тканини..... | 72 |
| 6.2 Якісний склад пухлинного мікрооточення..... | 76 |
| Висновки та практичні рекомендації..... | 87 |
| Список літератури..... | 92 |

Передмова

Наше сьогодення характеризується значним розвитком сучасних методів діагностики, які широко використовуються у практичній медицині. Вони спрямовані на верифікацію остаточного діагнозу, вибір тактики таргетного лікування, розподілу пацієнтів на різні прогностичні групи, прогнозування перебігу захворювань. Незважаючи на широке запровадження молекулярно-генетичних методів дослідження в діагностично-терапевтичний процес поширених патологій, на жаль, їх використання доволі обмежене в разі рідкісних захворювань.

Саме одній із таких нозологій присвячені наші зусилля, висвітлені у цій монографії. Завдяки ретроспективному дослідженню репрезентативної кількості післяопераційного матеріалу ми надаємо вичерпну інформацію про поширеність ураження маткових труб різними злоякісними пухлинами. Глибокий аналіз гістологічних препаратів пухлинної тканини надав нам можливість зробити детальне описання морфологічних варіантів карцином та особливості їх диференціальної діагностики.

Зважаючи на домінуючу позицію серозної аденокарциноми маткових труб у структурі онкологічної патології, наведено чіткі критерії її диференціювання, якісні та кількісні характеристики неопластичної тканини. Показано вплив кожного з компонентів на місцеве та віддалене поширення пухлин.

Значна увага приділена вивченню імуногістохімічних особливостей неопластичної тканини на підставі переконливих даних про їх вплив на перебіг та лікування пухлин у світовій практиці. Установлено вплив імунопрофілю пухлинних клітин на прогресування злоякісного процесу та

його поширення. Окремо встановлено зв'язок між експресованими білками в пухлинній тканині. Це слугувало підґрунтям для розуміння патоморфологічних і молекулярно-генетичних особливостей ініціювання та прогресування злоякісного процесу в маткових трубах. Усвідомлення біологічних основ функціонування ракових клітин є необхідною складовою в розробленні шляхів таргетного лікування цієї патології.

Окремо ми висвітлили морфологічні та імуногістохімічні якісні й кількісні характеристики стромального компонента новоутворень, що безпосередньо впливають на перебіг і поширення раку маткових труб.

Підсумовуючи одержані результати, ми зробили спробу розробити уніфіковану сучасну схему таргетного лікування хворих на первинний рак маткових труб з урахуванням усіх (клінічних, гістологічних та імуногістохімічних) особливостей пухлин. Сподіваємося, що наші зусилля слугуватимуть покращанню діагностики та лікування цієї зловісної недуги, що наблизить людство до вирішення ще однією життєво важливої проблеми в медицині.

Усі результати, отримані впродовж реалізації проекту з вивчення раку маткових труб, є складовою наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету, будучи частиною планових наукових тем кафедри патологічної анатомії № 013U003315 «Морфогенез загальнопатологічних процесів», № 0119U100887 «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів» і держбюджетної теми № 62.12.01-01.17/20.3П «Розробка методу діагностики пухлин органів репродуктивної системи з використанням молекул клітинної адгезії раково-ембріонального антигену».

Наостанок висловлюємо найщиріші слова подяки усьому колективу кафедри патологічної анатомії, який безпосередньо та опосередковано брав участь у виконанні

цього проекту. Без їх кропіткої праці з виготовлення гістологічних та імуногістохімічних препаратів не можливо було б отримати ці переконливі результати. Також від нас слова вдячності керівництву Сумського та Харківського обласних клінічних онкологічних диспансерів і завідувачам їх патологоанатомічних відділень, які люб'язно надали документацію та архівний післяопераційний матеріал.

Завідувач кафедри патологічної
анатомії Медичного інституту СумДУ,
д-р мед. наук, проф. *А. М. Романюк*

Перелік умовних позначень і скорочень

| | |
|----------|---|
| ІГХ | – імуногістохімія |
| ІЛ-1 | – інтерлейкін 1 |
| ІІ | – індекс проліферації |
| МТ | – маткові труби |
| ПРМТ | – первинний рак маткових труб |
| РЯ | – рак яєчників |
| САкМТ | – серозна аденокарцинома маткових труб |
| CD31 | – кластер диференціювання (cluster of differentiation) 31 |
| ER | – рецептори до естрогену |
| her2/neu | – рецептори другого типу людського епідермального фактора росту |
| PR | – рецептори до прогестерону |
| VEGF | – фактор росту ендотелію судин |

Вступ

Боротьба зі злоякісними пухлинами є важливим напрямком сучасної медицини. Незважаючи на значні досягнення в онкологічній службі, Україна входить до першої десятки країн світу щодо захворюваності на неоплазії різних локалізацій, маючи близько 130 тис. уражень на рік. Загальний показник захворюваності на злоякісні новоутворення в Україні досяг 375,7 на 100 тис. населення. Встановлено, що кожний п'ятий українець протягом життя хворіє на рак. Крім того, останнім часом простежується динаміка до зростання цього показника, призводячи значною мірою до летальних наслідків – майже 90 тис. осіб щороку помирають від раку, причому 35 % з яких – особи працездатного віку. За прогнозами експертів до 2020 року кількість онкохворих в Україні може зрости до 200 тис. осіб на рік [1].

Злоякісні новоутворення в маткових трубах (МТ) є доволі рідкісною патологією, яка має первинний або вторинний (метастатичний) характер виникнення. Незважаючи на те, що первинний рак маткових труб (ПРМТ) посідає останнє місце серед онкологічних захворювань жіночої репродуктивної системи, смертність від нього достатньо висока [2]. З часу його першого описання (К. Orthmann, 1866), ця пухлина вважається діагностично тяжким захворюванням із дуже агресивним перебігом – 5-річна виживаність коливається від 35 % до 56 % [3]. Клінічно ПРМТ часто імітує запальні захворювання тазових органів і пухлини яєчників [4]. Частота його виникнення коливається в межах від 0,14 % до 1,8 % серед усіх злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи [3, 5].

У разі злоякісних тубооваріальних пухлин, коли важко встановити первинність початкового пухлинного процесу, новоутворення МТ часто помилково вважають раком яєчників (РЯ). Тому логічно припустити, що пухлини цієї

локалізації у клінічній практиці трапляються значно частіше. Саме це зумовлює значну розбіжність у даних про захворюваність на ПРМТ, що насамперед залежить від якості морфологічної діагностики. Дотепер ця пухлина часто залишається операційною знахідкою і в більшості спостережень вибір обсягу втручання проводиться під час операції [6]. Незважаючи на сучасний арсенал лабораторно-інструментальних діагностичних засобів, найбільш надійним методом верифікації ПРМТ є використання інтра- та післяопераційної гістологічної діагностики тканини з підозрілих ділянок МТ, органів черевної порожнини і лімфатичних вузлів. Це дозволяє не лише розпізнати злоякісне ураження із встановленням морфологічного варіанта пухлини, а й провести адекватне стадіювання захворювання і, як результат, цілеспрямоване лікування пацієнтів.

Під час детального дослідження фібріальних відділів МТ встановлено, що питома вага первинного раку серед пухлин придатків матки досягає 15 %, а не 2–3 %, як вважалося раніше [7]. На сьогодні також відомо, що цей вид неоплазії в практичній онкогінекології трапляється значно частіше і може бути першоджерелом серозних пухлин яєчників і очеревини [8]. До того ж на молекулярно-генетичному рівні доведено, що всі серозні карциноми придатків матки, очеревини та тазових органів виникають з епітеліальної вистілки МТ [9]. Незважаючи на це, ПРМТ і РЯ відповідно до міжнародних класифікацій трактуються як самостійні нозологічні одиниці [10].

У зв'язку з рідкістю виникнення ПРМТ залишається мало висвітленим у сучасній медичній літературі і причини його виникнення. Доведено, що карцинома фаллопієвої труби повинна розглядатися як клінічна частина спадкового синдрому раку молочної залози і яєчників і може бути пов'язана з мутаціями генів-супресорів BRCA1 і BRCA2 [11].

Підвищення онкологічної настороженості, удосконалення методів діагностики та запровадження молекулярно-генетичних методів дослідження в практику послугували відносному зростанню рівня виявлення ПРМТ протягом останнього п'ятдесятиріччя. На сьогодні вже чітко доведено, що у хворих із пухлинами однієї локалізації агресивність перебігу захворювання залежить від ступеня поширення неопластичного процесу, гістологічної будови пухлини, ступеня диференціювання ракових клітин і якісного та кількісного складу пухлинного мікрооточення. Але навіть за умов майже повної морфологічної схожості деяких випадків ПРМТ, результати лікування їх значно відрізняються. Саме тому важливе місце в структурі встановлення діагнозу посідає ідентифікація пухлинних маркерів (рецепторів), що визначають специфічний імунотип неоплазії та надають важливу діагностичну та прогностичну інформацію про статус хвороби та її біологічні властивості. Це може бути основою для вибору таргетного лікування ПРМТ з урахуванням його чутливості до деяких хіміотерапевтичних та антигормональних препаратів, що широко використовуються в разі злоякісних пухлин інших локалізацій.

Розділ 1

Анатомо-морфологічна характеристика маткових труб

Італійський лікар і анатом Габріеле Фаллопіо в 1561 році вперше надав докладне і точне описання МТ в організмі людини, саме через це їх часто називають фаллопієвими трубами. Маткова труба (*tuba uterina, salpinx*) являє собою парний орган, у який потрапляють яйцеклітини з поверхні яєчника під час овуляції. Саме тут відбувається їх запліднення з подальшим просуванням до порожнини матки. Кожна труба розміщена в дублікатурі очеревини, становлячи верхню частину широкої зв'язки матки, яка має назву брижі труби (*mesosalpinx*). Їх довжина в середньому дорівнює 10–12 см, причому права труба зазвичай трохи довшя за ліву.

У МТ розрізняють такі відділи:

1. Інтрамуральний, матковий відділ (*pars uterina*) – частина труби, що розміщена в стінці матки.
2. Перешийок, істмус (*isthmus*) – найближчий до матки рівномірно звужений відділ (внутрішня третина труби) діаметром близько 2–3 мм.
3. Ампулярний відділ, ампула (*ampulla*) – наступний за перешийком відділ, що збільшується поступово в діаметрі (на ампулу випадає близько половини довжини труби); просвіт ампули досягає в діаметрі 6–8 мм.
4. Лійка (*infundibulum*) є безпосереднім продовженням ампули і являє собою лійкоподібне розширення труби, краї якого забезпечені численними відростками неправильної форми – торочками (*fimbriae tibiae*).

Одна з торочок значно більша за інші. Вона тягнеться у складці очеревини до самого яєчника і має назву торочка

яєчника (*fimbria ovarica*). У верхівці лійки є круглий отвір – черевний отвір МТ (*ostium abdominale tubae*), через який яйцеклітини з поверхні яєчника потрапляють до ампулярного відділу. Завдяки матковому отвору (*ostium uterinum tubae*) фаллопієві труби сполучаються з порожниною матки.

Стінка МТ складається із слизової, м'язової та серозної оболонки. Слизова оболонка вистилає трубу зсередини. Вона утворює поздовжні складки протягом усієї довжини, кількість яких збільшується в напрямку до черевного отвору (найбільша їх кількість у лійці). Слизова оболонка вкрита одношаровим циліндричним епітелієм. Розрізняють миготливі і секреторні (залозисті) епітеліоцити. Їх абсолютна та відносна кількість коливаються залежно від відділу труби та фази менструального циклу (рис. 1). Після менструації вони невисокі. З наближенням овуляції вони видовжуються, досягаючи 30 мкм у висоту (рис. 1 А). Після цього миготливі клітини стають коротшими за секреторні. Відповідно останні випинаються у просвіт МТ, створюючи їй нерівну поверхню (рис. 1 Б). Біля базальної мембрани трапляються поодинокі розміщені світлі клітини з темнозбарвленими ядрами. Існує припущення про їх диференціювання в секреторні клітини.

Миготливі клітини відповідальні за просування яйцеклітин і сперматозоїдів до місця запліднення, а також зиготи до порожнини матки. Необхідно зазначити, що їх функціональна активність залежить від значної кількості факторів, серед яких гормональний фон жінки має найвагоміший вплив [13]. Секреторні клітини виробляють рідину (під дією стероїдних гормонів), яка омиває сперматозоїди та яйцеклітину і створює середовище для зустрічі гамет [14].

У постменопаузі роль МТ залишається невизначеною. Війчасті й секреторні клітини атрофуються, секреція рідини припиняється [15]. По суті, вони стають рудимен-

тарними структурами, які є потенційним об'єктом для виникнення онкологічного захворювання [16].

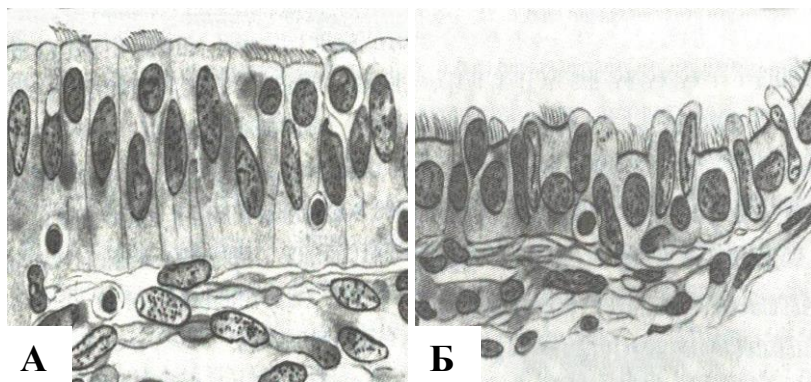


Рисунок 1 – Епітелій МТ:

А – проміжна стадія менструального циклу;
Б – передменструальна стадія. F. F. Snyder [12]

Під епітелієм розміщена власна пластинка слизової оболонки, що складається з пухкої волокнистої сполучної тканини. Вона подібно до стромы ендометрія може реагувати децидуалізацією на імплантацію плідного яйця, як це буває за трубної позаматкової вагітності. М'язова оболонка складається з двох шарів гладеньких міоцитів, межа між якими виражена нечітко. У зовнішньому шарі вони розміщені поздовжньо, у внутрішньому – циркулярно. Серозна оболонка утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, вкритою мезотелієм.

Кровообіг МТ здійснюється трубними і яєчковими гілками маткових артерій, гілками яєчкових артерій. Венозна кров збирається в маткове венозне сплетення. Лімфовідтік відбувається в поперекові лімфатичні вузли. В іннервації МТ беруть участь гілки яєчкового та матково-піхвового сплетіння.

Розділ 2

Епідеміологічні, етіологічні, клінічні, діагностично-терапевтичні та прогностичні особливості первинного раку маткових труб

МТ є місцем виникнення великої кількості новоутворень різного генезу і гістологічної будови [10], серед яких окремо виділяють їх розподіл на доброякісні й злоякісні, епітеліального та мезенхімального походження, первинні та вторинні. У кожній із цих груп повинен бути встановлений чіткий гістологічний варіант пухлини. Окремою групою позначено пухлини низького злоякісного потенціалу, так звані пограничні пухлини. Серед незначної їх кількості виявлено переважаючі неоплазії епітеліальної природи, які виникають із секреторних клітин, кількість яких коливається залежно від віку жінок і відділу МТ [17].

Рідкість виникнення ПРМТ пояснюється низькою мітотичною активністю нормального ендосальпінксу, обмеженістю впливу екзогенних канцерогенів на ці частково топографічно ізольовані відділи жіночого статевого шляху. З віком м'язова активність внутрішніх сфінктерів МТ і перистальтика епітелію знижуються, частково виникає облітерація ампулярного кінця, що є передумовою потрапляння та акумулювання секрету, персистенції хронічного запалення, які можуть зумовлювати виникнення гіперпластичних процесів [18]. Rasmussen і співавт. встановили, що запальні захворювання тазових органів пов'язані з підвищеним ризиком розвитку «пограничних» пухлин придатків матки [19]. Описані випадки розвитку ПРМТ на фоні туберкульозу [20], хоча його частка в розвитку пухлинних процесів у МТ неоднозначна.

Враховуючи тісну анатомічну та функціональну спільність яєчника і МТ, їх гормональний взаємозв'язок, за «злюккісних тубооваріальних пухлин» часто важко встановити топічність початкового пухлинного процесу навіть за скерованого морфологічного дослідження операційного матеріалу [21]. Тому логічно припустити, що розвиток пухлинного процесу МТ у практиці гінекологів трапляється значно частіше.

Розвиток ПРМТ однозначно пов'язаний із коливаннями гормонального фону в жінок та екзогенного впливу на нього. З одного боку, безпліддя, відсутність пологів, проведення замісної гормонотерапії жінкам перименопаузального віку та стимуляція овуляції є провокаційними факторами канцерогенезу в МТ [22]. З іншого боку, вживання оральних контрацептивів і високий паритет знижують ризик виникнення ПРМТ [23]. Незважаючи на відсутність причинно-наслідкових зв'язків, останніми роками розглядається теорія вірусної етіології в розвитку неоплазій МТ, зокрема значення вірусу герпесу II типу, вірусу папіломи людини [24] та хламідійної інфекції [25]. У носіїв мутацій BRCA1/2 отримані докази щодо виникнення пухлин у фібріальному відділі фаллопієвих труб [11]. Під час профілактичної тубооваріоектомії у хворих із мутаціями BRCA1/2 ознаки дисплазії епітелію виявлено у 100 % випадків [26]. У 120 разів зростає можливість захворюваності на карциноми МТ у жінок з цими мутаціями [27].

Онкологічні захворювання МТ до операції діагностуються дуже рідко (0–21 %) [28]. ПРМТ із його неспецифічними симптомами дуже часто імітує інші захворювання органів малого таза, такі як тубооваріальний абсцес, пухлини яєчників і позаматкову вагітність. Жінки звертаються за допомогою в разі пухлин МТ, скаржачись на аномальні вагінальні кровотечі (47,5 %), болі в нижній частині живота (39 %), аномальні водянисті виділення з піхви (20 %) і

наявність додаткової тканини в малому тазі (61 %) [29]. Класична ж триада клінічних симптомів Latzko (рясні серозні або сукровичні виділення з піхви, біль і наявність додаткової маси в малому тазі), описана у 1916 році, спостерігаються лише в 6–15 % випадків. Симптомокомплекс «переміжної водянки труби», що характеризується періодичними раптовими колікоподібними болями, які зменшуються після лімфореї, та зменшенням пальпованих раніше додаткових мас у малому тазі, вважається патогномонічним для ПРМТ, хоча трапляється в близько 7–10 % випадків [30].

Сьогодні діагноз первинної карциноми МТ встановлюється на підставі критеріїв, запропонованих у 1950 році С. Ну [31] та доповнених у 1978 р. А. Sedlis [32]:

1. Пухлина під час макроскопічного дослідження локалізується в МТ.

2. Під час мікроскопічного дослідження спостерігається повне ураження слизової оболонки.

3. Якщо стінка труби ушкоджена впродовж значної довжини, повинен бути наявний перехід між інтактним і ураженим трубним епітелієм.

4. У разі поширення неоплазії більша її частина розміщена в МТ, а не в яєчнику або матці.

Частіше ПРМТ є однобічним процесом та уражає ампулярний відділ труби. Двобічне залучення до пухлинного процесу МТ описане лише в 10–27 % випадків [33].

На ранніх стадіях захворювання МТ макроскопічно може бути не змінена. У разі розростання пухлини відбуваються її розтягнення та деформація, яка набуває рівномірно-потовщеної, овоїдної або неправильної форм. Карцинома зазвичай має вигляд «цвітної капусти» з дрібногорбистою, дрібноворсистою поверхнею сірого або рожевого кольору, частково або повністю обтуруючи просвіт. У середині новоутворення виникають крововиливи та некрози. Зовнішня поверхня труби набуває сіро-синюшного або те-

мно-багряного кольору, що обумовлено різко вираженими дисциркуляторними порушеннями. У разі запаяного ампулярного отвору розвивається гідро-, гемато- чи піосальпінкс. З метою недопущення помилок пропонують після фіксації формаліном виконувати серійні зрізи МТ через кожні 2–3 мм, звертаючи особливу увагу на фімбріальні відділи [34]. У разі відкриття отвору ампули пухлинні маси можуть видаватися в черевну порожнину у вигляді окремих пухлинних вузлів або бородавчастих розростань.

Загальна 5-річна виживаність для РМТ на всіх етапах становить від 35 % до 56 % [35], що напряму залежить від клінічної стадії захворювання, значно перевищуючи показники інших гінекологічних пухлин [36]. Це відбувається внаслідок ранніх лімфогенних метастазів ПРМТ у лімфатичні вузли, карциноматозу очеревини та віддаленого поширення у внутрішні органи, що пов'язано з рясною лімфатичною мережею МТ. Медіана виживаності в пацієнтів із та без лімфодисекції становить 43 та 21 місяців відповідно [37].

ПРМТ виникає найчастіше між четвертим і шостим десятиліттям життя. Проте є повідомлення про виникнення ПРМТ у дівчат віком 17–19 років [38].

На ранніх стадіях трубної карциноми зазвичай можливо визначити походження пухлини. У випадках поширених пухлин, коли новоутворення уражає як трубу, так і яєчник, важко визначити справжню первинну локалізацію. Коли походження пухлини залишається незрозумілим, пухлина класифікується як тубооваріальна карцинома.

Передопераційна діагностика з використанням різних інструментальних методів дослідження (трансвагінальної сонографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, лапароскопічного обстеження органів малого таза з пункційною біопсією новоутворення) не гарантують стовідсоткового виявлення ПРМТ. Остаточний діагноз встановлюється виключно під час операції після гістологічного дослі-

дження пухлини. Деякі учені взагалі вважають ПРМТ більше патологоанатомічним діагнозом, ніж клінічним [39].

ПРМТ часто супроводжується коливаннями сироваткового рівня пухлинного антигену 125 (СА 125). Хоча він не є діагностичним критерієм саме для ПРМТ, більше ніж 80 % пацієток мають його підвищення у крові до початку лікування [29]. У хворих із I–II стадіями захворювання СА 125 підвищений у 68 % випадків, на II–IV стадії – у 95 %, що значно перевищує показники в пацієнтів із РЯ. Доведено, що саме динамічне коливання концентрації СА 125 у крові, а неодноразове його переважання над референтними показниками є раннім і чутливим індикатором прогресування і рецидивування ПРМТ [40].

Цитологічне дослідження мазків зі статевих шляхів не може розглядатися як діагностичний критерій для діагностики ПРМТ. Позитивні цитологічні проби були зареєстровані лише в 0–23 % випадків злоякісних захворювань МТ [41]. Описані випадки, коли цитологічне дослідження мазків шийки матки було єдиною зачіпкою для встановлення діагнозу ПРМТ [42].

Підхід до лікування ПРМТ схожий із РЯ [28, 43]. На першому етапі проводять хірургічне лікування – виконання радикальної операції, що містить екстирпацію матки з придатками, видалення великого чіпця, біопсію парааортальних і клубових лімфатичних вузлів, біопсію і взяття змивів з очеревини таза, латеральних каналів і діафрагми. Висока частота неефективності лікування навіть за ранніх стадій підкреслює необхідність ад'ювантної хіміотерапії на кожній стадії захворювання з метою пригнічення розростання злоякісних клітин і запобігання розвитку віддаленого метастазування [44].

Обмежена кількість спостережень ПРМТ ускладнює з'ясування прогностичних чинників, властивих цій неоплазії. Загальновизнано, що основними факторами прогнозу, що впливають на тривалість життя прооперованих хворих

із РМТ, є клініко-морфологічні параметри пухлини, ступінь диференціювання неоплазії, визначення рівня СА 125, розмір залишкової пухлини після хірургічного лікування.

Для стадіювання перебігу РМТ в онкогінекології чинні 2 класифікації – міжнародна класифікація стадій злоякісних новоутворень (TNM) і класифікація Міжнародної федерації гінекологів і акушерів FIGO (табл. 1) [45]. Вони використовуються для вибору тактики і виду лікування (хірургічне, хімотерапевтичне, комплексне), спостереження та обстеження пацієнтів, а також прогнозування перебігу захворювання [46].

Стадія захворювання на час установлення діагнозу є важливим фактором, що впливає на перебіг захворювання. П'ятирічна виживаність за I стадії становить 95 %, II стадії – 75 %, III стадії – 69 % і за IV стадії – 45 % [47]. Глибина вrostання пухлини у стінку МТ і інтраопераційний розрив пухлини є незалежними прогностичними факторами навіть у разі I стадії захворювання [29, 46]. Але запропонована класифікація (табл. 1) не позбавлена недоліків, оскільки в один і той самий показник складається з хворих, неоднорідних за іншими факторами, які мають важливе прогностичне значення (гістогенез, ступінь диференціювання неоплазії та її молекулярно-біологічний профіль).

Більшість дослідників ПРМТ схиляються до наявності трьох рівнів диференціювання пухлин: високо- (G1), помірно- (G2) і низькодиференційовані (G3) варіанти. За ступенем злоякісності пухлини МТ поділяють на карциноми високого (high-grade) та низького (low-grade) ступеня злоякісності. Оцінюючи ступінь диференціювання пухлини, не можна не брати до уваги деяку частку суб'єктивізму, яка залежить від професіоналізму морфолога, до того ж часто різні ділянки пухлини можуть мати різний ступінь диференціювання.

Таблиця 1 – Стадіювання ПРМТ за системою TNM і рекомендаціями FIGO (2009)

| Категорії TNM | FIGO (стадія) | Характеристика пухлини |
|----------------------|----------------------|---|
| 1 | 2 | 3 |
| Tis | 0 | Преінвазивна карцинома МТ (in situ) |
| T1 | I | Рак не поширюється за межі МТ |
| T1a | IA | Пухлина локалізується в одній МТ: не проростає через серозну оболонку; асцит відсутній |
| T1b | IB | Пухлина локалізується в обох МТ; не проростає через серозну оболонку; асцит відсутній |
| T1c | IC | Пухлина обмежена однією чи обома трубами; інфільтрує серозний покрив; атипові клітини визначаються в асцитичному випоті або змивних водах із черевної порожнини |
| T2 | II | Пухлина поширюється на одну або обидві МТ, а також органи таза |
| T2a | IIA | Поширення пухлини на матку або яєчники |
| T2b | IIB | Поширення пухлини на інші тазові структури |
| T2c | IIC | Залучення тазових органів із наявністю атипових клітин в асцитичній рідині або змивних водах із черевної порожнини |

Продовження таблиці 1

| 1 | 2 | 3 |
|---------------|-------------|---|
| T3 | III | Пухлина уражає МТ, наявна дисемінація по очеревині за межі таза, метастазує в регіонарні лімфовузли |
| T3a | IIIA | Виявляються мікроскопічні вогнища метастазування по очеревині поза межами таза |
| T3b | IIIB | Осередки метастазування по очеревині менше ніж 2 см у максимальному вимірі |
| T3c/N1 | IIIC | Осередки метастазування більше ніж 2 см, метастази в регіонарні (пахові, парааортальні) лімфовузли |
| M1 | IV | Віддалені метастази |

Існують дані про відсутність взаємозв'язку між ступенем диференціювання ПРМТ і виживанням хворих [48], проте в інших дослідженнях простежується тенденція зниження виживаності в разі зростання злоякісності пухлин [49].

СА 125 має також прогностичне значення в перебігу ПРМТ. Хоча його рівень може збільшуватися в разі інших гінекологічних злоякісних новоутворень, цей онкомаркер є незалежним прогностичним фактором загальної та безрецидивної виживаності в пацієнтів із ПРМТ [29, 38]. Найбільше значення має його визначення в процесі лікування або динамічного спостереження за хворою після лікування [50]. За допомогою визначення СА 125 рецидиви ПРМТ виявляються на 3 місяці раніше, ніж клінічними та променевими методами дослідження [38].

Розмір залишкової пухлини після хірургічного лікування істотно впливає на перебіг захворювання [51]. У па-

цієнтів із III–IV стадією захворювання 5-річна виживаність становить 55 %, якщо залишкова пухлина менше ніж 1 см у діаметрі, порівняно з 21 % – для пацієнтів із великим розміром залишкової пухлини [52].

Роль віку за ПРМТ серед інших факторів ризику залишається неоднозначною. Найчастіше пухлини цієї локалізації спостерігаються в 60–64 роки, середній вік хворих одночасно становить 55 років [41]. Однак описані випадки ПРМТ віком 17 і 88 років.

Узагальнюючи вищезазначене, стає зрозумілим, що МТ потрібно розглядати як окремі анатомічні об'єкти, які можуть уражатися пухлинним процесом окремо від яєчників. Незважаючи на рідкісність виявлення ПРМТ, він вимагає належної уваги патологоанатомів і гінекологів. Клініко-морфологічні фактори прогнозу ПРМТ далеко недосконалі і є одним із перспективних напрямків досліджень. Залишаються невирішеними також питань щодо стадіювання, виділення груп ризику і визначення методів терапевтичного лікування

У зв'язку з високою агресивністю та летальністю ПРМТ виникла необхідність для більш детального вивчення епідеміологічних, морфологічних і молекулярних особливостей неопластичної тканини МТ. Саме на цьому були зосереджені наші зусилля, які сприяли отриманню переконливих і статистично-достовірних результатів. Викладенню основних напрацювань проведеної роботи присвячені всі наступні розділи цієї монографії, що спираються на багаторічний досвід вітчизняних та іноземних учених.

Розділ 3

Особливості поширеності та макроскопічної будови первинного раку маткових труб в Україні

3.1 Епідеміологічна характеристика первинного раку маткових труб

Під час вивчення захворюваності на ПРМТ у Сумській області в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері упродовж 2011–2015 років було виявлено переважання показників у 2011 році над загальноукраїнськими у 2,5 раза. У період 2012–2013 років та у 2015 році вони в Сумській області були вдвічі нижчі за загальнодержавні (рис. 2).

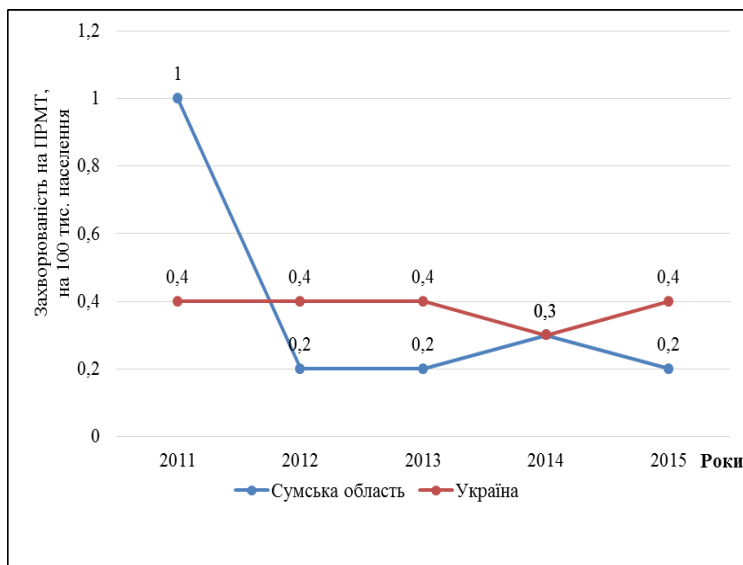


Рисунок 2 – Показники захворюваності на ПРМТ у Сумській області та Україні впродовж 2011–2015 років

За даними Національного канцер-реєстру в період 2005–2015 років у Сумській області було зареєстровано 32 випадки ПРМТ (у середньому на рік – 2,9 випадку). Вони становлять 1,13 % серед усіх раків жіночих статевих органів і 4,36 % – серед злоякісних пухлин придатків матки, що збігається зі світовим рівнем захворюваності [3, 5, 41].

Вікові особливості хворих на злоякісні новоутворення МТ досить характерні: найбільш схильні до цього захворювання жінки віком від 50 років до 69 років. Середній вік хворих на ПРМТ становить 61,1 року \pm 7,8 року. Установлено, що жінки в постменопаузі (69 %) більш схильні до розвитку цього захворювання. Таку закономірність можна пояснити збільшенням упродовж життя кількості секреторних клітин, значення яких у розвитку серозних неоплазій чітко доведена [17].

Карциноми МТ характеризуються переважно одностороннім ураженням (83,1 %). До того ж право- або лівобічна локалізація трапляється приблизно з однаковою частотою (39,4 % та 43,7 % відповідно). Відповідно до даних світової літератури [17] ампулярний відділ МТ уражається пухлинним процесом достовірно частіше (87,3 %), ніж першийок (7,1 %) і лійка (5,6 %).

3.2 Макроскопічна характеристика первинного раку маткових труб

Під час дослідження післяопераційного матеріалу виявлено збільшення розмірів МТ (91,5 %). У 35,2 % визначалося їх вузлове ураження з ендofітним характером розростання, сірого та сіро-рожевого кольору, переважно м'якої або помірно-щільної консистенції (рис. 3 А). Розміри пухлинного утворення одночасно варіювали від незначної (1 см) інфільтрації стінки труби до пухлинного вузла 10–15 см у діаметрі. У 64,8 % неоплазія мала вигляд «цвітної капусти» – у вигляді екзофітних сосочкових роз-

ростань у просвіт труби (рис. 3 Б), розміри яких коливалися від невеликих пухлинних розростань на слизовій оболонці до масивних (8–10 см) множинних пухлинних утворень. До того ж у 2 випадках візуалізувався зв'язок пухлини зі стінкою труби за допомогою ніжки. Унаслідок дослідження ми виявили, що збільшення розмірів ураженої МТ не завжди пов'язано лише з розростанням пухлини. Часто її збільшення залежало від накопиченої в порожнині МТ рідини в разі закритого ампулярного її відділу (рис. 3 В). У 2 випадках стінка труби була значно стоншена з незначними розростаннями пухлини.

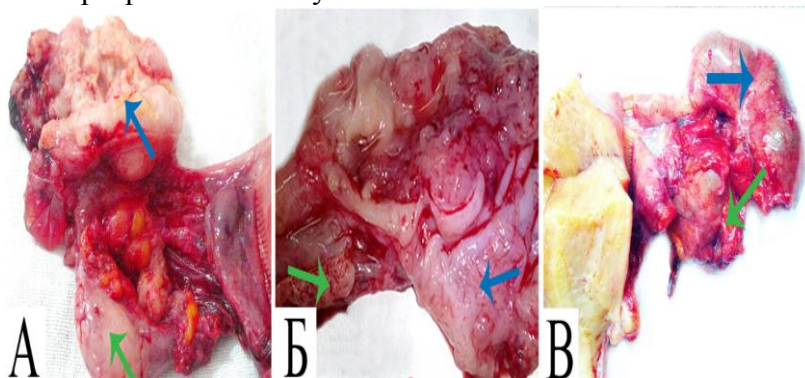


Рисунок 3 – Макроскопічний вигляд придатків матки за ПРМТ: А – ПРМТ у вигляді вузла; Б – ПРМТ у вигляді «цвітної капусти»; В – ПРМТ, що імітує гідросальпінкс.

Зеленою стрілкою позначений незмінений яєчник, синьою – пухлина МТ

Одночасно з розмірами змінювалась і форма МТ. Ураховуючи переважну локалізацію пухлини в ампулярному відділі, МТ часто розширювались лише в дистальному кінці, набуваючи булавоподібної або грушеподібної форми. Інколи вони мали рівномірно-видовжений (ковбасоподібний) вигляд. Серед наших спостережень не виявлено

жодного випадку розростання пухлини в разі відкритого ампулярного відділу труби.

ПРМТ здебільшого (60,6 %) виявляється на ранніх стадіях (I–II) захворювання (табл. 2), що пояснюється сполученням МТ із порожниною матки і ранніми клінічними симптомами захворювання, які змушують жінок звертатися за медичною допомогою. Одночасно з цим поширення неоплазії за межі МТ на момент установлення діагнозу виявлено у 66,2 % жінок. За допомогою кореляційного аналізу не виявлено зв'язку між віком хворих і клінічною стадією захворювання.

Таблиця 2 – Розподіл випадків ПРМТ згідно з класифікацією FIGO

| Стадія | Кількість хворих на ПРМТ, % |
|---|-----------------------------|
| 0 | – |
| I | 33,8 |
| IA – T _{1a} N ₀ M ₀ | 7 |
| IB – T _{1b} N ₀ M ₀ | 11,3 |
| IC – T _{1c} N ₀ M ₀ | 15,5 |
| II | 26,8 |
| IIA – T _{2a} N ₀ M ₀ | 14,1 |
| IIB – T _{2b} N ₀ M ₀ | 4,2 |
| IIC – T _{2c} N ₀ M ₀ | 8,5 |
| III | 39,4 |
| IIIA – T _{3a} N ₀ M ₀ | 2,8 |
| IIIB – T _{3b} N ₀ M ₀ | 7 |
| IIIC – T _{3c} N ₀ M ₀ | 2,8 |
| T ₁₋₃ N ₁ M ₀ | 26,8 |
| IV – T₁₋₃ N₀₋₁ M₁ | – |

ПРМТ у 5,6 % випадків характеризувався метастазуванням у тазові органи, у 2,8 % – у парієтальну та вісцеральну очеревину поза тазом, у 9,9 % – у черець та у 26,8 % спостерігалось поширення процесу в регіонарні лімфатичні вузли. З одного боку, цей процес не залежав від розміру первинного вогнища, з іншого – віддалене поширення карцином спостерігалось переважно за значної інвазії пухлини в стінку труби, виходу за її межі або проростаючи в прилеглі органи. Стрімке поширення процесу може бути пов'язано з анатомічними особливостями МТ – вираженою їх васкуляризацією, наявною як у інтактних, так і трансформованих пухлинних тканинах.

З метою детального вивчення ступеня поширення процесу вирізання післяопераційного матеріалу проводили згідно з протоколом дослідження МТ (SEE-FIM протоколу), виконуючи поперечні розрізи труб через кожні 3 мм. Ампулярний відділ і ліжку МТ досліджували за допомогою поздовжніх розрізів через кожні 1–2 мм (рис. 4).

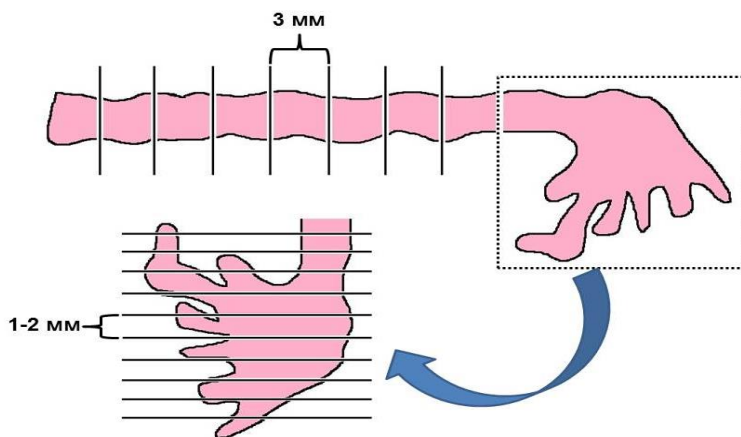


Рисунок 4 – Дослідження МТ згідно із SEE-FIM-протоколом

Розділ 4

Гістологічні особливості первинного раку маткових труб і серозної аденокарциноми маткових труб

Сьогодні в Україні використовується морфологічна класифікація ВООЗ 2012 року (табл. 3), яка містить розподіл новоутворень на доброякісні, пограничні та злоякісні; епітеліального та мезенхімального походження, а також інші критерії.

Таблиця 3 – Класифікація пухлин маткових труб, Lyon, 2012

| Епітеліальні пухлини | Змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини |
|--|--|
| 1 | 2 |
| Злоякісні | Злоякісна мюллерівська змішана пухлина (карциносаркома; метапластичний рак) (8950/3) |
| Серозна аденокарцинома (8441/3) | Аденосаркома (8933/3) |
| Муциозна аденокарцинома (8480/3) | Пухлини м'яких тканин |
| Ендометріодна аденокарцинома (8380/3) | Лейоміосаркома (8890/3) |
| Світлоклітинна аденокарцинома (8310/3) | Лейоміома (8890/0) |
| Перехідноклітинна карцинома (8120/3) | Інші |

Продовження таблиці 3

| 1 | 2 |
|---|--|
| Плоскоклітинна карцинома (8070/3) | Мезотеліальні пухлини |
| Недиференційована карцинома (8020/3) | Аденоматоїдна пухлина (9054/0) |
| Інші | Герміногенні пухлини |
| Пограничні пухлини (низького злоякісного потенціалу) | Змішані епітеліально-мезенхімальні пухлини |
| Серозна погранична пухлина (8442/1) | Тератома: – зріла (9080/0); – незріла (9080/3) |
| Муциозна погранична пухлина (8472/1) | Інші |
| Муциозна погранична пухлина (8472/1) | Трофобластична хвороба |
| Ендометріоїдна погранична пухлина (8380/1) | Хоріокарцинома (9100/3) |
| Карцинома in situ (зазначити тип) | Трофобластична пухлина плацентарного місця (9104/1) |
| Доброякісні пухлини | Пухирний занесок (9100/0) |
| Папілома (зазначити тип) | Вузлик плацентарного місця |
| Цистоаденома (зазначити тип) | Інші |
| Аденофіброма (зазначити тип) | Лімфоїдні і гематопоеитичні пухлини |
| Цистаденофіброма (зазначити тип) | Злоякісна лімфома |

Продовження таблиці 3

| 1 | 2 |
|--|-------------------------|
| Метапластична папілярна пухлина | Лейкемія |
| Ендоетріодний поліп | Вторинні пухлини |
| Інші | |
| Пухлиноподібні епітеліальні утворення | |
| Трубна епітеліальна гіперплазія | |
| Істмічний вузликосий сальпінгіт | |
| Ендосальпінгіоз | |

Під час вивчення гістологічного типу пухлин установлено, що переважну кількість неоплазій становили серозні аденокарциноми маткових труб (САкМТ) різного ступеня злоякісності – 93,0 %. Також виявлено по 2 випадки муцинозної та світлоклітинної аденокарциноми та 1 випадок плоскоклітинної карциноми (рис. 5).

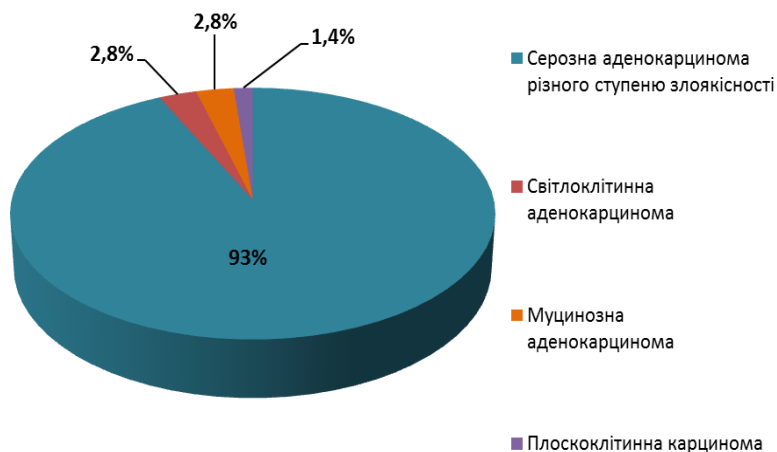


Рисунок 5 – Розподіл морфологічних варіантів ПРМТ

Необхідно зазначити, що одержані результати збігаються зі світовими даними. Так, встановлено, що САкМТ є найпоширенішим гістологічним типом ПРМТ, яка трапляється у 85–90 % випадків [43]. Натомість муцинозні [53], світлоклітинні [54] та ендометріюїдні [55] аденокарциноми трапляються значно рідше. Лише в окремих випадках виявлено перехідноклітинний [56] і плоскоклітинний [57] рак, мезодермальні мюллерівські змішані пухлини [58], лейоміосаркоми [59], нейроендокринні пухлини [60] та інші.

САкМТ складається з коротких із щільною фіброзною стромою або довгих тонких ворсинок і щілиноподібних залозистих структур. Епітелій одно- або багаточаровий, циліндричний, клітини з атипією, поліморфними та гіперхромними ядрами, наявністю ядерця, високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Пухлинні клітини утворюють вторинні папілоподібні структури та скупчення клітин без наявності строми. У поодиноких випадках присутні псамомні тільця. Ступінь структурної перебудови пухлинної тканини і рівень клітинно-ядерної атипії є індикаторами розподілу САкМТ на групи за ступенем диференціювання: пухлини високого ступеня злоякісності (high-grade), що включають низько- і помірнодиференційовані карциноми (G_2 , G_3) та низького ступеня злоякісності (low-grade), що містять високодиференційовані карциноми (G_1). Особливу увагу під час гістологічного дослідження препаратів потрібно приділяти глибині інвазії пухлини в стінку МТ, наявності неопластичних клітин у судинах мікроциркуляторного русла та проростанню в прилеглі органи.

Grade 1 – високодиференційована САкМТ (низького ступеня злоякісності) складається з численних залозистих структур варіабельної форми. Ділянки солідної будови спостерігаються рідко і не перевищують 5 % від загальної площі (рис. 6).

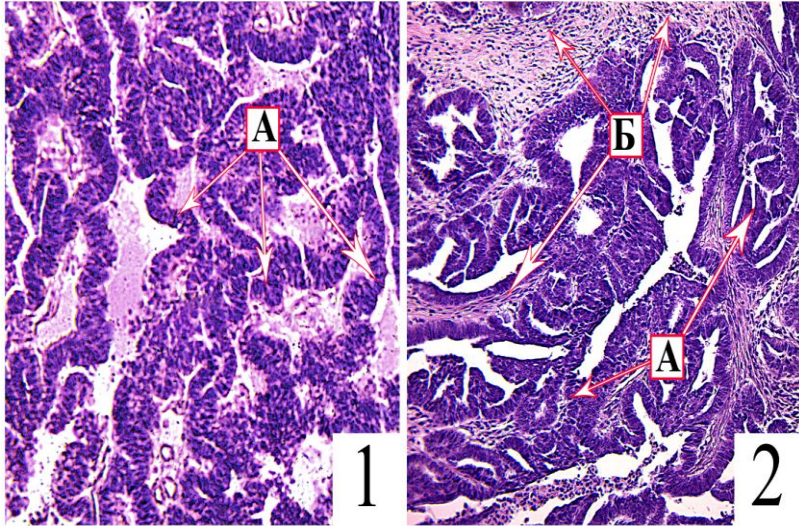


Рисунок 6 – САкМТ низького ступеня злоякісності:
 1 – папілярні структури; 2 – ділянки інвазії в стінку МТ.
 А – тканина аденокарциноми G₁; Б – м’язова оболонка МТ.
 Забарвлення гематоксилином та еозином. Зб. ×100

За цього ступеня диференціювання САкМТ ракові клітини здебільшого мають овальну чи витягнуту форму ядер, нерівномірний розподіл дрібнозернистого хроматину, дрібні ядерця, підвищене ядерно-цитоплазматичне співвідношення. Атипія ядер епітеліальних клітин не виражена, мітотична активність не перевищує 10 в десяти полях зору в разі оптичного збільшення мікроскопа ×400.

Grade 2 – помірнодиференційовані САкМТ (високого ступеня злоякісності) характеризується зростанням площі пухлини солідної будови (6–50 % пухлинної тканини) навіть за умови відсутності вираженої атипії клітин. Водночас до цієї групи неоплазій віднесено пухлини з вираженими ознаками клітинного атипізму (високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням клітин, збільшеним яд-

ром і ядерцями), незважаючи на незначний вміст солідних ділянок. У тканинах зростає мітотична активність – 10–20 мітозів у 10 полях зору (рис. 7).

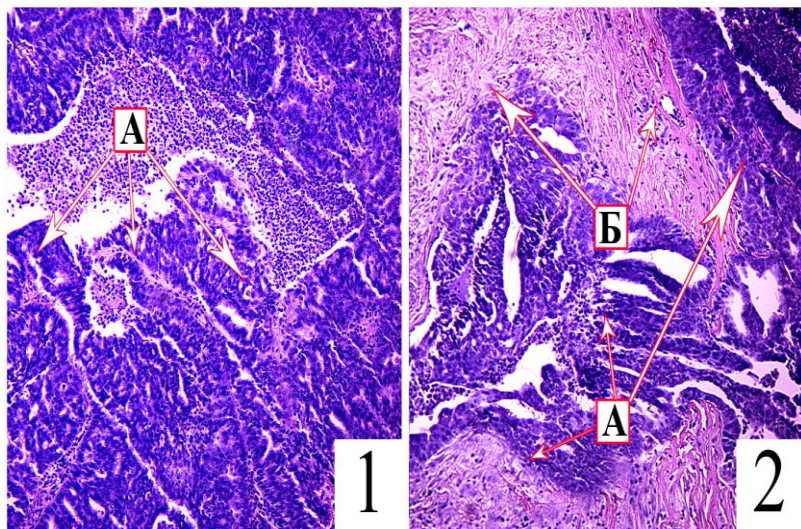


Рисунок 7 – САкМТ помірного ступеня злоякості:
1 – солідні ділянки, 2 – ділянки інвазії в стінку МТ.
А – тканина аденокарциноми G₂; Б – м'язова оболонка МТ.
Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. ×100

Grade 3 низькодиференційовані САкМТ (високого ступеня злоякості) характеризувалися майже повною відсутністю залозистих структур і склалися переважно із солідних ділянок (більше ніж 50 % пухлинної тканини) з майже повним витісненням строми, вираженим клітинним і ядерним атипізмом (ракові клітини зі збільшеними поліморфними ядрами, нерівномірним розподілом глибокого хроматину, великими ядерцями, значним збільшенням ядерно-цитоплазматичного співвідношення та численними патологічними мітозами). У низькодиференційованій неоплазії

в 10 полях зору можна знайти більше ніж 20 мітозів, часто з формуванням виродливих клітин (рис. 8).

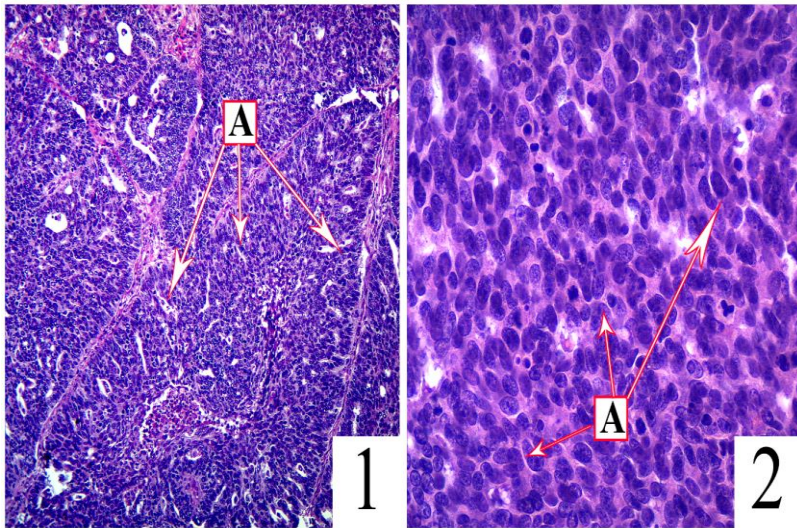


Рисунок 8 – САкМТ високого ступеня злоякісності:
1 – переважання солідних ділянок. Зб. $\times 100$; 2 – виражений поліморфізм пухлинних клітин. Зб. $\times 400$. А – ракові клітини. Забарвлення гематоксиліном та еозином

Переважну більшість серед випадків, які ми проаналізували, а також даних зарубіжної літератури [49] становлять пухлини високого ступеня злоякісності (84,8 %) – помірної (34,8 %) і низької (50 %) диференціації, що характеризує цю неоплазію як дуже агресивну.

В окремих випадках важко провести диференціальну діагностику низькодиференційованої САкМТ з іншими гістологічними варіантами, коли пухлинні клітини мають вигляд дрібних (лімфоцитоподібних) клітин із майже відсутньою цитоплазмою та гіперхромними ядрами, за умови

вираженого поліморфізму клітин, поодинокого розподілу неопластичних клітин серед гіперплазованої строми.

Дедиференціювання карцином супроводжується зростанням їх метастатичного потенціалу. Так, у разі встановлення низького ступеня диференціювання САкМТ частіше метастазували в регіонарні лімфатичні вузли (21,2 %), яєчники (4,2 %), чепець та очеревину (8,5 %). Натомість у разі Grade 2-карцином поширення пухлини в регіонарні лімфатичні вузли спостерігалось в 7,0 %, у яєчники – у 1,4 %, чепець та очеревину – у 2,8 %. Лише поодинокі метастазування в лімфатичні вузли, чепець та очеревину виявляється в разі САкМТ низького ступеня злжкисності (рис. 9).

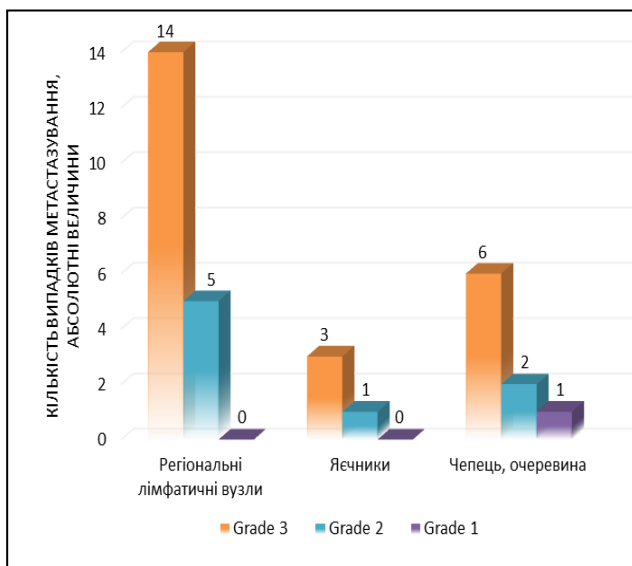


Рисунок 9 – Метастазування САкМТ залежно від ступеня диференціювання неоплазії, абсолютні величини

Муцинозна аденокарцинома являє собою пухлини високої диференціації, що характеризуються парціальною наяв-

ністю залозистих структур, які часто були кістозно-змінені та вистелені високим циліндричним слизосекретувальним епітелієм з атипією ядер клітин, у просвіті яких – муцин. Місцями наявні ділянки з гілчастими папілярними або ворсинчастими структурами (рис. 10).

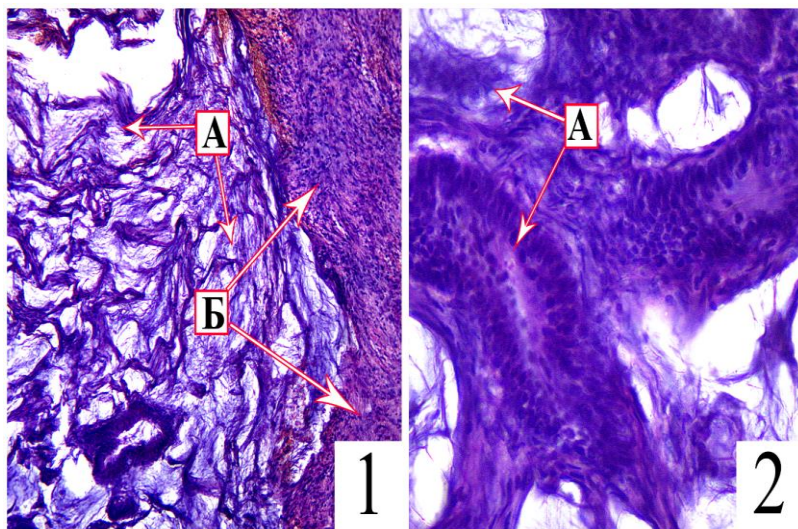


Рисунок 10 – Муцинозна високодиференційована аденокарцинома МТ: А – пухлинні клітини; Б – стінка МТ. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. 1 – Зб. $\times 100$; 2 – Зб. $\times 400$

Світлоклітинна аденокарцинома МТ являла собою солідний і папілярний варіанти будови пухлини (рис. 11). Папілярний варіант містить цвяхоподібні клітини полігональної форми з оксифільною цитоплазмою та сплющені клітини з вираженою атипією ядер.

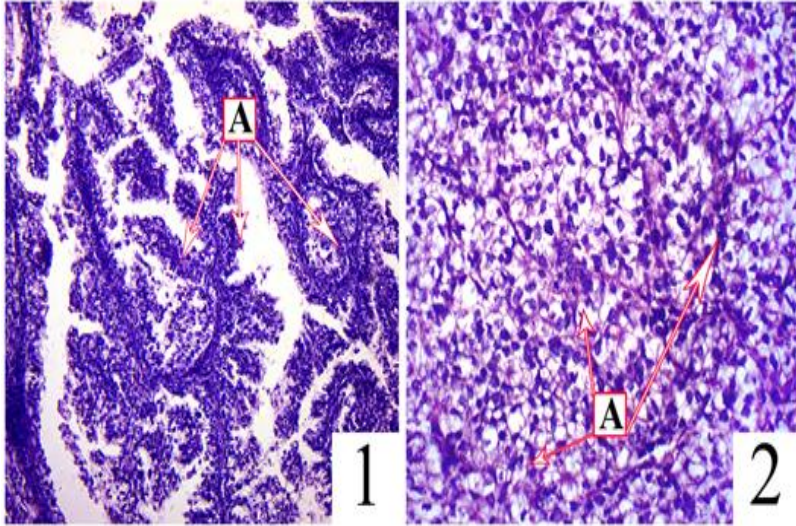


Рисунок 11 – Світлоклітинна аденокарцинома МТ:
1 – папілярний варіант; Зб. $\times 100$; 2 – солідний варіант;
Зб. $\times 400$. А – пухлинні клітини.

Забарвлення гематоксиліном та еозином

Солідний варіант характеризується наявністю великих полігональних клітин із світлою еозинофільною цитоплазмою і центрально або ексцентрично розташованим ядром. Обидва варіанти світлоклітинної аденокарциноми характеризувалися глибоким інфільтративним розростанням у стінку МТ.

Плоскоклітинний ПРМТ має низькодиференційовану будову, що являє собою вогнища та тяжі клітин плоского епітелію з ознаками клітинного атипізму (клітини поліморфні, різної величини, з гіперхромними ядрами та грубими грудками хроматину, наявні ядерця). Мітотична активність пухлинних клітин відносно висока (рис. 12).

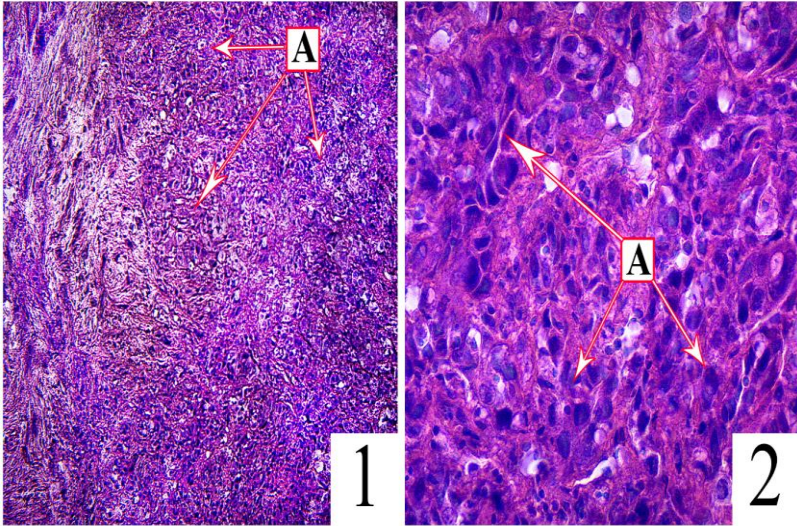


Рисунок 12 – Плоскоклітинна карцинома МТ:
А – пухлинні клітини. Забарвлення гематоксиліном
та еозином. 1 – Зб. $\times 100$; 2 – Зб. $\times 400$

Диференціальна діагностика низькодиференційованої САкМТ з іншими гістологічними варіантами інколи вимагає дослідження значної кількості гістологічних зрізів із різних ділянок пухлини. В окремих випадках пухлинні клітини мають вигляд дрібних (лімфоцитоподібних) клітин із майже відсутньою цитоплазмою та гіперхромними ядрами. Іноді їх поліморфізм настільки виражений, що важко віднести ці новоутворення до епітеліальних (підозра на неепітеліальну пухлину) злоякісних пухлин. У таких випадках для верифікації морфологічного діагнозу бажано використовувати додаткові методи дослідження. Імуногістохімічна ідентифікація епітеліальних пухлинних маркерів (загального цитокератину, ембріонального мембранного антигену), за умови відсутності рецепторів до віментину (маркер пухлин мезенхімальної природи) та загального лейкоцита-

рного антигену (маркер лімфом), є аргументом для встановлення діагнозу ПРМТ (рис. 13, 14).

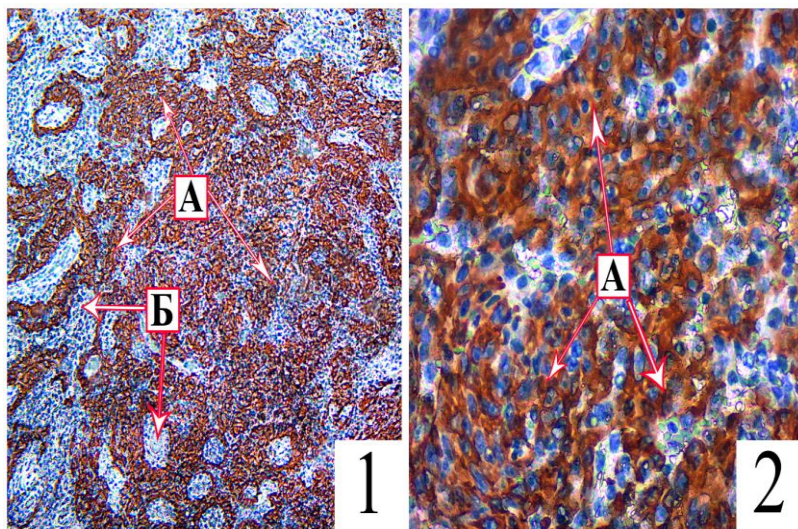


Рисунок 13 – САкМТ високого ступеня злоякісності:

А – пухлинні клітини; Б – строма.

ІГХ реакція з використанням антитіл до рецепторів загального цитокератину. 1 – 3б. $\times 100$; 2 – 3б. $\times 400$

Водночас серозне походження неоплазій було підтверджено наявністю в навколишніх тканинах ділянок серозної цитаденоми (рис. 14).

В одному з проведених гістологічних досліджень нами виявлено розростання пухлини у стінці МТ, яка складалася з однотипних клітин, що формують анастомозувальні трабекулярні структури. З метою встановлення епітеліального генезу новоутворення проведено імуногістохімічне дослідження з використанням антитіл до рецепторів загального (АЕ1/АЕ3) цитокератину, хромограніну А (поліклональні антитіла) та Ki-67 (SP6), у зв'язку з підозрою на

нейроендокринне походження виявленої пухлини. Одержані результати продемонстрували виражену цитоплазматичну реакцію до хромограніну, експресію цитокератину в поодинокі розміщених клітинах пухлини, ІІ дорівнював 3 % (рис. 15). Імунофенотип, виявлений під час ІГХ-дослідження, дозволив нам установити діагноз «первинна нейроендокринна пухлина маткових труб».

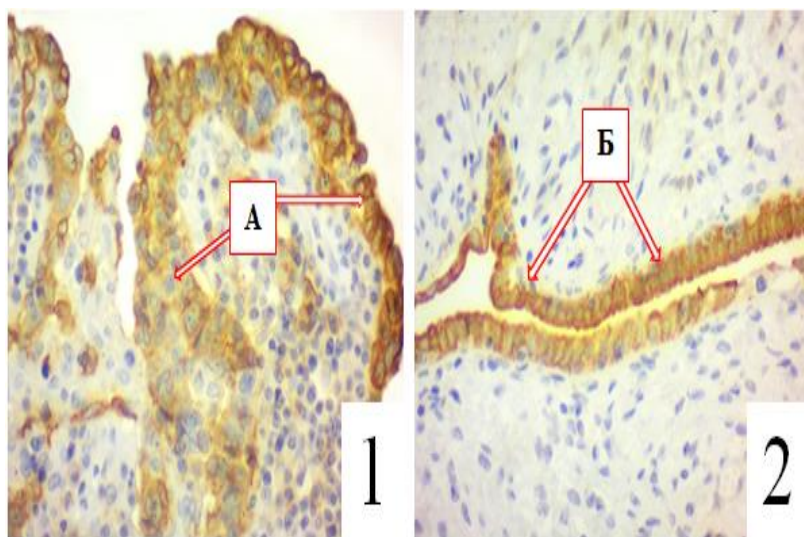


Рисунок 14 – Тканина пухлини МТ:

1 – САкМТ; 2 – серозна цистаденома МТ.

А – пухлинні клітини; Б – епітеліальні клітини цистаденоми.

ІГХ-реакція з використанням антитіл до рецепторів ембріонального мембранного антигену. Зб. $\times 400$

Вторинні зміни в тканині ПРМТ виявлялися як у стромі, так і в паренхімі пухлинного поля. Вони виникали у зв'язку з порушенням кровопостачання, розвитком тромбозу судин мікроциркуляторного русла, дистрофічними змінами в клітинах пухлини.

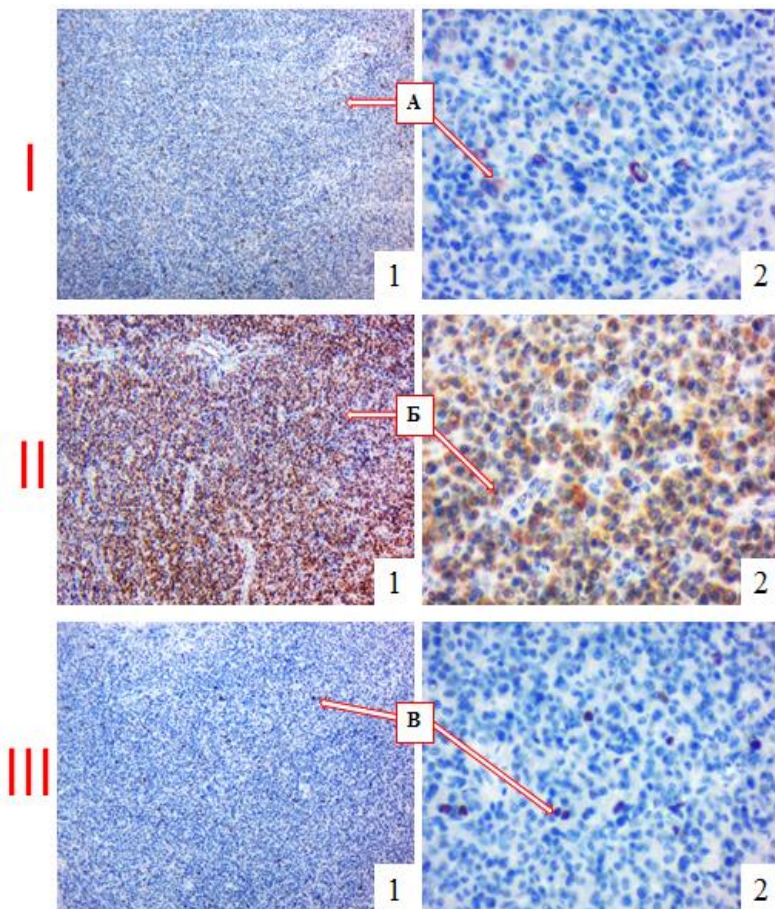


Рисунок 15 – Нейроендокринна пухлина МТ:
 А – пухлинні клітини з експресією загального цитокератину;
 Б – хромограніну А та В – Ki-67. ІГХ-реакція
 з використанням антитіл до рецепторів
 загального цитокератину (I), хромограніну А (II)
 та Ki-67 (III). 1 – 3б. $\times 100$; 2 – 3б. $\times 400$

Поява імунокомпетентних клітин у пухлинному мікрооточенні є відображенням захисної реакції організму на

виникнення і прогресування фенотипічно чужорідної тканини. Необхідно зазначити, що наявність лейкоцитів навколо неопластичних клітин, з одного боку, призводить до обмеження пухлинного розростання, з іншого – може впливати на фенотип і поведінку ракових клітин [61].

Серед варіантів вторинних змін у пухлинному оточенні є вогнища некрозу, міксоматозу та змішаноклітинна запальна інфільтрація, які переважно трапляються в неоплазіях високого ступеня злоякісності (35,3 %). Хоча більшість вторинних змін спостерігається в низько- та помірnodиференційованих пухлинах, наявність змішаноклітинної інфільтрації виявлено у всіх варіантах САкМТ.

Вона являє собою імунокомпетентні клітини (лімфоцити, плазмацити, гістіоцити, гранулоцити), розташовані вогнищево (у вигляді нечисленних клітин у стромі у вигляді скупчень) або дифузно, у вигляді щільного інфільтрату (рис. 16). Одночасно спостерігалось посилення імунної відповіді зі зниженням ступеня диференціювання неоплазії та зростання поліморфізму пухлинних клітин.

Вторинні пухлини фаллопієвих труб трапляються значно частіше (як результат метастатичного ураження в разі раку яєчників, тіла матки, шлунково-кишкового тракту, молочної залози) [62]. На відміну від первинних неоплазій, які розвиваються переважно з ендосальпінксу, вторинні вогнища починають рости з пухлинних емболів.

Потрібно зазначити, що за умови відсутності відомостей про першоджерело метастазування дуже важко, а іноді й неможливо визначити первинність або вторинність ураження у МТ [63]. У цьому разі необхідно використовувати додаткові (молекулярно-генетичні) методи дослідження.

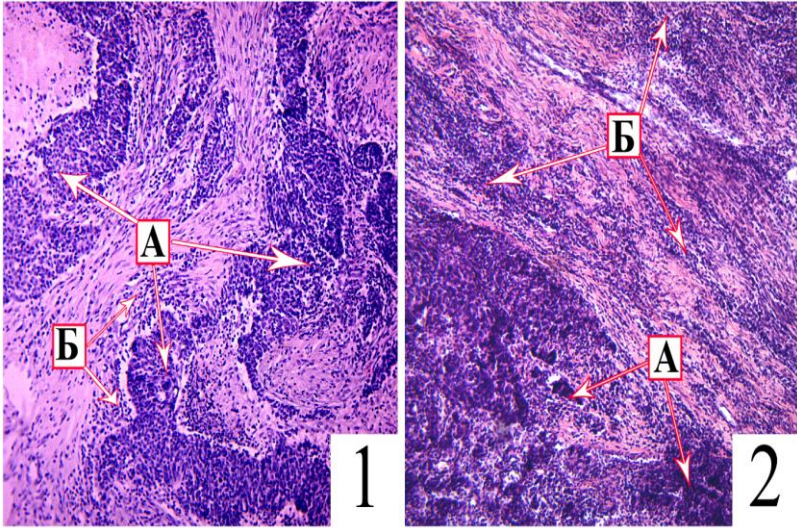


Рисунок 16 – Види запального імунного мікрооточення в тканині ПРМТ: 1– вогнищевий; 2 – дифузний.
А – ракові клітини; Б – запальне мікрооточення у стромі пухлини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 100$

Розділ 5

Імуногістохімічні особливості серозної аденокарциноми маткових труб

5.1 Особливості експресії пухлинними клітинами рецепторів до естрогену та прогестерону

На сьогодні перспективним напрямком досліджень є визначення молекулярно-біологічних маркерів у пухлинній тканині, які впливають на перебіг захворювання і подальшу таргетну поліхіміотерапію. Значна увага приділяється дослідженню гормонального статусу, апоптозу, проліферативної активності клітин і ступеня васкуляризації (ангіогенезу) неопластичної тканини. Естроген- і прогестерон-рецепторний (ER і PR відповідно) статус пухлин репродуктивної системи (молочної залози, матки, яєчників) визнаний одним з найбільш об'єктивних прогностичних маркерів [64, 65]. Під час вирішення питання про призначення антигормональних препаратів першочергово рекомендовано визначати гормональний статус пухлини. Крім факту наявності стероїдних рецепторів у пухлинних клітинах, особливої уваги потребують особливості їх взаємозв'язку та залежність від ступеня диференціювання неоплазії, якісного складу пухлинної тканини [61, 65, 66].

Добре відома циклічна залежність трубного епітелію від фаз менструального циклу. Також доведена чутливість цих клітин до 17β -естрогену [52]. У літературі трапляються поодинокі повідомлення про використання медроксипрогестерону ацетатату або мегестролу ацетату в комбінації з цитостатиками під час лікування ПРМТ [67–69]. Крім наявності експресії рецепторів стероїдних гормонів у пухлинній тканині, велике значення мають варіанти їх поєднання.

Проведені нами дослідження з використанням кроличих моноклональних антитіл до ER (SP1) та PR (YR85) виявили їх варіабельну експресію у тканині САкМТ (рис. 17), яка залежала від цілої низки екзогенних та ендогенних факторів [70–72].

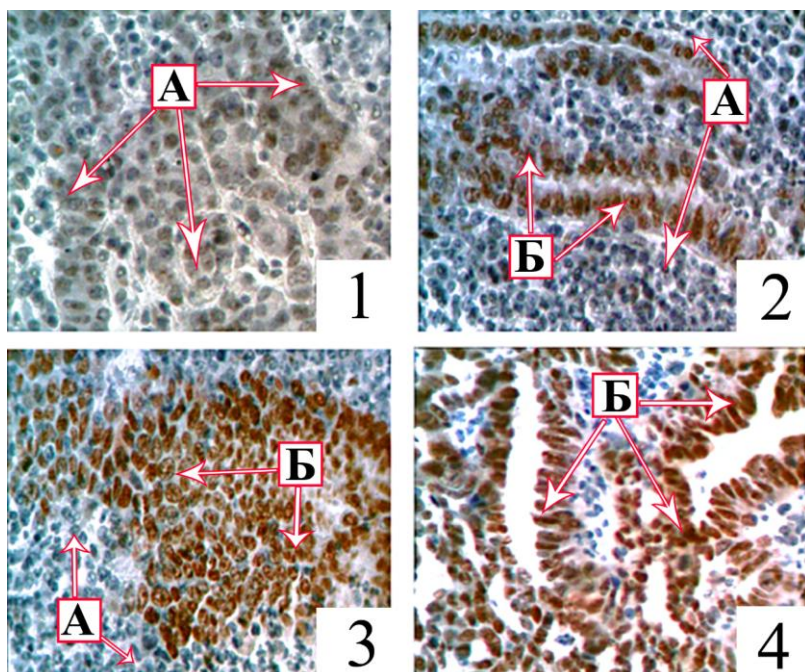


Рисунок 17 – Варіанти експресії рецепторів стероїдних гормонів у тканині САкМТ:

1 – негативна реакція; 2 – слабопозитивна реакція;
3 – помірнопозитивна реакція; 4 – сильнопозитивна реакція.

А – рецептор-негативні пухлинні клітини;

Б – рецептор-позитивні пухлинні клітини.

ІГХ-дослідження експресії ER. 3б. $\times 400$

Здебільшого пухлини, оцінені згідно з рекомендаціями D. C. Allred [73], були ER-позитивними (83,3 %) (табл. 4).

Таблиця 4 – Експресія ER у тканині САкМТ

| Рецепторний статус | Сума балів за D. C. Allred | Відсоток від загального |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Негативний | 0–2 | 16,7 |
| Слабопозитивний | 3–4 | 13,6 |
| Помірнопозитивний | 5–6 | 47 |
| Сильнопозитивний | 7–8 | 22,7 |

У 74,5 % естроген-позитивних неоплазій виявлено експресію PR (табл. 5). У 16,7 % спостерігався негативний рецепторний профіль за обома рецепторами.

Таблиця 5 – Експресія PR у тканині САкМТ

| Рецепторний статус | Сума балів за D. C. Allred | Відсоток від загального |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Негативний | 0–2 | 37,9 |
| Слабопозитивний | 3–4 | 21,8 |
| Помірнопозитивний | 5–6 | 43,6 |
| Сильнопозитивний | 7–8 | 9,1 |

Ми виявили, що САкМТ характеризується трьома поєднаннями експресії вищезазначених рецепторів: ER+PR+ – 62,1 %, ER+PR– – 21,2 %, ER–PR– – 16,7 % випадків. Експресія PR визначає функціональну активність ER і прямо її відображає (наявна пряма кореляційна залежність), оскільки

PR синтезуються в клітині під впливом естрогенів, і саме оцінювання PR повинно сприяти більш чіткому передбаченню відповіді на гормональну терапію [74].

Висока експресія ER і PR у серозних пухлинах МТ корелює з високим ступенем диференціювання новоутворень. Зі зростанням клітинної анаплазії зменшується кількість стероїд-позитивних клітин і зростає частка стероїд-негативних новоутворень. Усі G1-пухлини мають позитивну експресію рецепторів до стероїдних гормонів, а у G2- та G3-пухлинах позитивна експресія ER α і PR спостерігалася у 87,0 % і 70,0 % та 75,8 % і 45,5 % випадків відповідно. Крім того, найбільша кількість клітин з експресією ER і PR спостерігалася у високодиференційованих пухлинах (табл. 6). У разі зниження ступеня диференціювання кількість таких клітин зменшувалася, досягаючи мінімальних значень у високому ступені злоякісності карцином.

Таблиця 6 – Експресія ER α та PR у клітинах САкМТ різного ступеня диференціювання

| Ступінь диференціювання САкМТ | Середнє значення позитивно забарвлених клітин, % | |
|-------------------------------|--|----------------|
| | ER α | PR |
| G1 | 86,0 \pm 2,8 | 66,5 \pm 4,7 |
| G2 | 50,0 \pm 5,0 | 26,7 \pm 4,8 |
| G3 | 25,3 \pm 3,5 | 11,0 \pm 2,9 |

Рецепторний статус САкМТ напрямку також залежить від клінічної стадії захворювання. Одержані дані свідчать, що при більш поширених процесах у тканині ПРМТ спо-

стерігається менший рівень експресії ER і PR, що чітко відображено в таблиці 7.

Таблиця 7 – Експресія ERα та PR у клітинах САкМТ різних клінічних стадій

| Клінічна стадія за FIGO | Середнє значення позитивно забарвлених клітин, % | |
|----------------------------|---|------------|
| | ERα | PR |
| I | 67,2 ± 4,7 | 42,0 ± 6,0 |
| II | 33,8 ± 6,5 | 21,3 ± 5,6 |
| III | 28,1 ± 4,5 | 12,6 ± 3,7 |

Наявність в епітелії МТ рецепторів до стероїдних гормонів дає можливість естрогену та прогестерону зв'язуватися з ними, стимулюючи проліферацію як нормальних, так і пухлинних клітин [75]. У разі прогресування пухлинного процесу виникає функціональне та рецепторне спрощення пухлинних клітин і кількість рецепторів до стероїдних гормонів знижується. Отже, в процесі пухлинної прогресії та поширеності неоплазії відбувається підвищення ступеня автономності карцином, зокрема й зниження рецепторів до стероїдних гормонів. Оскільки для гормонотерапії не властива токсичність на відміну від хіміотерапії, її можна рекомендувати у випадках стероїдпозитивного профілю ПРМТ навіть за незначних показників експресії ERα та PR.

Метастазування неоплазії в лімфатичні вузли значно зростає в разі пригнічення експресії ERα та PR у ракових клітинах. Тому наявність рецепторів до стероїдних гормонів у тканині САкМТ є важливою біологічною характеристикою цієї неоплазії, яка визначає перебіг захворювання,

оскільки доведено, що зниження або втрата експресії як ER, так і PR у пухлинах МТ асоціюється з інвазією, метастазуванням і, як наслідок, несприятливим перебігом захворювання.

Відомо, що рівень ER і PR у разі гормонально залежних пухлин пов'язаний із віком пацієнтів. Їх кількість у різних вікових групах (пременопаузальний і постменопаузальний) різний – чим старша вікова група, тим більший рівень рецептор-позитивних клітин. Незважаючи на це, у тканинах САкМТ не виявлено взаємозв'язку між віком пацієнток і наявністю рецепторів до стероїдних гормонів.

5.2 HER2-статус серозної аденокарциноми маткових труб

Гіперекспресія рецепторів другого типу людського епідермального фактора росту (HER2/neu) властива значній кількості карцином людського організму [65, 76]. Їх блокування моноклональними антитілами істотно уповільнює та/або призупиняє розростання пухлин. Однак ефективне використання біологічно активних препаратів передбачає попереднє оцінювання індивідуальної чутливості хворих до цього таргетного виду терапії.

Під час дослідження ступеня експресії HER2/neu у тканинах САкМТ із використанням моноклональних кролячих антитіл з урахуванням повноти та інтенсивності мембранного забарвлення нами встановлено [77] майже повну її відсутність у досліджуваному матеріалі (табл. 8).

Результати проведених досліджень показали, що гіперекспресія HER-2/neu не характерна для САкМТ з огляду на майже повну її відсутність (лише в 9,1 % випадків – сумнівна реакція) у пухлинній тканині (рис. 18). Необхідно відзначити, що сумнівна HER2-експресія виявлялася виключно в пухлинах високого ступеня злоякісності.

Таблиця 8 – HER2/neu статус у САкМТ

| Кількість балів | Her2/neu експресія | Кількість випадків, % |
|-----------------|--------------------|-----------------------|
| 0 | Негативна | 90,9 |
| 1+ | Негативна | |
| 2+ | Сумнівна | 9,1 |
| 3+ | Позитивна | 0 |

На протизагу нашому дослідженню, надлишкова експресія HER2/neu в неопластичній тканині МТ була продемонстрована закордонними вченими у значній кількості випадків ПРМТ (від 25,6 % до 89 %) [78–79].

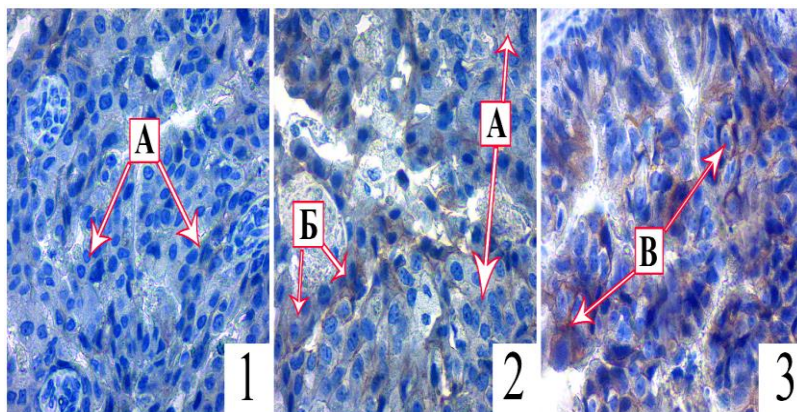


Рисунок 18 – ІГХ-дослідження експресії HER2/neu в ПРМТ: 1 – негативна реакція (0);

2 – негативна реакція (1+); 3 – сумнівна реакція.

А – HER2/neu–клітини. Б – HER2/neu+–клітини. Зб. $\times 400$

Зважаючи на участь білків родини епідермального фактора росту в диференціюванні, проліферації та виживаності

пухлинних клітин, визначення експресії HER2/neu було рекомендовано в діагностичну панель САкМТ із подальшим коригуванням таргетної терапії [80].

Розбіжності в одержаних результатах можуть бути пов'язані зі специфічністю антитіл, які були використані під час дослідження неопластичної тканини МТ, та популярною належністю жінок.

Ураховуючи вищезазначене, ми не можемо рекомендувати визначення експресії HER2/neu у тканині ПРМТ під час прогнозування перебігу злоякісного процесу та проведення таргетної терапії хворим.

5.3 Особливості проліферативної активності пухлинних клітин

Проліферативна активність є провідним фактором у біологічній поведінці пухлин. Це одна з найбільш важливих характеристик фенотипу неоплазії, яка значною мірою визначає швидкість розростання новоутворення, ризик метастазування, потенційну відповідь на лікувальні заходи і результат онкологічного захворювання. Ступінь диференціювання і злоякісності карцином багато в чому визначається саме швидкістю поділу клітин і кількістю клітин, які перебувають в одній із стадій мітотичного циклу. Вивчення негістонового протеїну Ki-67, який експресується всіма клітинами, що вийшли з G₀-фази, дозволяє визначити «прихований» проліферативний потенціал пухлини і оцінити ступінь її злоякісності, а також розділити пацієнтів на групи з відносно сприятливим і несприятливим перебігом [81]. Білок Ki-67 кодується геном, який розміщений на 10-й хромосомі. Він є універсальним індикатором проліферації клітин як нормальної, так і пухлинної тканини [82]. Він являє собою короткоживучий протеїн, який руйнується впродовж 1,5–2 годин. Тому експресія рецепторів Ki-67, яка встановлюється під час імуногістохімічного дослідження, надає можливість виявити виключно клітини, які перебувають на

одній із стадій мітотичного циклу (Ki-67 не встигає накопичуватися і не залишається в клітинах у стані спокою) та встановити індекс проліферації (PI – співвідношення рецептор-позитивних клітин до загальної кількості пухлинних клітин) карцином [83].

У більшості досліджень, присвячених вивченню Ki-67, вказується на взаємозв'язок між підвищеною його експресією та низькою виживаністю пацієнтів, істотним зростанням агресивності (дедиференціюванням) і поширенням пухлин [84]. У більшості пухлин, зокрема за ПРМТ, не визначене граничне значення Ki-67, на підставі якого можна виконувати поділ пухлин із низькою і високою проліферативною активністю.

Незмінений епітелій МТ має низьку проліферативну активність [85], яка виявляється в поодинокі розміщених клітинах ендосальпінксу.

Під час дослідження проліферативної активності (використання кролячих моноклональних антитіл – клон SP6) ПРМТ нами враховане виключно ядерне забарвлення діамінобензидином без урахування його інтенсивності, а також типу експресії рецепторів (перинуклеолярний, нуклеоплазматичний, перихромосомний) (рис. 19).

Експресія білка Ki-67 у клітинах САкМТ була наявна у всіх зразках новоутворень [86]. Середнє значення PI становило $55,0 \% \pm 12,2 \%$ (від 15 % до 95 %). У 18,2 % спостерігалася слабкопозитивна реакція (Ki-67 < 30,0 %), у 27,3 % – помірнопозитивна (Ki-67 – 30–60 %) та в 54,5 % сильнопозитивна реакція (Ki-67 > 60,0 %) (рис. 20).

Отже, більша частина пухлин МТ має PI більше ніж 60 %, що характеризує САкМТ як пухлину з високою проліферативною активністю та надзвичайно агресивним перебігом.

PI тканини САкМТ здебільшого не залежить від клінічної стадії захворювання (за I клінічної стадії PI стано-

виль 54,0 % \pm 4,6 %, II – 53,9 % \pm 4,8 %, III – 56,0 % \pm 4,9 %) та ступеня диференціювання карцином (рис. 21).

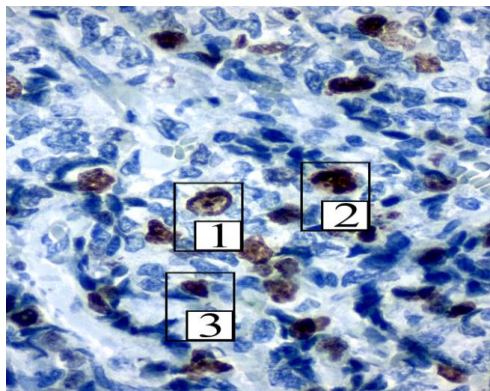


Рисунок 19 – Типи експресії Ki-67 у тканині САкМТ: 1 – нуклеоларний/перинуклеоларний (G1-фаза клітинного циклу); 2 – нуклеоплазматичний (S/G2-фази клітинного циклу); 3 – перихромосомний (М-фаза клітинного циклу). ІГХ-дослідження експресії Ki-67. 3б. \times 400

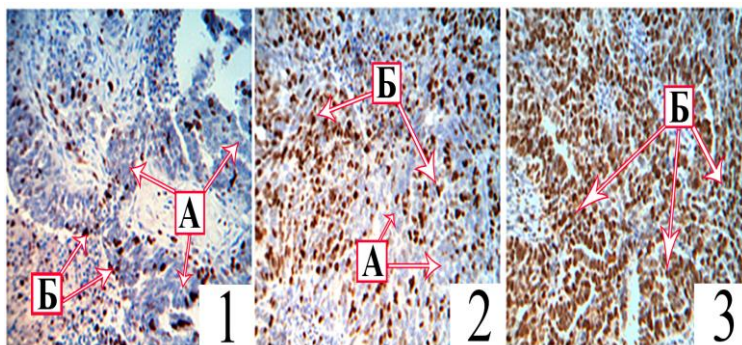


Рисунок 20 – САкМТ: 1 – слабопозитивна реакція – Ki-67 < 30,0 %; 2 – помірнопозитивна реакція – Ki-67 – 30–60 %; 3 – сильнопозитивна реакція – Ki-67 > 60,0 %. А – Ki-67 – негативні клітини; Б – Ki-67 – позитивні клітини. ІГХ-дослідження експресії Ki-67. 3б. \times 160

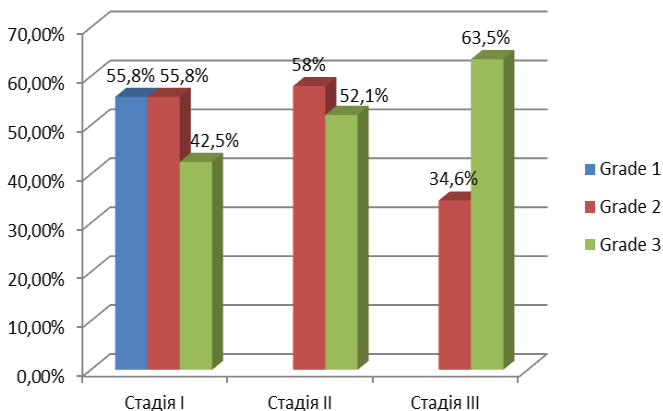


Рисунок 21 – Експресія Ki-67 залежно від клінічної стадії та ступеня диференціювання САкМТ

Вік пацієнтів також не впливає на активність поділу неопластичних клітин.

Відомо, що стероїдні гормони (естроген і прогестерон) стимулюють проліферативну активність клітин у гормонально-залежних органах, якими, зокрема є і МТ. Тому логічно припустити, що надекспресія ER і PR повинні прямо корелювати з проліферативною активністю клітин. Однак дані, які ми одержали, свідчать проти такої лінійної залежності і свідчать про існування більш складних гормональних шляхів впливу на проліферацію, зокрема в ПРМТ.

Навпаки САкМТ характеризується оберненим зв'язком із рівнем експресії стероїдних гормонів (рис. 22) – за повного рецепторного негативу (ER–PR– – 63,4 %) або наявності лише ER у пухлинній тканині (ER+PR– – 71,4 %) спостерігається зростання III пухлинної тканини.

З іншого боку, у високопроліферувальних пухлинах МТ експресія рецепторів до стероїдних гормонів була нижчою або відсутньою. Негативний кореляційний зв'язок між Ki-67 та експресією рецепторів до стероїдних гормонів

(ER і PR) вказує на зростання проліферативного потенціалу пухлинної тканини в разі зниження або відсутності чутливості до гормонів. З іншого боку, зростання ПІ, що є відображенням агресивності карцином, призводить до фенотипічного спрощення пухлин і, як наслідок, до втрати чутливості новоутвореної тканини до ендогенних впливів макроорганізму.

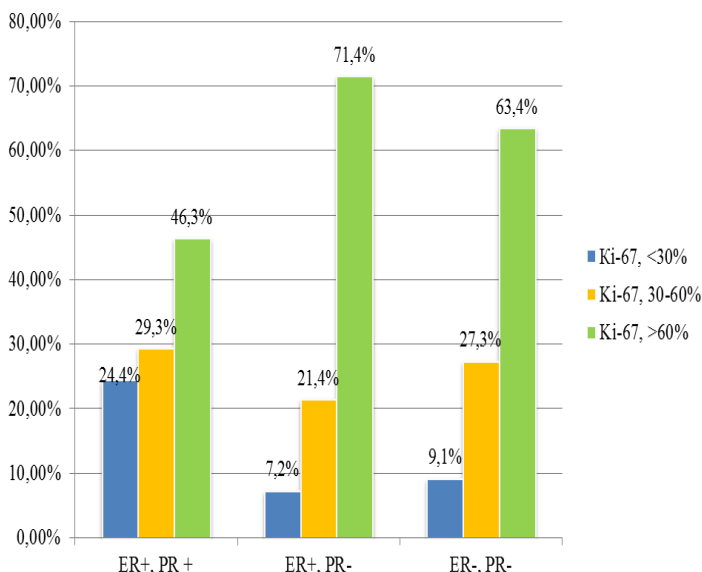


Рисунок 22 – Експресія Кі-67 залежно від вмісту рецепторів до стероїдних гормонів

Необхідно зазначити, що неоплазії з ER+PR– та ER–PR–статусом, на противагу ER+PR+, частіше мають високі рівні проліферативної активності і, відповідно, більш високі рівні прогресування пухлини й агресивність. Тобто більш антагоністичний вплив на поділ ракових клітин чинить саме прогестерон (через PR). Тому, на нашу думку, саме експресію PR необхідно вважати більш прогностично цін-

ним маркером неопластичної прогресії (за умови відсутності визначення експресії Кі-67), порівнюючи з ER. З іншого боку, зважаючи на відомості про фенотипічне спрощення клітин під час прогресування ПРМТ, саме експресія PR є чутливим маркером цього процесу – зростання анаплазії і, як наслідок, проліферативного потенціалу клітин, спершу знаходить своє відображення на експресії PR, а вже потім на експресії ER.

Статистично достовірно вищі показники проліферативної активності пухлинних клітин спостерігаються у групі хворих на ПРМТ із метастазами, у середньому становлячи $65,6\% \pm 5,0\%$ (рис. 23).

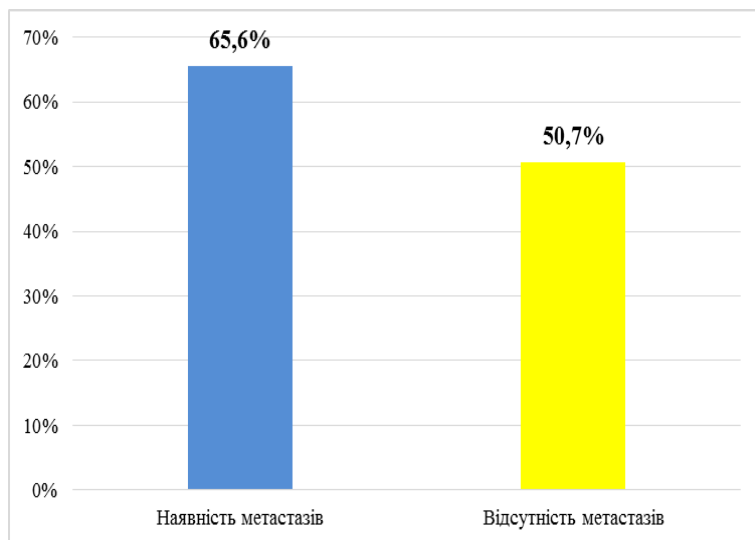


Рисунок 23 – Експресія Кі-67 залежно від наявності чи відсутності метастазів

Це є індикатором зростання спроможності САкМТ до поширення за активації та наростання проліферативного потенціалу новоутворень. З огляду на більш високий ПІ

клітин ПРМТ із наявністю метастазів ступінь експресії Ki-67 є незалежним прогностичним маркером для N-статусу, що сприяє виділенню пацієток у групу «ризик».

5.4 Дослідження ефективності реалізації апоптозу (p53, bcl-2) у пухлинній тканині

Порушення механізмів запрограмованої загибелі клітин (апоптозу) є одним із ключових патогенетичних механізмів онкогенезу. Точкові мутації в гені TP53 з подальшим синтезом «мутантного» білка p53 (mt p53), замість фізіологічного «дикого» його типу (wt p53), блокують p53-залежні шляхи активації апоптозу клітин. Це призводить до обмеженості проапоптичного потенціалу пухлинних клітин, неконтрольованого їх поділу та наступного розвитку мутацій у гені. Як наслідок ініціюється та прогресує анаплазія клітин, надаючи неоплазії більш автономних властивостей [84].

Набуті мутації в гені TP53, розміщеному на 17-й хромосомі, спостерігаються приблизно в 50 % злоякісних пухлин [87]. Під час проведених досліджень встановлено, що його надекспресія корелює з негативним гормональним статусом пухлини та позитивним HER2/neu статусом [87–89]. Синтез mt p53 пов'язаний із ранніми рецидивами, гіршим перебігом і стійкістю до хіміотерапії різного типу пухлин [87]. Імуногістохімічне дослідження експресії білка p53 допомагає у встановленні прогнозу та застосуванні хіміотерапії за різних гістологічних варіантів пухлин [90–91].

У ПРМТ експресія p53 була неодноразово досліджена [78, 79, 92]. Лише в одному із спостережень одержано прогностичну значущість експресії p53 у карциномі МТ [92], яка підтверджена надекспресією mt p53 у клітинах із мутаціями TP53, виявленими за допомогою полімеразноланцюгової реакції. Спостерігалася значно нижча загальна виживаність пацієток у групі з пошкодженим TP53 та надекспресією mt p53 порівняно з жінками, у яких пошко-

дження цього білка не виявлено. В інших дослідженнях, незважаючи на те що рівень експресії p53 був вищий у САкМТ високого ступеня злоякісності, не встановлено його прогностичного значення в пухлинах цієї локалізації [78, 93], хоча й зроблено припущення про певну роль цього білка в канцерогенезі [94].

Під час вивчення p53 з використанням мишачих моноклональних (SP5) антитіл у пухлинних клітинах ПРМТ нами встановлено варіабельну його експресію в неопластичній тканині. Необхідно зазначити, що незмінений епітелії МТ є p53-негативним. САкМТ характеризується здебільшого (80,3 %) позитивною експресією проапоптозного білка (більше ніж 10 % неопластичних клітин). У 19,7 % спостерігається негативна реакція. Серед позитивних випадків у 13,6 % виявлено слабопозитивну реакцію (10–25 % пухлинних клітин), у 19,7 % – помірнопозитивну (25–50 % клітин) і в 47 % сильнопозитивну реакцію (> 50 % позитивно забарвлених клітин) (рис. 24).

Ген Bcl-2 локалізується на 18-й хромосомі й має важливе значення в антиапоптотичній здатності клітин [95]. Він інгібує внутрішній шлях активації апоптозу завдяки запобіганню виходу цитохрому С із «гігантських пор» мітохондрій і/або внаслідок зв'язування фактора активації апоптозу – АРАF1 [96]. Також відомо, що транскрипція гена Bcl-2 активується сигналами, одержаними від ER, тому bcl-2-позитивний статус майже у 100 % супроводжується наявністю ER [95].

Наявність рецепторів до bcl-2 корелює з низьким ступенем злоякісності, чутливістю до тамоксифену та сприятливим варіантом перебігу злоякісного процесу [95, 97].

Попередньо проведені дослідження демонструють вплив bcl-2 на канцерогенез і прогресування ПРМТ, оскільки його експресія залежить від клінічної стадії захворювання за FIGO, яка була значно вищою під час поширення пух-

линного процесу [98]. І навпаки, під час дослідження експресії bcl-2 у тканині РЯ виявлено його надекспресію, яка прямо корелює з диференціюванням пухлин, будучи обернено пропорційно агресивності карцином [99] і зникаючи в разі поширеності злоякісного процесу [100].

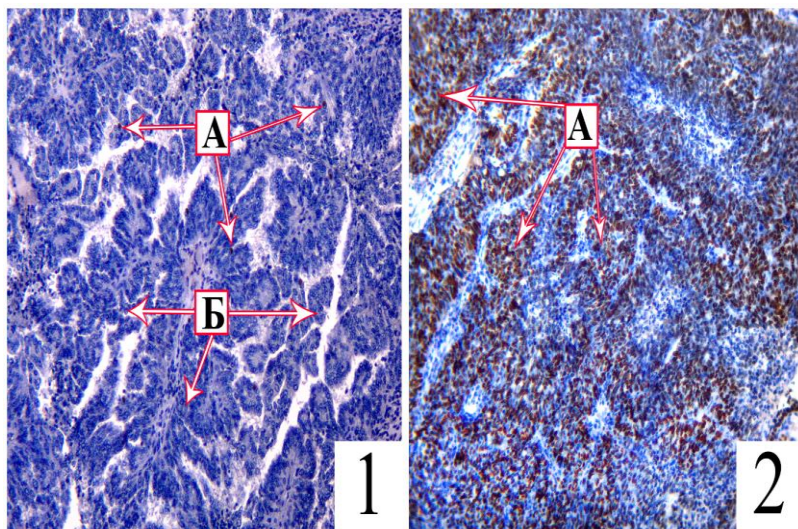


Рисунок 24 – САкМТ: 1 – негативна реакція – p53 < 10 %;
2 – сильнопозитивна реакція – p53 > 50,0 %.
А – p53-позитивні клітини; Б – p53-негативні клітини.
ІГХ-дослідження експресії p53. 36. ×100

Дослідження bcl-2 рецепторів (використання мишачих моноклональних антитіл 100/D5), яке ми провели, показало варіабельну цитоплазматичну експресію в пухлинній клітині САкМТ (рис. 25). У 81,8 % пухлинна тканина має bcl-2-позитивний статус (наявність більше ніж 10 % позитивно забарвлених пухлинних клітин); у 18,2 % випадках виявлена негативна реакція.

Поряд із рецептор-позитивною та негативною неопластичною тканиною в пухлинному мікрооточенні завжди виявлялися bcl-2-позитивні лімфоцити, які слугували внутрішнім позитивним контролем проведеного ІГХ-дослідження.

Порівнюючи отримані результати з клініко-морфологічними характеристиками пухлин, встановлено максимальну експресію p53 (75,4 %) у хворих на ПРМТ III стадії (табл. 9), тоді як експресію антиапоптотичного онкопротеїну bcl-2 визначали переважно (72,4 %) у хворих на ПРМТ ранніх стадій.

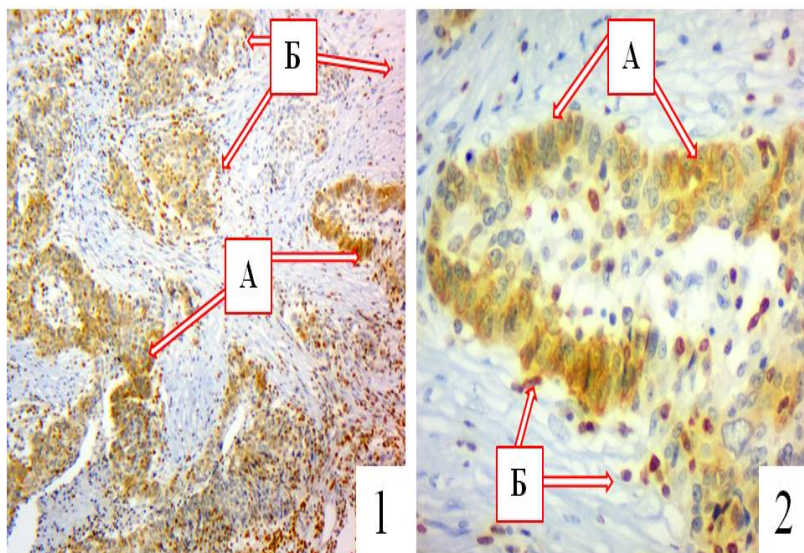


Рисунок 25 – САкМТ: А – bcl-2 позитивні пухлинні клітини;
Б – bcl-2 позитивні лімфоїдні клітини.

ІГХ-дослідження експресії bcl-2. 1 – 3б. $\times 100$; 2 – 3б. $\times 400$

Таблиця 9 – Експресія p53 у САкМТ залежно від поширеності процесу, наявності лімфогенного поширення та ступеня диференціювання неоплазій

| Критерій оцінювання | | Середнє значення p53, % |
|---|----------------|-------------------------|
| 1 | | 2 |
| Стадія хвороби за класифікацією FIGO | I | 10,5 ± 2,2 |
| | II | 46,8 ± 5,2 |
| | III | 71,7 ± 3,9 |
| Наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів | N ₀ | 29,7 ± 3,6 |
| | N ₁ | 80,6 ± 2,7 |
| Ступінь диференціювання пухлини | G ₁ | 5,6 ± 2,4 |
| | G ₂ | 35,6 ± 6,2 |
| | G ₃ | 62,2 ± 4,2 |

Наведені в таблиці показники свідчать, що p53 – позитивний статус пухлин у хворих всіх клінічних стадій. Їх експресія зростає в міру поширення неопластичного процесу. Встановлено сильний кореляційний зв'язок між інтенсивністю експресії p53 і клінічною стадією захворювання. На противагу вищезазначеному білку, виявлено помірний негативний кореляційний зв'язок між експресією bcl-2 та ступенем поширення пухлини (табл. 10) – прогресування захворювання супроводжується зниженням експресії bcl-2.

Ступінь експресії білків-регуляторів апоптозу різнонаправлено залежить від злоякісності неоплазії – у разі недиференціювання карцином відбувається зростання експресії p53, тоді як рівень синтезу bcl-2 знижується.

Тканина САкМТ низького ступеня диференціювання має значно вищі показники експресії p53 (62,2 % ± 4,2 %), порівняно з G1 (5,6 % ± 2,4 %) та G2 (35,6 % ± 6,2 %) пухлинами. Натомість вираженість експресії антиапоптозного білка bcl-2 навпаки знижується пропорційно зростанню злоякісності неоплазії – від вираженої стійкої 100 % експресії в G1-пухлинах до слабкої нерівномірної за G3-неоплазій. Статистично-достовірний негативний кореляційний зв'язок виявлено між наявністю лімфогенного метастазування карцином МТ і рівнем експресії bcl-2.

Таблиця 10 – Експресія bcl-2 у САкМТ залежно від поширеності процесу, наявності лімфогенного поширення та ступеня диференціювання неоплазій

| Критерій оцінювання | | Кількість випадків bcl-2-позитивних пухлин | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|--|----|----|-----|
| | | 0 | 1+ | 2+ | 3+ |
| Стадія хвороби за класифікацією FIGO | I (n = 23) | – | 1 | 4 | 18 |
| | II (n = 16) | 3 | 2 | 5 | 6 |
| | III (n = 27) | 8 | 4 | 9 | 6 |
| Наявність ураження лімфатичних вузлів | N ₀ (n = 47) | 2 | 5 | 12 | 28 |
| | N ₁ (n = 19) | 9 | 2 | 6 | 2 |
| Ступінь диференціювання пухлини | G ₁ (n = 10) | – | – | – | 100 |
| | G ₂ (n = 23) | 3 | – | 5 | 15 |
| | G ₃ (n = 33) | 8 | 7 | 13 | 5 |

Проведення аналізу зв'язку між рівнем експресії p53 у групах пацієнтів із та без метастатично уражених лімфа-

тичних вузлів виявило переважання синтезу мутантного варіанта проапоптотичного білка p53 за умови лімфогенного поширення карцином за межі первинного вогнища: у хворих із N₁-статусом найчастіше визначалася висока експресія p53 (80,6 % ± 2,7 %), з N₀-статусом – у 29,7 % ± 3,6 %. Водночас поява метастатичного поширення супроводжувалася пригніченням експресії білка bcl-2, що свідчить про зниження антиапоптотичного впливу клітини на прогресування (поширення) неопластичного процесу в МТ; 96,3 % bcl-2-позитивних випадків карцином МТ супроводжується наявністю ER і 71,4 % випадків – PR, що відображено в сильному позитивному кореляційному зв'язку між експресією ER і bcl-2, помірному позитивному зв'язку між PR і bcl-2. На противагу антиапоптотичному білку, експресія p53 обернено пропорційно пов'язана як із кількістю ER, так і PR у пухлинній тканині.

Беручи участь у запрограмованій загибелі пухлинних клітин і регуляції клітинного циклу, варіабельність експресії p53 та bcl-2 має своє відображення на проліферативній активності клітин. Посилення синтезу mt p53 супроводжується зростанням кількості клітин, які перебувають в одній із активних стадій мітотичного циклу (експресують Ki-67). У групі з високою експресією Ki-67 переважали пацієнти з надекспресією p53 (58,3 % випадків) (рис. 26).

Повністю протилежні результати отримано під час дослідження взаємозв'язку між експресіями Ki-67 і bcl-2. Відбувається зниження проліферативної активності клітин із зростанням експресії антиапоптотичного білка (негативний кореляційний зв'язок). У групі пацієток із високим ПІ кількість хворих із помірною та високою експресією bcl-2 була значно вищою (36,4 %) порівняно з помірною (21,2 %) та низькою експресією цього білка (15,2 %) (рис. 27).

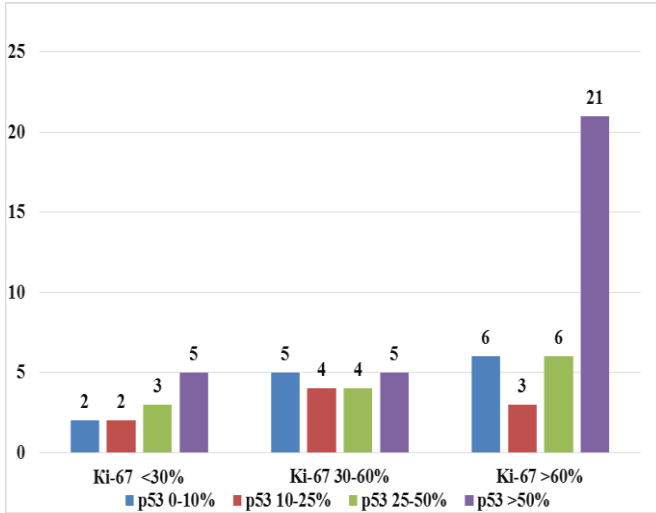


Рисунок 26 – Експресія р53 залежно від ІІІ тканин САКМТ, абсолютні величини

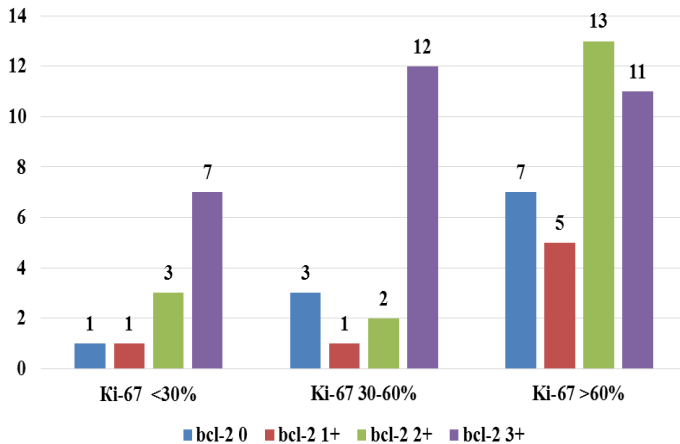


Рисунок 27 – Експресія bcl-2 залежно від ІІІ тканин САКМТ, абсолютні величини

Рівень експресії білків-регуляторів апоптозу (p53 та bcl-2) пов'язаний з агресивністю перебігу злоякісних захворювань і низькою виживаністю хворих [101]. Незважаючи на це, деякі дослідження продемонстрували експресію bcl-2 як прогностично сприятливу особливість клінічного перебігу захворювання (зокрема в разі раку молочної залози) [102].

Синтез білків bcl-2 у клітині частково регулюється білком p53 за принципом оберненого зв'язку, тому їх коекспресія трапляється дуже рідко [103], що підтверджується нашими дослідженнями.

Ймовірно, що в пухлинній клітині блокування процесів апоптозу відбувається за різними механізмами на кожному з двох етапів розростання неоплазії: на ранніх стадіях активується антиапоптотичний bcl-2, на пізніх стадіях виникають мутації в гені TP53, що призводить до втрати функціональних властивостей білка, який він кодує. За надлишкової кількості mt p53 відбувається зменшення кількості wt p53, що призводить до пригнічення блокування вищезазначених ланок апоптозу, а це зі свого боку дає клітині можливість подальшого функціонування, їх поділ стає некерованим, що призводить до прогресування злоякісного процесу (рис. 28).

Окремо необхідно зупинитися на коекспресії bcl-2 з ER (96,3 % bcl-2-позитивних випадків) і PR (81,8 % bcl-2-позитивних випадків). Як відомо, ген Bcl-2 є естрогензалежним геном [104]. Тому логічно припустити, що за умови наявності ER відбувається подальша активація транскрипції гена Bcl-2 з наступним синтезом антиапоптотичних білків bcl-2. Отже, експресія bcl-2 рецепторів у тканині САкМТ є більшою мірою відображенням естрогенчутливої спроможності пухлинних клітин (як і у випадку з PR), а не антиапоптотичної готовності карциноми.

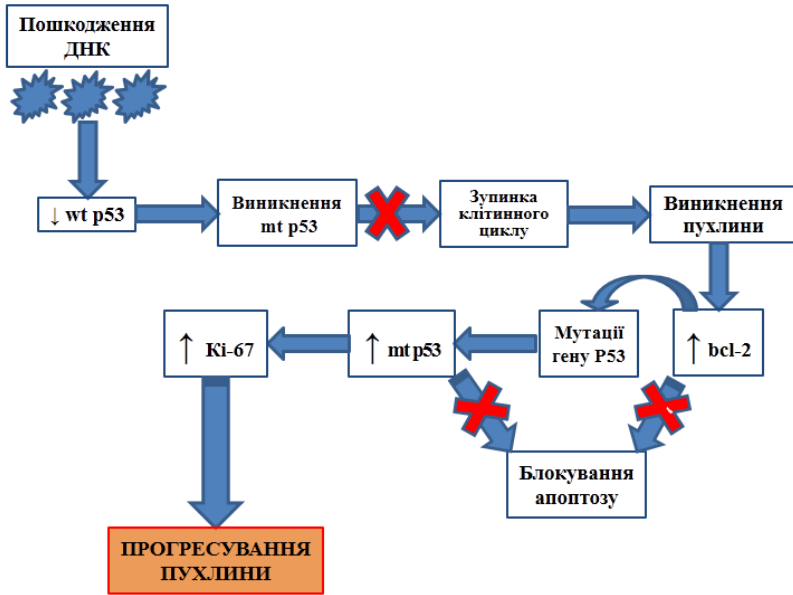


Рисунок 28 – Схема участі mt p53 в канцерогенезі ПРМТ

Саме тому надекспресія функціонально несприятливого білка bcl-2, який підвищує стійкість пухлинних клітин до дії екзогенних та ендогенних факторів, спостерігається на ранніх клінічних стадіях ПРМТ і знижується в разі диференціювання неоплазій та їх метастатичного поширення. Це пов'язано з односпрямованістю змін щодо експресії ER, які, на нашу думку, мають першочергове значення в прогресуванні САКМТ. Такі самі результати (прогностично позитивний вплив bcl-2) були отримані і під час дослідження РЯ [99, 100], що також пов'язано з неврахуванням експресії рецепторів до стероїдних гормонів у неопластичній тканині та їх провідної ролі у фенотипічних особливостях ракових клітин.

Аналізуючи вищезазначене, можна стверджувати, що експресія p53 та bcl-2 є прогностично важливими індикаторами ПРМТ. Їх наявність у пухлинних клітинах відображається на злоякісності та поширеності захворювання, гормональному та проліферативному профілі ракових клітин, хоча і має різноспрямовані вектори впливу на прогресування злоякісного процесу.

5.5 Вивчення експресії VEGF у тканині серозної аденокарциноми маткових труб

Низка досліджень свідчить про можливість використання рівня експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF) як маркера прогнозу в разі злоякісних новоутворень різної локалізації [105, 106]. VEGF бере участь у стимуляції васкулогенезу (утворення ембріональної судинної системи) та ангиогенезу (розростання нових судин у вже наявній судинній системі) [107]. Останній характеризується активним проростанням й утворенням нових кровоносних судин, властивих злоякісним новоутворенням. У певний момент часу в пухлині з'являються клітини, які здатні самі стимулювати розмноження ендотеліальних клітин і розростання капілярів («ангіогенне вмикання») [108, 109].

Рівень експресії VEGF корелює з несприятливим перебігом онкологічних захворювань [110]. Надекспресія VEGF може бути першим кроком у процесі метастазування – кроком, який містить «ангіогенний» перемикач [111]. Цю властивість (експресію VEGF) використовують під час розроблення та призначення нової групи таргетних лікарських засобів – блокаторів ангиогенезу [112]. Антиангіогенні препарати (такі як бевацизумаб) можуть бути корисні як терапія першої лінії, у підтримувальній терапії чи в разі рецидиву захворювання, про що свідчать дані низки досліджень [113].

Під час проведення досліджень із вивчення VEGF, використовуючи кролячі поліклональні антитіла, експресія білків спостерігалася як безпосередньо в пухлинних клітинах, так і в ендотелії судин (рис. 29).

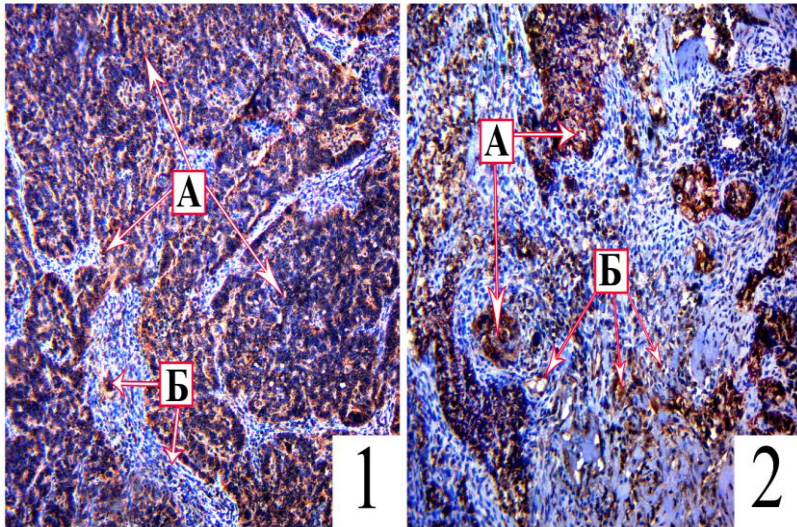


Рисунок 29 – САкМТ низької диференціації:
1, 2 – виражена цитоплазматична експресія VEGF
у пухлинних клітинах (А) та ендотелії судин (Б).
ІГХ-дослідження експресії VEGF. 36. ×100

У 87,9 % випадків САкМТ спостерігається помірна або сильна цитоплазматична реакція в ендотеліальних клітинах і більше ніж у 70 % пухлинних клітин, розміщених дифузно в усіх полях зору [114]. Пухлини зі слабкою та помірною вогнищевою експресією 10–50 % неопластичних клітин становлять 9,1 % випадків. Фокальна слабка цитоплазматична експресія VEGF, наявна менше ніж у 10 % пухлинних клітин і в ендотелії поодиноких судин, спостерігається у 3 % пухлин. Ураховуючи наявність у пе-

реважній більшості САкМТ із надекспресією VEGF на значних ділянках неопластичної тканини, можна констатувати, що ангіогенез у ПРМТ проходить постійно і дуже інтенсивно, що зумовлює їх швидке поширення та виражену васкуляризацію.

Рівень експресії VEGF не залежить від віку та менопаузального статусу жінок. Однак виявлено посилення ангіогенного потенціалу карцином МТ у міру зростання ступеня їх злоякісності. Серед САкМТ найвищий рівень експресії VEGF спостерігався в низькодиференційованих пухлинах, що свідчить про високий ангіогенний потенціал усіх високоагресивних неоплазій (табл. 11).

Таблиця 11 – Експресія VEGF у САкМТ залежно від поширеності процесу, наявності метастазів і ступеня диференціювання неоплазії

| Критерій оцінювання | | Кількість випадків VEGF-позитивних пухлин, балів | | | |
|---|-------------------------|--|---|---|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Стадія хвороби за класифікацією FIGO | I (n = 23) | – | 1 | 6 | 16 |
| | II (n = 16) | – | 1 | – | 15 |
| | III (n = 27) | – | – | – | 27 |
| Наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів | N ₀ (n = 47) | – | 2 | 6 | 39 |
| | N ₁ (n = 19) | – | – | – | 19 |

Продовження таблиці 11

| 1 | | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------------|-------------------------|---|---|---|----|
| Ступінь диференціювання пухлини | G ₁ (n = 10) | – | 1 | 4 | 5 |
| | G ₂ (n = 23) | – | 1 | 2 | 20 |
| | G ₃ (n = 33) | – | – | – | 33 |

У разі пухлинної прогресії відбувається поступове зниження диференціювання карцином, одночасно виникає інтенсивне стимулювання ангиогенезу та проростання тканини новоутвореними судинами. Цей ефект може реалізуватися завдяки паракринним ангиогенним стимулам, що виникають під час синтезу пухлинними клітинами VEGF («ангіогенне вмикання»).

Крім того, всі випадки метастазування в регіонарних лімфатичних вузлах супроводжуються надекспресією VEGF у первинному вогнищі. Встановлено також взаємозв'язок між експресією VEGF і клінічною стадією захворювання – посилення експресії ендотеліального фактора росту супроводжується місцевим і віддаленим поширенням САкМТ. Участь VEGF у прогресуванні злоякісного процесу підтверджується наявністю прямих кореляційних зв'язків з експресією mt p53 та різноспрямованістю коливань з ER і PR.

Розділ 6

Якісні характеристики стромального компонента серозної аденокарциноми маткових труб

6.1 Особливості васкуляризації пухлинної тканини

Пухлинна тканина МТ характеризується різним ступенем васкуляризації (ангіогенезу). Під час дослідження післяопераційного матеріалу, забарвленого рутинними гістологічними методами, досить важко визначити ступінь васкуляризації пухлини, що пов'язано з неможливістю ідентифікації більшості капілярів. Це досягається застосуванням ІГХ-досліджень із визначенням специфічних ендотеліальних патернів у наявних і заново виниклих судинах.

Експресія CD31-рецептора (cluster of differentiation 31), також відомо як PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), є безсумнівним індикатором ендотеліального фенотипу клітин, а, відповідно, і наявності судин у нормальній і пухлинній тканині [115]. Крім ендотелію, його позитивну експресію виявлено у тромбоцитах, моноцитах/макрофагах, нейтрофілах і частині Т- та В-лімфоцитів [116]. Цей білок бере участь у формуванні міжендотеліальних з'єднань, міграції імуніцитів, ангіогенезі, ступеня вираженості запального процесу, виживаності клітин тощо [117]. Рівень мікроваскулярної щільності (за допомогою визначення рецепторів до CD31) коливається залежно від виду тканини та гістологічного типу пухлин [118, 119].

Під час ІГХ-дослідження з визначенням рецепторів до CD31 (використання мишачих моноклональних антитіл 1A10) виявлено варіабельний ступінь васкуляризації тканини САкМТ. У високодиференційованих пухлинах спо-

стерігається структуроване вогнищеве розташування судин у ніжках папілярних утворень (рис. 30) із їх поступовим зникненням у міру розгалуження сосочків.

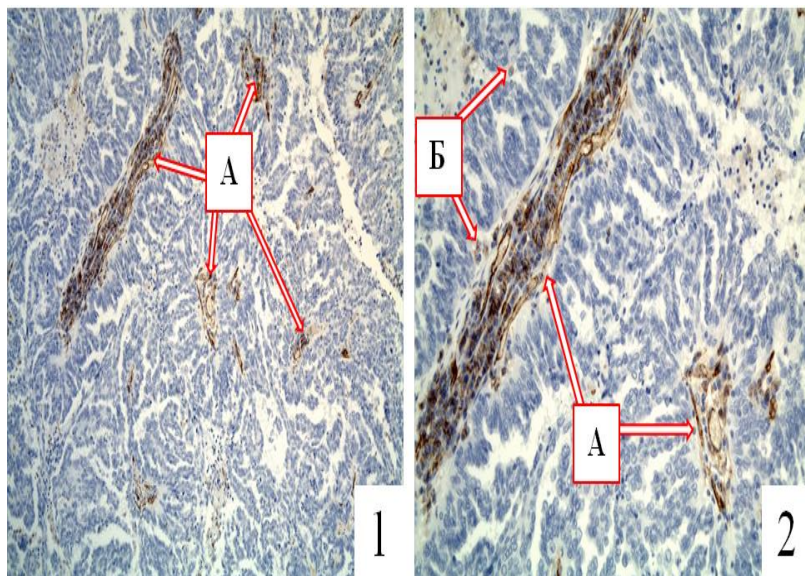


Рисунок 30 – САкМТ: А – CD31-позитивні судини;
Б – CD31-позитивні клітини пухлинного мікрооточення.
ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD31.
1 – Зб. $\times 100$; 2 – Зб. $\times 400$

Необхідно зазначити, що всі видовжені структури (поодинокі або кластерні клітинні утворення) серед пухлинної тканини необхідно вважати або капілярами, або початковими етапами ангиогенезу навіть за умови відсутності порожнини в CD31-позитивних утвореннях.

У міру дедиференціювання неоплазій МТ відбувається порушення впорядкованості васкуляризації пухлинної тканини з хаотичним розміщенням судин. Незважаючи на відомості про різний ступінь мікросудинної щільності

в різних видах карцином у разі прогресування злоякісного процесу [118, 119], на жаль, у тканині САкМТ ця закономірність статистикою достовірно не підтверджена. Серед загального поля пухлинної тканини виявляються ділянки як із вираженою мікросудинною щільністю (рис. 31), так і неваскуляризовані вогнища пухлини (рис. 32).

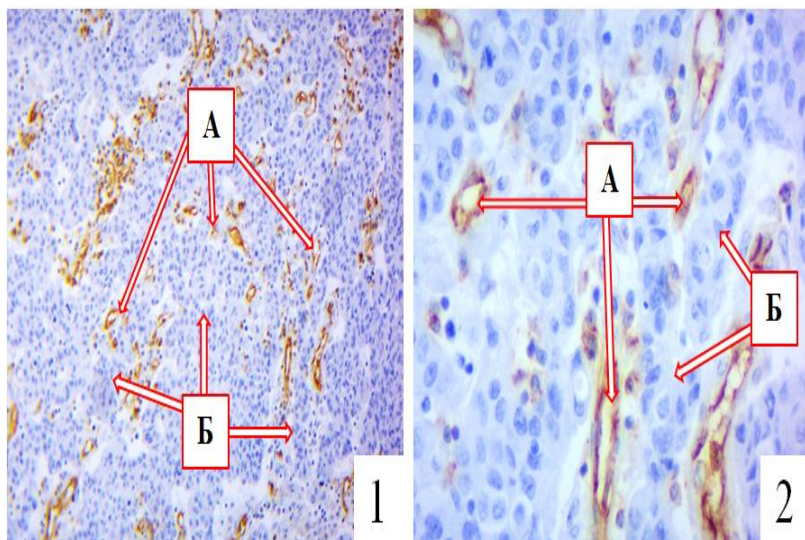


Рисунок 31 – САкМТ: А – CD31-позитивні судини; Б – пухлинна тканина. ІХ-дослідження експресії рецепторів CD31. 1 – 36. \times 100; 2 – 36. \times 400

Посилення ангіогенезу в неопластичній тканині МТ у разі прогресування злоякісного процесу відображаються на зростанні віддаленого поширення ПРМТ як у лімфатичні вузли, так і інші внутрішні органи. Метастазуванню САкМТ сприяє бар'єрна нестабільність стінки новоутворених судин під впливом різних ангіогенних факторів, що секретуються неопластичними клітинами та пухлинним мікрооточенням [120]. Виявлені зміни можуть стати підґрунтям для

призначення васкулосупресорних препаратів (авастин та інші) у схеми протипухлинної терапії високоагресивних низькодиференційованих карцином МТ.

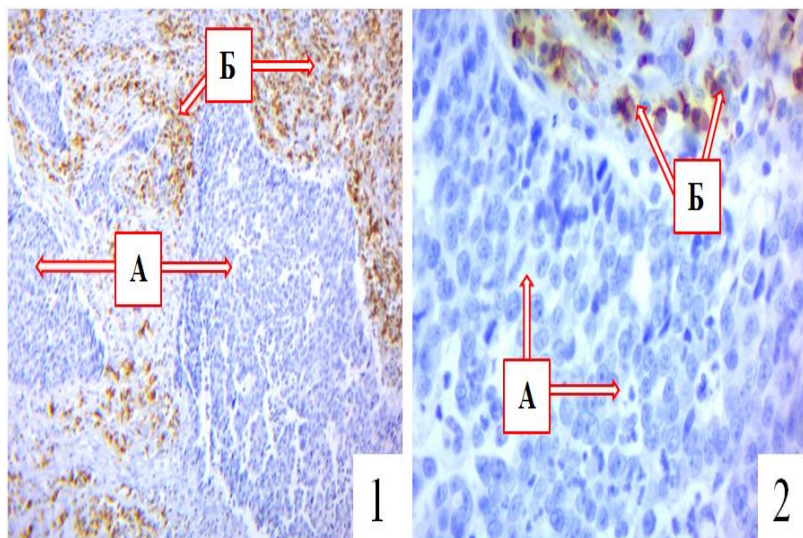


Рисунок 32 – САкМТ: А – пухлинна тканина, позбавлена судин; Б – CD31-позитивні клітини в пухлинному мікрооточенні. ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD31. 1 – 3б. $\times 100$; 2 – 3б. $\times 400$

Наявність ділянок пухлинної тканини, позбавлених судин, може призводити як до вторинних гіпоксичних (дистрофічно-некротичних) змін, так і до прогресування карциноми через відсутність гуморального та імунного контролю з боку організму – відсутність контакту неопластичних клітин із судинами, по яких можуть надходити гуморальні фактори та імунні клітини.

6.2 Якісний склад пухлинного мікрооточення

Імунне мікрооточення відіграє важливу роль у функціонуванні ракових клітин, активно впливаючи на поведінку пухлини. Незважаючи на значну кількість повідомлень про антагоністичні відносини між неопластичними клітинами та імуніцитами, що їх оточують [121, 122], існують переконливі докази про модуляційний ефект запального інфільтрату на ініціювання та прогресування злоякісного процесу, участь у місцевому та віддаленому поширенні новоутворень [61, 123]. Клітинне мікрооточення пухлини може не лише прямо або опосередковано впливати на її розвиток, а й мати прогностичне значення. Проникаючи в пухлину, клітини імунної системи відіграють роль продуцентів різних прозапальних факторів, тим самим підтримуючи стан хронічного запалення і стимулюючи зростання і прогресію пухлин.

Неодноразово в наукових дослідженнях виявлено синергічну роль пухлино-інфільтруючих макрофагів у розвитку пухлин голови та шиї, шлунка, товстої кишки та ін. Тоді як клітини лімфоїдного ряду імунної системи (Т- і В-лімфоцити, НК-клітини) реалізують різні сценарії протипухлинної імунної відповіді (продукція антитіл, контактний клітинний і комплемент залежний цитоліз та ін.), це призводить до обмеження розростання пухлини [245], що відповідає теорії імунного нагляду, запропонованої ще Ф. Бернетом у 60-х рр. ХХ століття. Однак регресія злоякісних пухлин під дією імунної системи відбувається не завжди. Крім того, відомо, що імунні клітини часто навпаки сприяють пухлинній прогресії [125]. Отже, для розуміння прогностичного та діагностичного потенціалу імунного мікрооточення пухлини важлива не лише його інтенсивність, а й субпопуляційний склад наявних клітин.

Наявність навколопухлинного запального інфільтрату під час гістологічного дослідження виявлено в 40,9 %

САкМТ. Установлено, що наявність імуніцитів в інтер- та інтратуморозних зонах пухлинного мікрооточення переважає в низькодиференційованих неоплазіях (66,7 %), що вказує на зростання імуногенної активності за умови підвищення анаплазії пухлини. Під час проведення ІГХ-дослідження з використанням моноклональних мишачих антитіл (клон L26) до CD20 рецепторів ми встановили, що клітинний компонент мікрооточення САкМТ являє собою переважно В-лімфоцити (рис. 33). Вони мають варіабельну щільність розподілу в стромі пухлини та пухлинних комплексах: дифузно, розрізнено, утворюючи фолікулоподібні структури. В-лімфоцити є переважною клітинною популяцією серед навколопухлинних імунних клітин – від 30 % до 80 %.

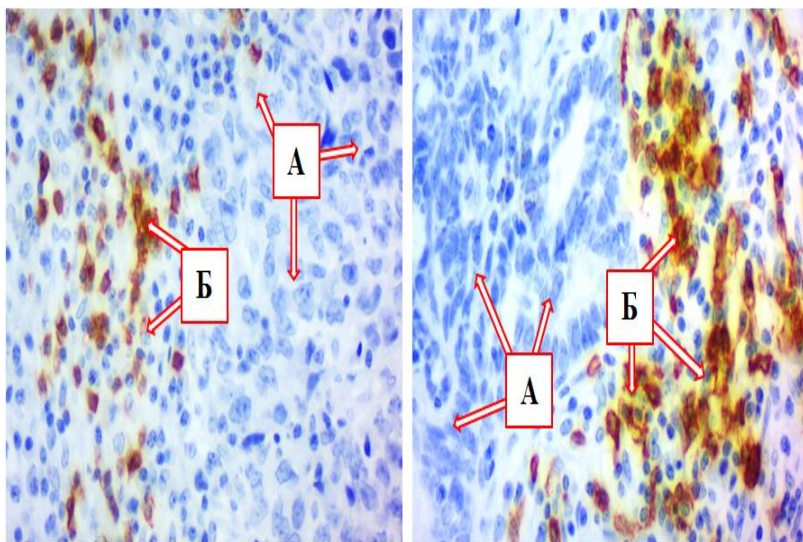


Рисунок 33 – САкМТ: А – пухлинна тканина;
Б – CD20-позитивні В-лімфоцити в пухлинному мікрооточенні. ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD20.

36. ×400

Кількість Т-лімфоцитів, виявлених за допомогою кролячих моноклональних антитіл (клон SP7) у пухлинному мікрооточенні, коливається від 10 % до 50 % від усієї кількості імуноцитів (рис. 34). Зростання Т-лімфоцитів завжди супроводжується переважним зменшенням кількості В-лімфоцитів і навпаки.

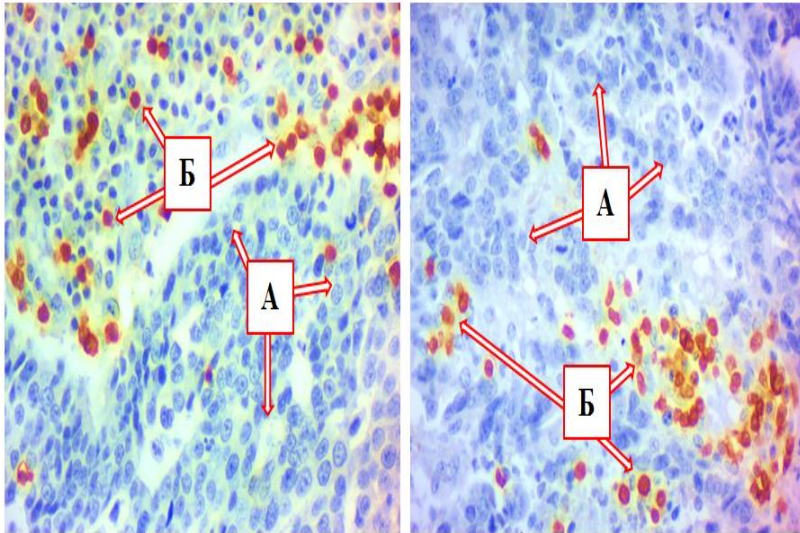


Рисунок 34 – САкМТ: А – пухлинна тканина;
Б – CD3-позитивні Т-лімфоцити
в пухлинному мікрооточенні.

ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD3. 3б. $\times 400$

Виявлено, що зменшення рівня Т-клітинної інфільтрації в пухлинній тканині має певний зв'язок із регіонарним метастазуванням у лімфатичні вузли.

З метою встановлення типової належності Т-лімфоцитів (хелпери чи кілери) ми провели імуногістохімічне дослідження з виявленням CD4- (використовуючи мишачі моноклональні) та CD8-рецепторів (використовуючи мишачі моноклональні антитіла), які є візитівкою Т-хелперів і Т-кілерів [126] відповідно (рис. 35, 36).

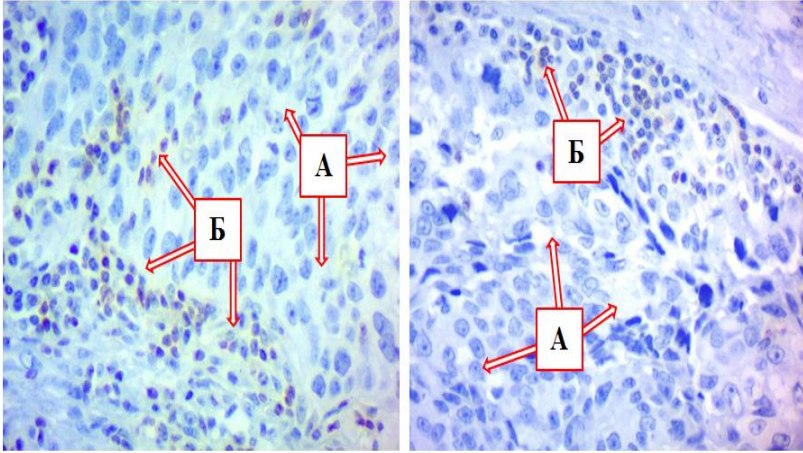


Рисунок 35 – САкМТ: А – пухлинна тканина;
 Б – CD8-позитивні Т-лімфоцити
 в пухлинному мікрооточенні.

ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD8. 3б. ×400

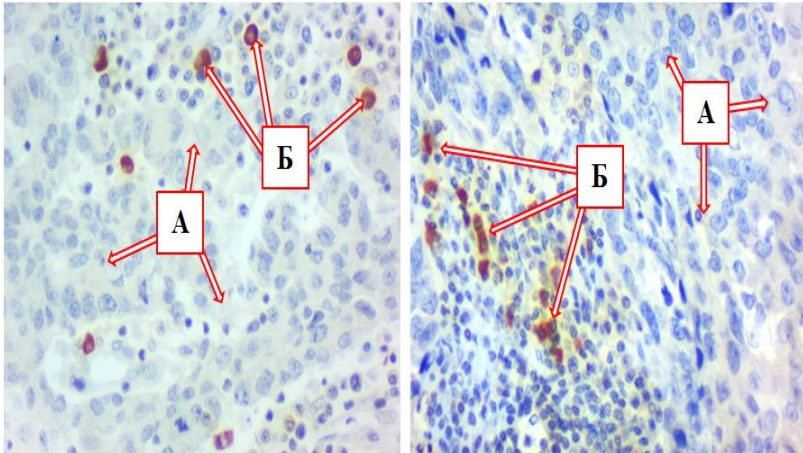


Рисунок 36 – САкМТ: А – пухлинна тканина;
 Б – CD4-позитивні Т-лімфоцити
 в пухлинному мікрооточенні.

ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD4. 3б. ×400

Як виявилось, у тканині САкМТ переважна більшість Т-лімфоцитів має цитотоксичну активність (експресують CD8-рецептори), серед яких наявні поодинокі розміщені CD4-позитивні Т-хелпери.

Тканина ПРМТ характеризується наявністю поодиноких натуральних кілерів у навколопухлинному просторі (рис. 37), які, без сумніву, разом із Т-кілерами протидіють поширенню та прогресуванню злоякісного процесу. Їх ідентифіковано за допомогою визначення рецепторів CD56 (використання мишачих моноклональних антитіл – клон 123С3), що експресуються цим видом лімфоцитів [126].

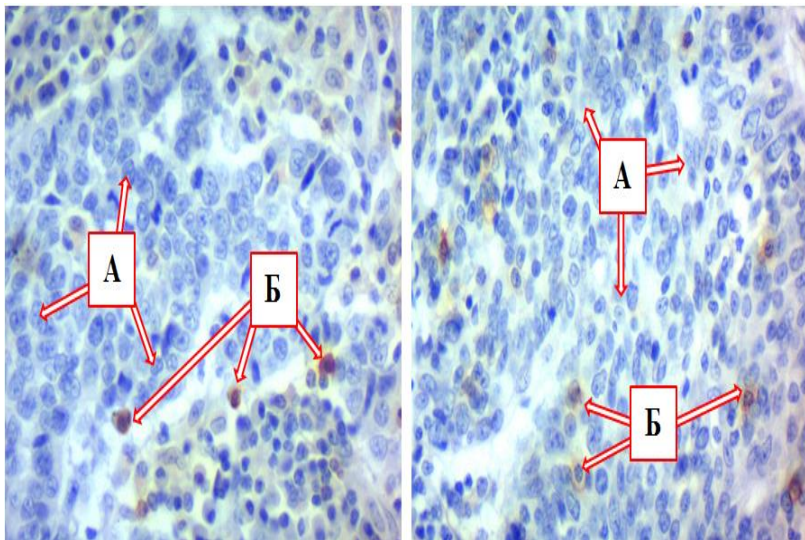


Рисунок 37 – САкМТ: А – пухлинна тканина;
Б – CD56-позитивні натуральні кілери
в пухлинному мікрооточенні. ІГХ-дослідження експресії
рецепторів CD56. 3б. ×400

Ці клітини були значно більші за розмірами порівняно з іншими лімфоцитами. Треба зазначити, що поряд із ними деякі пухлинні клітини також мали позитивну експресію CD56-рецепторів (рис. 38). Це пояснюється набуттям раковими клітинами нейроендокринного імунотипу у процесі прогресування пухлини (карциноїди є CD56-позитивними неоплазіями), що може впливати як на перебіг ПРМТ, так і загальний стан організму.

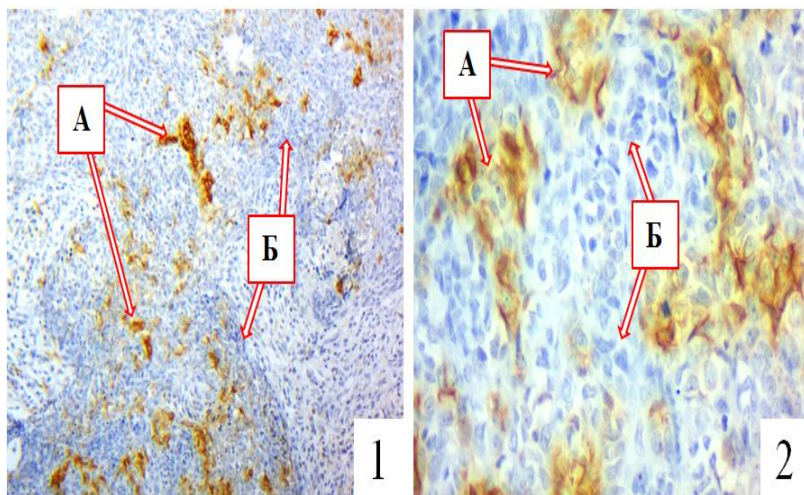


Рисунок 38 – САкМТ: А – CD56-позитивні пухлинні клітини; Б – CD56-негативні пухлинні клітини.

ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD56.

1 – 3б. $\times 100$; 2 – 3б. $\times 400$

Загальна кількість макрофагів, ідентифікованих за допомогою мишачих моноклональних (клон КР1) антитіл до CD68 рецепторів, становила від 1 % до 20 % від загальної кількості клітин мікрооточення з переважним розміщенням по периферії неопластичної тканини (рис. 39). CD68-позитивні клітини мають різну форму та розміри. Від них відходять різні за розмірами відростки, які іноді

огортають пухлинні клітини. Під час формування імунними клітинами псевдофолікулів макрофаги розміщувались у центрі, а їх кількість зростала в разі появи просвітлень у центрі цих утворів.

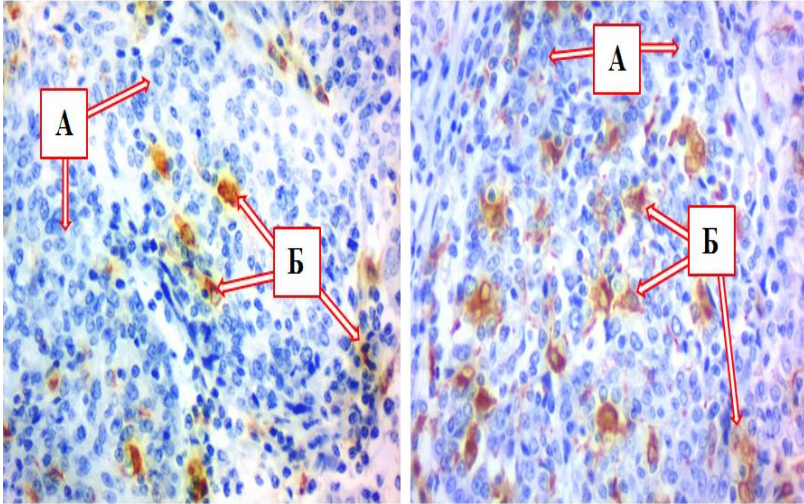


Рисунок 39 – САкМТ: А – пухлинна клітина;
Б – CD68-позитивні макрофаги
в пухлинному мікрооточенні.

ІГХ-дослідження експресії рецепторів CD68. Зб. $\times 400$.

Підвищена щільність CD68-позитивних клітин у пухлинній тканині є достовірно вищою в групі пацієток на ПРМТ із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. Ураховуючи це, значну інфільтрацію карцином МТ макрофагами необхідно вважати індикатором несприятливого перебігу ПРМТ.

На сьогодні відомо, що в неопластичній тканині є два типи макрофагів – М1 і М2. М1-макрофаги завдяки активній імунній відповіді інгібують поширення та прогресування ракового процесу [127], а в деяких випадках можуть викликати навіть практично повну його ремісію.

Відомо, що пухлинна тканина може змінювати фенотип макрофагів. Під дією речовин, що виділяються неопластичними клітинами, M1-макрофаги «перепрограмовуються» в M2-тип [128]. До того ж пухлинне середовище та синтезовані сигнальні молекули (M-CSF, GM-CSF, IL4, IL10, TGF- β) сприяють безпосередньому диференціюванню моноцитів крові в M2-тип макрофагів [129]. Вони мають «антизапальний» фенотип і секретують пухлинно-модуляційні молекули та фактори росту, що пригнічують антипухлинний імунітет, стимулюючи поділ пухлинних клітин, ангіогенез, розростання та поширення пухлин [129, 130]. Отже, CD68-позитивні клітини в тканині САКМТ, які ми виявили, є здебільшого M2-макрофагами, що паракринно потенціюють прогресування та поширення злоякісного процесу. Загальна схема їх участі в цьому процесі зображена на рисунку 40.

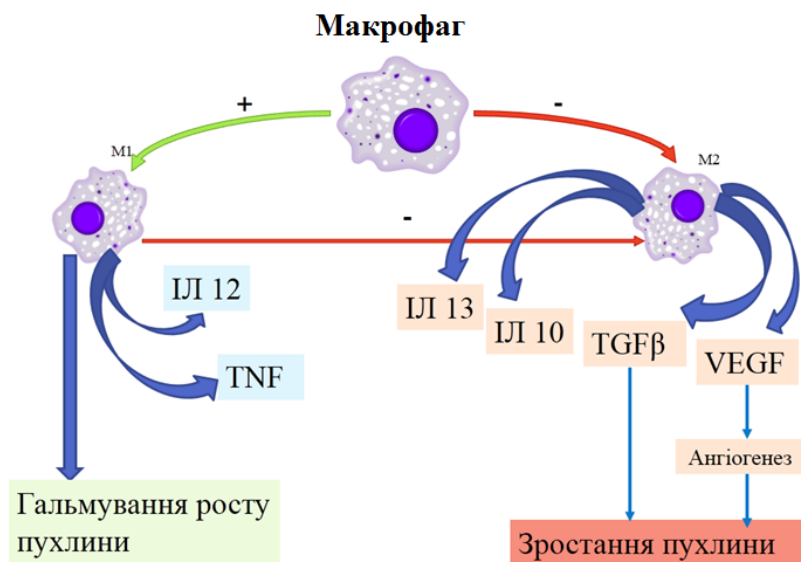


Рисунок 40 – Роль макрофагів у пухлинному процесі

Отримані результати демонструють чітку залежність між якісним складом імунного мікрооточення та гормональним статусом САкМТ. Установлено негативний кореляційний зв'язок між наявністю Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів і рівнем експресії ER. Одночасно виявлено пригнічувальний ефект цих імуніцитів і на експресію PR. Враховуючи те, що САкМТ здебільшого є гормонально залежною пухлиною, стає зрозумілим, що наявність запального імунного мікрооточення в раковій тканині зменшує рівень експресії стероїдних рецепторів. Тому припущення, що накопичення запального інфільтрату в пухлинній тканині є неодмінно сприятливою умовою, не відповідає дійсності.

Ми пропонуємо розглядати цей механізм так. Контакт макрофагів із неопластичними клітинами завдяки антигенпрезентувальних функції призводить до активації CD4-позитивних Т-лімфоцитів, наявних у складі запального пухлинного мікрооточення, які є «диригентами» імунної відповіді [131].

Внаслідок секреції різних цитокінів, зокрема ІЛ-1 та активації Т-хелперів 2 і В-лімфоцитів запускається гуморальна ланка імунітету. За наявності ІЛ-1 ядерний фактор NF-κB звільняється від інгібуючого білка ІκB за допомогою його фосфорилування, стає активним і переміщується в ядро, щоб активувати транскрипцію регульованих ним генів [132]. NF-κB активує Akt, інгібуючи активність транскрипційного фактора FOXO3A, який має стимулювальний вплив на транскрипцію ERS [133]. З іншого боку, NF-κB модулює активність білків EZH2 та BLIMP-1, які мають супресорний ефект на процес транскрипції гена, кодувальний ER [134, 135]. Відповідно, пригнічуючи активатори транскрипції та активуючи їх інгібітори, запальний імунний інфільтрат через низку посередників пригнічує транскрипції та подальшу експресію ER. У зв'язку з естрогенозалежним впливом на PR імунне мікрооточення призво-

дить до зниження чутливості пухлинної тканини і до прогестерону (рис. 41).

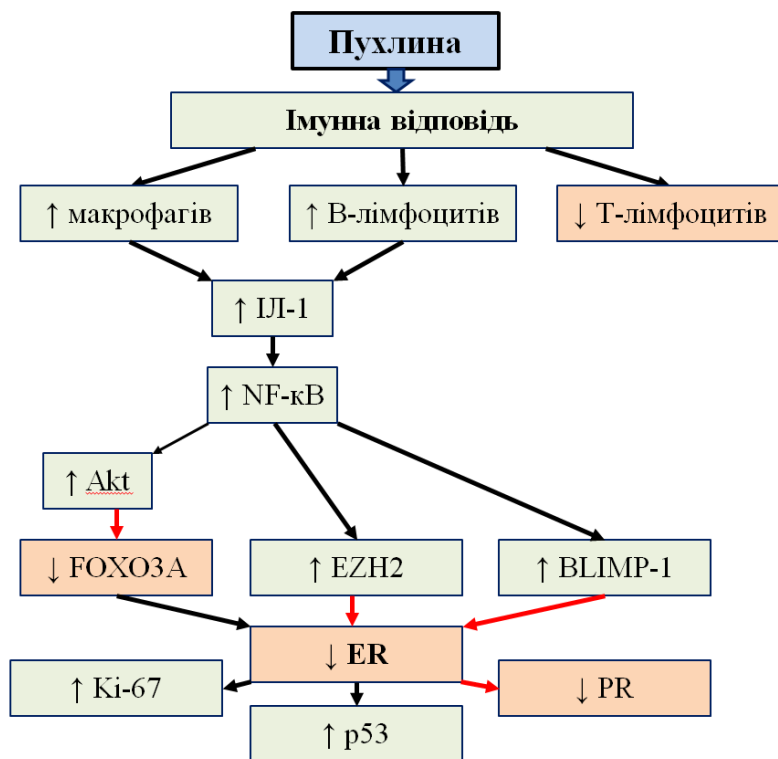


Рисунок 41 – Роль імунного мікрооточення в прогресуванні САкМТ: Стрілка чорного кольору є індикатором промоції контролюваного ним процесу, червона – його пригнічення.

Зелений колір показника означає його зростання, рожевий – зниження

Якісний склад стромального компонента САкМТ має своє відображення також на проліферативній активності та виживаності неопластичних клітин. Зростання щільності Т- та В-лімфоцитарного інфільтрату призводить до зрос-

тання мітотичної активності клітин і ступеня експресію мутантного p53, що, знову-таки, підтверджує негативний вплив імунного мікрооточення на фенотип неопластичного процесу. З одного боку, це відбувається внаслідок прямого впливу синтезованих лімфоцитами молекул на процес поділу клітин, з іншого – це відображення варіабельності чутливості ракових клітин до естрогену та прогестерону.

Аналізуючи вищезазначене, можна стверджувати, що дослідження запального інфільтрату та його якісний склад є додатковою складовою морфологічної верифікації діагнозу САкМТ, яка надає інформацію про поведінку пухлини, враховуючи не лише імунофенотип неопластичних клітин, а й якісні показники пухлинного мікрооточення.

Висновки та практичні рекомендації

Аналізуючи всі одержані результати та дані світової літератури, стає зрозумілим, що ПРМТ є досить рідкісною пухлиною, на частку якої припадає 1,13 % серед усіх жіночих онкологічних захворювань репродуктивної системи і 4,36 % серед раку придатків матки. Ця неоплазія характеризується у 83,1 % випадків однобічним ураженням із переважною локалізацією (87,3 %) в ампулярному відділі МТ. ПРМТ у 93 % являє собою серозну аденокарциному переважно високого ступеня злоякісності.

Ранні клінічні прояви захворювання призводять до його виявлення на стадіях локалізованого процесу – I–II (60,6 %). Найбільш схильні до розвитку цієї неоплазії жінки в постменопаузі – віком від 50 до 69 років. Метастатичне поширення ПРМТ корелює з низьким ступенем диференціювання неоплазії, однак не залежить від розміру первинного вогнища. Метастази в регіонарні лімфатичні вузли виявляються в 26,8 % випадків, у чепець – 9,9 %, тазові органи – 5,6 %, парієтальну та вісцеральну очеревину поза тазом – 2,8 %.

У 83,3 % випадків САкМТ є гормонально залежною пухлиною (ER+PR+ – 62,1 %, ER+PR– – 21,2 %, ER–PR– – 16,7 %), що відкриває можливість терапевтичного впливу на пухлинні клітини гормональними препаратами. Експресія ER α і PR корелює зі ступенем диференціювання неоплазії, клінічною стадією захворювання та лімфогенним метастазуванням. Одночасно вік пацієнток не впливає на гормональний рецепторний фенотип пухлини. Експресія HER2/neu не характерна для ПРМТ (у 9,1 % – сумнівна реакція).

САкМТ характеризується високою проліферативною активністю – середнє значення Ki-67 становить $55,0\% \pm \pm 12,2\%$. У 54,5% випадків Ki-67 становить більше ніж 60%, що свідчить про агресивний перебіг неопластичного процесу. ПІ характеризується оберненим кореляційним зв'язком із рівнем експресії стероїдних гормонів. Його зростання є передумовою лімфогенного поширення новоутворень. Відсутній взаємозв'язок між рівнем експресії Ki-67 і віком пацієнтів, клінічною стадією захворювання і ступенем диференціювання неоплазії. У 80,3% випадків САкМТ є p53-позитивною пухлиною. P53-позитивний статус пухлин корелює з високим ступенем злоякісності, значним поширенням пухлинного процесу, наявністю метастазів, негативним гормональним рецепторним статусом, високим рівнем мітотичної активності, негативним bcl-2-статусом пухлини. Bcl-2-позитивний статус САкМТ корелює з позитивною експресією рецепторів до стероїдних гормонів, низьким ступенем анаплазії, ранніми стадіями неопластичного процесу, відсутністю метастазів, низьким рівнем проліферативної активності та негативним p53-статусом пухлини.

Ангіогенний потенціал злоякісних пухлин МТ зростає під час дедиференціювання неоплазій. Рівень експресії VEGF корелює з клінічною стадією захворювання, негативним статусом пухлин до стероїдних гормонів, її p53-позитивним статусом. Усі випадки метастазування в регіонарних лімфатичних вузлах супроводжуються надекспресією VEGF. Прогресування неопластичного процесу супроводжується порушенням закономірностей васкуляризації новоутвореної тканини. З'являються ділянки як із підвищеною мікросудинною щільністю, так і неваскуляризовані вогнища пухлини. Наявна судинна мережа являє собою переважно тонкостінні капіляри. Новоутворена судинна мережа є передумовою прогресування злоякісного процесу в МТ та його поширення за її межі.

Наявність запального пухлинного мікрооточення, яке властиве здебільшого низькодиференційованим неоплазіям МТ (66,7 %), та її якісний склад є важливими прогностичними ознаками САкМТ. Її варіабельність прямо відображена на експресії рецепторів до стероїдних гормонів у пухлинній тканині, рівня проліферативної активності неопластичних клітин і ступеня експресії мутантного варіанта білка p53. Крім того, коливання кількості Т- та В-лімфоцитів у тканині ПРМТ і значна інфільтрація її пухлинно-асоційованими макрофагами є індикаторами несприятливого прогнозу пухлин унаслідок впливу на їх лімфогенне поширення.

Основні зусилля під час лікування ПРМТ спрямовані на досягнення максимальної циторедукції карцином, попередження їх рецидиву та метастазування. Навіть з урахуванням комплексного видалення матки з придатками та колекторними лімфатичними вузлами не завжди досягається повна ерадикації злоякісного процесу з організму жінок, що актуалізує додавання ад'ювантної хіміотерапії за ПРМТ [136].

Розвиток протипухлинної терапії ПРМТ відбувається за декількома напрямками, кожний з яких є невід'ємною складовою лікування хворих на цю зловісну недугу. Велику увагу приділяють персоналізації призначеної терапії. Необхідність індивідуалізації пов'язана з потребою в удосконаленні методів лікування хворих, що повинні привести до збільшення термінів п'ятирічної і безрецидивної виживаності. Індивідуальний підхід особливо виправданий під час лікування пацієток, які мають сумнівний прогноз під час оцінювання за стандартними критеріями. Так, хворим із місцевим поширенням карцином за неможливості уникнути наявності метастазів призначають токсичну та агресивну терапію, пов'язану з великою кількістю побічних ефектів. Також спостерігається складна ситуація у хворих

із поширеними формами пухлин МТ. Для цієї категорії пацієнтів залишається невирішеним питання про необхідність та об'єм призначення ад'ювантної хіміотерапії. Урахування морфологічних і молекулярних (імуногістохімічних) особливостей неопластичної тканини могло б значно полегшити вирішення нагальної проблеми.

Аналізуючи літературні джерела, виявлено поодинокі повідомлення про використання гормональної терапії (мєдроксипрогестерону ацетату та мєгєстролу ацетату) у комбїнації з цитостатиками під час лікування ПРМТ [137, 138]. Але призначення такого лікування не ґрунтувалося на чутливості пухлинних клітин до стероїдних гормонів, хоча й показало певну ефективність.

Наявність відомостей про цілеспрямованість (таргетність) призначення лікування в разі злоякісних новоутворень як інших органів статевої системи жінок (молочної залози), так і взагалі злоякісних пухлин [139–141], спонукає до розроблення та запровадження у практику нового алгоритму лікування ПРМТ. Він повинен ґрунтуватися на сучасному підході до встановлення діагнозу (вирізаннє післяопераційного матеріалу SEE-FIM протоколом, імуногістохімічне визначення прогностично-важливих рецепторів).

Ми пропонуємо використання антигормональної терапії в разі позитивного стероїдного профілю неопластичних клітин із додаванням ад'ювантної хіміотерапії за умови великих розмірів пухлини, низького ступеня її диференціювання, високого III карцином, надекспресії p53 або наявності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. За позитивної експресії VEGF додатково рекомендовано призначати анти-VEGF-спрямовану терапію (рис. 42).

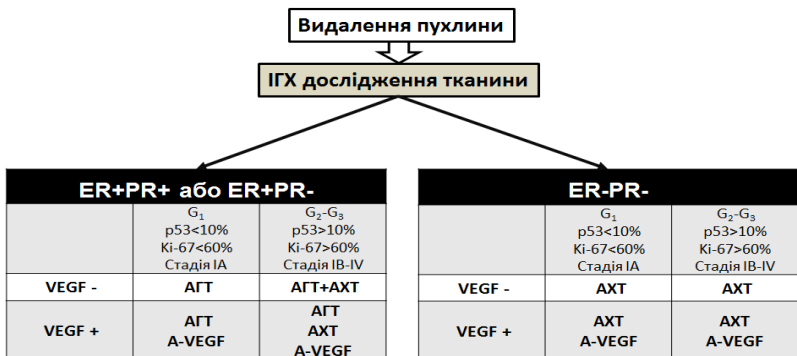


Рисунок 42 – Перспективна схема лікування САкМТ з урахуванням рецепторного профілю пухлини. ER+ та ER– – позитивна та негативна експресія неопластичними клітинами рецепторів до естрогену, ER+ та ER– – до прогестерону, VEGF+ та VEGF– – до судинного фактора росту, G₁₋₃ – ступінь диференціювання карцином, АГТ – антигормональна терапія, АХТ – ад’ювантна хіміотерапія, А-VEGF – анти-VEGF-спрямована терапія

Дані, які ми одержали, в перспективі дозволять переглянути стандарти лікування неоплазій МТ. Усі використані маркери можуть бути застосовані з високим ступенем ймовірності як прогностичні (показники ризику метастазування) за ПРМТ.

Лише навчившись керувати розростанням ракових клітин так само ефективно, як це роблять злоякісні пухлини, ми зможемо наблизитися до подолання цієї дуже агресивної недуги. Сподіваємося, що наша робота сприятиме в перспективі перегляду стандартів діагностики та лікування пухлин цієї локалізації й допоможе хворим із ПРМТ.

Список літератури

1. Рак в Україні 2015–2016 : бюлетень Нац. канцерреєстру України. Київ : Нац. інститут раку, 2017.
2. Jemal A., Bray F., Center M. M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 March–Apr;61(2):69–90.
3. Singhal P., Odunsi K., Rodabaugh K., Driscoll D., Lele S. Primary fallopian tube carcinoma: a retrospective clinicopathologic study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(1):16–8.
4. Romaniuk A., Gyryavenko N., Lyndin M., Romaniuk S., Starkiv M., Slobodyan G. A rare case of tuberculous salpingitis. *Interventional Medicine & Applied Science.* 2016. Vol. 8, № 3. P. 131–134.
5. Kalampokas E., Sofoudis C., Boutas I., Kalampokas T., Tourountous I. Primary fallopian tube carcinoma: a case report and mini-review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(5):595–6.
6. Сумцов Д. Г., Сумцов Г. А., Гирявенко Н. И. Проблемы хирургического этапа лечения больных первичным раком маточных труб. *J Clin Exp Med Res.* 2015. Vol. 3, № 3. P. 486–490.
7. Wilcox R., Gwin K., Montag A. The incidence of fallopian tube primaries reaches 15 % of all adnexal tumours when standardized grossing protocols are followed. *Lab Invest.* 2009;89(Suppl 1):241A c.
8. Kessler M., Fotopoulou C., Meyer T. The molecular fingerprint of high grade serous ovarian cancer reflects its fallopian tube origin. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 25;14(4):6571–96.
9. Jarboe E., Folkins A., Nucci M. R., Kindelberger D., Drapkin R., Miron A., Lee Y., Crum C. P. Serous carcinogenesis

in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan;27(1):1–9.

10. Kurman R. J., Carcangiu M. L., Herrington C. S., Young R. H. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. Fourth edition. IARC Press : Lyon, 2014.

11. Cass I., Holschneider C., Datta N., Barbuto D., Walts A. E., Karlan B. Y. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1327–34.

12. Snyder F. F. Changes in human oviduct during the menstrual cycle and pregnancy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1924;35(141).

13. Lyons R. A., Djahanbakhch O., Mahmood T. et al. Fallopian tube ciliary beat frequency in relation to the stage of menstrual cycle and anatomical site. *Hum Reprod.* 2002;17: 584–588.

14. Leese H. J., Tay J. I., Reischl J. et al. Formation of fallopian tubal fluid: Role of a neglected epithelium. *Reproduction.* 2001;121:339–346.

15. Correr S., Makabe S., Heyn R. et al. Microplicae-like structures of the fallopian tube in postmenopausal women as shown by electron microscopy. *Histol Histopathol.* 2006; 21:219–226.

16. Kurman R. J., Shih Ie. M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:433–443

17. Wang Y., Li L., Wang Y., Tang S. N., Zheng W. Fallopian tube secretory cell expansion: a sensitive biomarker for ovarian serous carcinogenesis. *Am J Transl Res.* 2016 Jan 15;8(1):230–8.

18. Zardawi I. M. Primary fallopian tube carcinoma arising in the setting of chronic pelvic inflammatory disease. *Case Rep Med.* 2014;2014:645045. DOI: 10.1155/2014/645045.

19. Rasmussen C. B., Faber M. T., Jensen A., Høgdall E., Høgdall C., Blaakær J., Kjaer S. K. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors. *Cancer Causes Control*. 2013 Jul;24(7):1459–64.

20. Ingec M., Erdogan F., Kumtepe Y., Isaoglu U., Gundogdu C., Kadanali S. Management of bilateral fallopian tube carcinoma coexistent with tuberculous salpingitis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Feb;31(1):65–7.

21. Красиленко Д. М., Воробйова Л. І., Доценко Ю. С. Особливості клінічного перебігу первинного раку фаллопієвих труб: збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ, 2001. 346 с.

22. Clayton N. L., Jaaback K. S., Hirschowitz L. Primary fallopian tube carcinoma – the experience of a UK cancer centre and a review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2005 Oct;25(7):694–702.

23. Vicus D., Finch A., Rosen B., Fan I., Bradley L., Cass I., Sun P., Karlan B., McLaughlin J., Narod S. A.; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Risk factors for carcinoma of the fallopian tube in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2010 Aug 1;118(2):155–9.

24. Wang Z., Dong J., Eyzaguirre E. J., Tang W. W., Eltorky M. A., Qiu S. Detection of human papilloma virus subtypes 16 and P16(ink4a) in invasive squamous cell carcinoma of the fallopian tube and concomitant squamous cell carcinoma in situ of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Apr;35(2):385–9.

25. Hafner L. M. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. *Contraception*. 2015 Aug;92(2):108–15.

26. Zweemer R. P., vanDiest P. J., Verheijen R. H., Ryan A., Gille J. J., Sijmons R. H., Jacobs I. J., Menko F. H., Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the

fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol*. 2000 Jan;76(1):45–50.

27. Brose M. S., Rebbeck T. R., Calzone K. A., Stopfer J. E., Nathanson K. L. and Weber B. L. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94:1365–1372.

28. Папуниди М. Д., Ульрих Е. А. Рак маточной трубы. особенности диагностики и лечения (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2010;4(40):67–70.

29. Baekelandt M., Jorunn Nesbakken A., Kristnsen G. B., Tropé C. G., Abeler V. M. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89:2076–84.

30. Piura B., Rabinovich A. Primary carcinoma of the fallopian tube: study of 11 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Aug;91(2):169–75.

31. Hu C., Taymor M., Hertig A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*. 1950; 59: 58–67.

32. Sedlis A. Carcinoma of the fallopian tube. *Surg Clin North Am*. 1978;58:121–9.

33. Hosokawa C., Tsubakimoto M., Inoue Y., Nakamura T. Bilateral primary fallopian tube carcinoma: findings on sequential MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Apr;186(4):1046–50.

34. Scully R. E., Henson D. E., Nielsen M. L., Ruby S. G. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Jan;123(1):33–8.

35. Heintz A. P., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M. A., Benedet J. L., Creasman W. T., Ngan H. Y., Pecorelli S., Beller U. Carcinoma of the fallopian tube. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in

Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S145–60.

36. Obermair A., Taylor K. H., Janda M., Nicklin J. L., Crandon A. J., Perrin L. Primary fallopian tube carcinoma: the Queensland experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2001 Jan-Feb;11(1):69–72.

37. Klein M., Rosen A. C., Lahousen M., Graf A. H., Rainer A. Lymphadenectomy in primary carcinoma of the Fallopian tube. *Cancer Lett.* 1999 Dec 1;147(1–2):63–6.

38. Ajithkumar T. V., Minimole A. L., John M. M., Ashokkumar O. S. Primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(4):247–252.

39. Mladenović-Segedi L. Primary fallopian tube carcinoma. *Med Pregl.* 2009 Jan-Feb;62(1-2):31–6.

40. Takeshima N., Hirai Y., Yamauchi K., Hasumi K. Clinical usefulness of endometrial aspiration cytology and CA-125 in the detection of fallopian tube carcinoma. *Acta Cytol.* 1997 Sep-Oct;41(5):1445–50.

41. Сумцов Г. А. Сумцов Д. Г. Первичный рак маточных труб. Сумы : Сумский государственный университет, 2015.

42. Ural U. M., Balik G., Tekin Y. B., Sehitoglu I., Bedir R., Sahin F. K. Primary fallopian tube carcinoma diagnosed preoperatively by cervical smear. *Ann Saudi Med.* 2014 Sep-Oct;34(5):444–6.

43. Rai S., Maheshwari A. Management of fallopian tube cancer. *Rev Recent Clin Trials.* 2015;10(4):276–81.

44. Wagner U., Marth C., Largillier R., Kaern J., Brown C., Heywood M., Bonaventura T., Vergote I., Piccirilli M. C., Fossati R., Gebski V., Lauraine E. P. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012 Aug 7;107(4):588–91.

45. NCCN. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM and FIGO Staging System for Fallopian Tube Cancer. 7th ed.;2010.

46. Alvarado-Cabrero I., Stolnicu S., Kiyokawa T., Yamada K., Nikaido T., Santiago-Payán H. Carcinoma of the fallopian tube: Results of a multi-institutional retrospective analysis of 127 patients with evaluation of staging and prognostic factors. *Ann Diagn Pathol.* 2013 Apr;17(2):159–64.

47. Kosary C., Trimble E. L. Treatment and survival for women with Fallopian tube carcinoma: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2002 Aug;86(2):190–1.

48. Wethington S. L., Herzog T. J., Seshan V. E., Bansal N., Schiff P. B., Burke W. M., Cohen C. J., Wright J. D. Improved survival for fallopian tube cancer: a comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer. *Cancer.* 2008 Dec 15;113(12):3298–306.

49. Alvarado-Cabrero I., Young R. H., Vamvakas E. C., Scully R. E. Carcinoma of the fallopian tube: a clinico-pathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 1999;72:367–79.

50. Hefler L. A., Rosen A. C., Graf A. H., Lahousen M., Klein M., Leodolter S., Reinthaller A., Kainz C., Tempfer C. B. The clinical value of serum concentrations of cancer antigen 125 in patients with primary fallopian tube carcinoma: a multicenter study. *Cancer.* 2000 Oct 1;89(7):1555–60.

51. Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K., Trimble E. L., Montz F. J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 March 1;20(5):1248–59.

52. Albalat R., Jiménez J., Márquez F., Lizarralde C. Carcinoma de las trompas de Falopio. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2012;39:86–8.

53. Sharon X. Liang, Tamar C. Brandler, Diana Contreras, Rajasree Roy, Liang Cheng, Oluwole Fadare. A rare case of invasive mucinous adenocarcinoma of fallopian tube fimbria with metastasis to ipsilateral ovary, uterine serosa, myometrium and pelvis: Case report and review of literature. *Human Pathology: Case Reports*. 2015;2(2):27–35.

54. Voet R. L., Lifshitz S. Primary clear cell adenocarcinoma of the fallopian tube: light microscopic and ultrastructural findings. *Int J Gynecol Pathol*. 1982;1(3):292–8.

55. Viganò P., Somigliana E., Chiodo I., Abbiati A., Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update*. 2006;12:77–89.

56. Keepanasseril A., Bagga R., Saha S. C., Dey P., Gainder S., Dhaliwal L. K. Primary fallopian tube transitional cell carcinoma. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Apr;35(3):324–5.

57. Kuriakose S., Rajan A., Dehannathparambil Kottaratil V., Ahmad S. Z., Sreehari S. Simultaneous squamous cell carcinoma of cervix and fallopian tube; a case report. *Indian J Surg Oncol*. 2011 Sep;2(3):176–7.

58. Ji J., Zuo P., Li L., Wang Y. Primary malignant mixed Müllerian tumor of the fallopian tube after subtotal hysterectomy: a case report and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 May;291(5):1187–90.

59. Jacobs V. R., Zemzoum I., Kremer M., Gottschalk N., Baumgärtner A. K., Krol J., Kiechle M. Primary metastatic leiomyosarcoma of the fallopian tube: a rare case report. *Onkologie*. 2010;33(1–2):49–52.

60. Crochet P., Luneau F., Rojat-Habib M. C., Agostini A. Primary neuroendocrine carcinoma of the fallopian tube: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2012 Dec 14;4:38–40.

61. Romaniuk A., Lyndin M. Immune microenvironment as a factor of breast cancer progression. *Diagnostic Pathology*. 2015;10(79).

62. Stewart C. J., Leung Y. C., Whitehouse A. Fallopian tube metastases of non-gynaecological origin: a series of 20 cases emphasizing patterns of involvement including intra-epithelial spread. *Histopathology*. 2012 May;60(6B):E106–14.

63. Rabban J. T., Vohra P., Zaloudek C. J. Nongynecologic metastases to fallopian tube mucosa: a potential mimic of tubal high-grade serous carcinoma and benign tubal mucinous metaplasia or nonmucinous hyperplasia. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jan;39(1):35–51.

64. Farooq S., Tasleem R., Nazir N., Reshi R., Hassan Z. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary epithelial tumours and their histopathological correlation. *Int J Cur Res Rev*. 2013;5(21):70–77.

65. Романюк А. М., Линдін М. С., Москаленко Р. А., Золотарьова А. В. Дослідження рецепторів естрогену, прогестерону та her-2/neu в тканині раку молочної залози в умовах впливу солей важких металів. *J Clin Exp Med Res*. 2014;2(2):168–175.

66. Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Panasovska K. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer. *Folia medica cracoviensia*. 2015;2:41–48.

67. Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Romaniuk S., Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2017;12:32.

68. Жорданин К. И. Серозный рак яичников или серозный рак маточной трубы? *Онкогинекология*. 2012;3:4–9.

69. Rosen A. C., Reiner A., Klein M., Lahousen M., Graf A. H., Vavra N., Auerbach L., Vorbeck F., Rosen H. R. Prognostic factors in primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994 Jun;53(3):307–13.

70. Романюк А. Н., Сумцов Г. А., Сумцов Д. Г., Гирявенко Н. И. Клинико-морфологические особенности диагностики первичного рака маточных труб. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2009. Т. 2, № 2. С. 121–127.

71. Романюк А. М., Гирявенко Н. І., Линдін М. С., Сумцов Д. Г., Золотарьова А. В. Морфологічні особливості первинного раку маткових труб. *J Clin Exp Med Res*. 2015, Vol. 3, № 4. P. 529–534.

72. Romaniuk A., Gyryavenko N., Lyndin M., Piddubnyi A., Sikora V., Korobchanska A. Primary cancer of the fallopian tubes: histological and immunohistochemical features. *Folia Med Cracoviensia*. 2016. Vol. 56, № 4. P. 71–80.

73. Allred D. C., Harvey J. M., Berardo M., Clark G. M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998 Feb;11(2):155–68.

74. Lanari C., Wargon V., Rojas P., Molinolo A. A. Antiprogesterins in breast cancer treatment: are we ready? *Endocr Relat Cancer*. 2012 May 3;19(3):R35–50.

75. Thomas C., Gustafsson J. Å. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011 Jul 22;11(8):597–608.

76. Луд А. Н., Вахабова Ю. В., Семенов Н. Н., Ганьшина И. П., Степанова Е. В. Значение HER-2/NEU при раке желудка. *Современная онкология*. 2010;02:54–60.

77. Rakha E. A., Starczynski J., Lee A. H., Ellis I. O. The updated ASCO/CAP guideline recommendations for HER2 testing in the management of invasive breast cancer: a critical review of their implications for routine practice. *Histopathology*. 2014 Apr;64(5):609–15.

78. Isabel Alvarado-Cabrero, Takako Kiyokawa, Patricia Piña, Raquel Valencia-Cedillo, Héctor Santiago-Payán, Simona

Stolnicu. HER2/neu, p53, MIB1 and PAX8 immunoexpression in primary serous fallopian tube carcinomas. *Rev Esp Patol* 2016;49:219–25.

79. Chung T. K., Cheung T. H., To K. F., Wong Y. F. Overexpression of p53 and HER-2/neu and c-myc in primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49:47–51.

80. Nowee M. E., Dorsman J. C., Piek J. M., Kosma V. M., Hämäläinen K., Verheijen R. H., van Diest P. J. HER-2/neu and p27Kip1 in progression of Fallopian tube carcinoma: an immunohistochemical and array comparative genomic hybridization study. *Histopathology.* 2007 Nov;51(5):666–73.

81. Weigel M. T. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction / M. T. Weigel, M. Dowsett. *Endocr Relat Cancer.* 2010. Vol. 17. P. 245–262.

82. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group / [M. Dowsett, T. O. Nielsen, R. Aghern et al.]. *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103. P. 1656–1664.

83. Петров С. В., Райхалин Н. Т. Общие принципы иммуногистохимической диагностики и классификации опухолей. Казань, 2000. С. 39–57.

84. Romaniuk A., Lyndin M., Moskalenko R., Kuzenko Ye., Gladchenko O., Lyndina Yu. Pathogenetic mechanisms of heavy metals effect on proapoptotic and proliferative potential of breast cancer. *Interventional Medicine & Applied Science.* 2015. Vol. 7 (2). P. 63–67.

85. Білик О. О., Панде Н. Т., Поліщук Л. З., Бучинська Л. Г. Особливості експресії Ki-67 у клітинах придатків матки жінок з високим ризиком розвитку раку яєчника при інфікуванні високоонкогенними типами вірусу папіломи людини. *Онкологія.* 2014;16(2):91–96.

86. Романюк А. М., Гирявенко Н. І., Линдін М. С., Сікора В. В., Золотарьова А. В. Особливості експресії маркера проліферації Ki-67 у тканині первинного раку маткових труб. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 1, Т. 1 (126). С. 324–327.

87. Structural studies of p53 inactivation by DNA-contact mutations and its rescue by suppressor mutations via alternative protein – DNA interactions [A. Eldar, H. Rozenberg, Y. Diskin-Posner et al.]. *Nucl Acids Res*. 2013. Vol. 41. P. 1–12.

88. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG Trials VIII and IX [A. S. Coates, K. A. Millar E, S. A. OrToole et al.]. *Breast Cancer Res*. 2012. Vol. 14. P. 143–154.

89. Accumulation of p53 Determined by Immunohistochemistry as a Prognostic Marker in Node Negative Breast Cancer; Analysis According to St Gallen Consensus and Intrinsic Subtypes. [S-Y. Jung, J. Jeong, S. H. Shin et al.]. *J Surg Oncol*. 2011. Vol. 103. P. 207–211.

90. Лоскутова К. С., Кириллина М. П., Лушникова Е. Л., Непомнящих Л. М. Иммуногистохимическое исследование маркера апоптоза p53 как прогностического фактора при раке молочной железы. *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2014;7;94–97.

91. Плосконос М., Николаев А. А. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, у больных раком предстательной железы. *Пробл. репродукции*. 2013;6:14–17.

92. Zheng W., Sung C. J., Cao P., Zhang Z. F., Cai R., Godwin T. A., Kramer E. E., Lauchlan S. C. Early occurrence and prognostic significance of p53 alteration in primary carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol*. 1997 Jan;64(1):38–48.

93. Rosen A. C., Ausch C., Hafner E., Klein M., Lahousen M., Graf A. H., Reiner A. A. 15-year overview of management and prognosis in primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Eur J Cancer*. 1998 Oct;34(11):1725–9.

94. Chung T. K., Cheung T. H., To K. F., Wong Y. F. Overexpression of p53 and HER-2/neu and c-myc in primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:47–51.

95. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. [S. J. Dawson, N. Makretsov, F. M. Blows et al.]. *Br. J. Cancer*. 2010. Vol. 103. P. 668–675.

96. Targeting BCL-2 with the BH3 Mimetic ABT-199 in estrogen receptor-positive breast cancer [F. Vaillant, D. Merino, L. Lee1 et al.]. *Cancer Cell*. 2013. № 1. P. 120–129.

97. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets [A. J. Souers, J. D. Levenson, E. R. Boghaert et al.]. *Nat. Med*. 2013. Vol. 19. P. 202–208.

98. Wang F., Sun G. P., Zou Y. F., Wu Q., Wu H. Y., Wu J. F., Zhou J. D., Chen K., Zhang X. S. Expression of COX-2 and Bcl-2 in primary fallopian tube carcinoma: correlations with clinicopathologic features. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49(3):389–97.

99. Diebold J., Baretton G., Felchner M., Meier W., Dopfer K., Schmidt M., Löhrs U. bcl-2 expression, p53 accumulation, and apoptosis in ovarian carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 1996 March;105(3):341–9.

100. Zusman I., Gurevich P., Gurevich E., Ben-Hur H. The immune system, apoptosis and apoptosis-related proteins in human ovarian tumors (a review). *Int J Oncol*. 2001 May;18(5):965–72.

101. Sagarra R. A., Andrade L. A., Martinez E. Z., Pinto G. A., Syrjänen K. J., Derchain S. F. P53 and Bcl-2 as

prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Nov–Dec;12(6):720–7.

102. Dawson S. J., Makretsov N., Blows F. M., Driver K. E., Provenzano E., Le Quesne J., Baglietto L., Severi G., Giles G. G., McLean C. A., Callagy G., Green A. R., Ellis I., Gelmon K., Turashvili G., Leung S., Aparicio S., Huntsman D., Caldas C., Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24;103(5):668–75.

103. Lee K. H., Im S. A., Oh D. Y., Lee S. H., Chie E. K., Han W., Kim D. W., Kim T. Y., Park I. A., Noh D. Y., Heo D. S., Ha S. W., Bang Y. J. Prognostic significance of bcl-2 expression in stage III breast cancer patients who had received doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel as adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2007 Apr 12;7:63.

104. Dawson S-J., Makretsov N., Blows F. M., Driver K. E., Provenzano E., Le J. Quesne, Baglietto L., Severi G., Giles G. G., McLean C. A., Callagy G., Green A. R., Ellis I., Gelmon K., Turashvili G., Leung S., Aparicio S., Huntsman D., Caldas C., Pharoah P. BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24;103(5):668–675.

105. Wang K., Peng H. L., Li L. K. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with prostate cancer: a systematic review with meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(11):5665–9.

106. Wang Y., Yao X., Ge J., Hu F., Zhao Y. Can vascular endothelial growth factor and microvessel density be used as prognostic biomarkers for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:102736.

107. Dvorak H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy / H. F. Dvorak. *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20. P. 4368–80.

108. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69(Suppl 3):4–10. DOI: 10.1159/000088478.

109. Lichtenberger B. M., Tan P. K., Niederleithner H., Ferrara N., Petzelbauer P., Sibilio M. Autocrine VEGF signaling synergizes with EGFR in tumor cells to promote epithelial cancer development. *Cell*. 2010 22;140(2):268–79.

110. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? [X. Li, C. Lee, Z. Tang et al.] *Cell Adh Migr*. 2009. № 3. P. 322–327.

111. Antibody to vascular endothelial growth factor slows growth of an androgen-independent xenograft model of prostate cancer. [W. D. Fox, B. Higgins, K. M. Maiese et al.]. *Clin Cancer Res*. 2002. № 8. P. 3226–3231.

112. Hata K., Watanabe Y., Nakai H., et al. Expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene in epithelial ovarian cancer: an approach to anti-VEGF therapy. *Anticancer Res* 2011;31(2):31–7.

113. Cheng X., Moroney J. W., Levenback C. F., Fu S., Jaishuen A., Kavanagh J. J. What is the benefit of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with recurrent ovarian, fallopian tube or primary peritoneal malignancies? *J Chemother*. 2009 Nov;21(5):566–72.

114. Гирявенко Н. І., Линдін М. С., Сікора В. В., Гирявенко Д. Р., Романюк А. М. Прогностичне значення експресії VEGF у тканині серозної аденокарциноми маткових труб. *Art of medicine*. 2018;3(7):30–34.

115. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). P. Lertkiatmongkol, D. Liao, H. Mei et al. *Curr Opin Hematol*. 2016. Vol. 23, № 3. P. 253–259.

116. Ohto H., Maeda H., Shibata Y., Chen R-F., Qzaki Y., Higashihara M., Takeuchi A., Tohyama H. A novel leukocyte differentiation antigen: Two monoclonal antibodies TM2 and TM3 define a 120-kd molecule present on neutrophils, monocytes, platelets, and activated lymphoblasts. *Blood*. 1985;66:873–881.

117. Lertkiatmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y., Newman P. J. Endothelial functions of PECAM-1 (CD31). *Curr Opin Hematol*. 2016 May;23(3):253–259.

118. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. I. Espinosa, J. M. Carnicer, L. Catusus, et al. *Am J Surg Pathol*. 2010. Vol. 34, № 11. P. 1708–14.

119. Линдін М. С., Кравцова О. І., Карпенко Л. І., Панченко В. Д., Романюк А. М. Дослідження епідеміологічних та морфологічних особливостей злоякісних пухлин тіла матки. *Art of medicine*. 2018;3(7):66–71.

120. Molecular mechanisms of tumor vascularization. P. Auguste, S. Lemiere, F. Larrieu-Lahargue, A. Bikfalvi. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005. Vol. 54, № 1. P. 53–61.

121. Intratumoral cytokines and tumor cell biology determine spontaneous breast cancer-specific immune responses and their correlation to prognosis [C. Domschke, F. Schuetz, Y. Ge et al.]. *Cancer Res*. 2009. № 21. P. 8420–8.

122. The relationship between components of tumour inflammatory cell infiltrate and clinicopathological factors and survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer [Z. M. Mohammed, J. J. Going, J. Edwards et al.]. *Br J Cancer*. 2012. № 5. P. 864–73.

123. Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011 March 25;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486.

124. Боголюбова А. В., Белоусов П. В. Воспалительная иммунная инфильтрация опухолей человека: роль в патогенезе, прогностическое и диагностическое значение. *Биохимия*. 2016;81(11):1505-19.

125. Toomey D., Harmeý J., Condron C., Kay E., Bouchier-Hayes D. Phenotyping of immune cell infiltrates in breast and colorectal tumours. *Immunol Invest*. 1999 Jan;28(1):29–41.

126. Муин Т., Гичка С., Гуски Г. Иммуногистохимическая диагностика опухолей. Киев : Интермед, 2013. 223 с.

127. Ma J., Liu L., Che G., Yu N., Dai F., You Z. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time. *BMC Cancer*. 2010 March 25;10:112. DOI: 10.1186/1471-2407-10-112.

128. Hagemann T., Wilson J., Burke F., Kulbe H., Li N. F., Plüddemann A., Charles K., Gordon S., Balkwill F. R. Ovarian cancer cells polarize macrophages toward a tumor-associated phenotype. *J Immunol*. 2006 Apr 15;176(8):5023–32.

129. Mantovani A., Allavena P. The interaction of anticancer therapies with tumor-associated macrophages. *The Journal of Experimental Medicine*. 2015. T. 212. С. 435–445.

130. Condeelis J., Pollard J. W. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell*. 2006 Jan 27;124(2):263–6.

131. The origins, function, and regulation of T follicular helper cells [C. S. Ma, E. K. Deenick, M. Batten et al.]. *J. Exp. Med*. 2012. № 7. P. 1241–1253.

132. Sas L., Lardon F., Vermeulen P. B., Hauspy J. The interaction between ER and NF-κB in resistance to endocrine therapy. *Breast Cancer Research*. 2012. Vol. 14. P. 212–20.

133. Belguise K. PKCθ promotes c-Rel-driven mammary tumorigenesis in mice and humans by repressing estrogen

receptor α synthesis. K. Belguise, G. E. Sonenshein. *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117. P. 4009–4021.

134. Reijm E. A. Decreased expression of EZH2 is associated with upregulation of ER and favorable outcome to tamoxifen in advanced breast cancer. E. A. Reijm, M. P. Jansen, K. Ruigrok-Ritstier. *Breast Cancer Res Treat.* 2011. Vol. 125. P. 387–394.

135. RelB NF- κ B represses estrogen receptor alpha expression via induction of the zinc finger protein Blimp1. X. Wang, K. Belguise, C. F. O'Neill, N. Sánchez-Morgan. *Mol Cell Biol.* 2009. Vol. 29. P. 3832–3834.

136. Aghajanian C., Blank S. V., Goff B. A., Judson P. L., Teneriello M. G., Husain A., Sovak M. A., Yi J., Nycum L. R. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 10;30(17):2039–45.

137. Rose P. G., Piver M. S., Tsukada Y. Fallopian tube cancer. The Roswell Park experience. *Cancer.* 1990 Dec 15;66(12):2661–7.

138. Rosen A. C., Reiner A., Klein M., Lahousen M., Graf A. H., Vavra N., Auerbach L., Vorbeck F., Rosen H. R. Prognostic factors in primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994 Jun;53(3):307–13.

139. Nair B. C., Vallabhaneni S., Tekmal R. R., Vadlamudi R. K. Roscovitine confers tumor suppressive effect on therapy-resistant breast tumor cell. *Breast Cancer Research.* 2011. Vol. 13. P. 80–89.

140. Meadows K. L., Hurwitz H. I. Anti-VEGF therapies in the clinic. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Oct; 2(10): a006577.

141. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F. P., Poortmans P., Thompson A., Zackrisson S., Cardoso F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Annals of Oncology*. 2013.

Наукове видання

Романюк Анатолій Миколайович,
Гирявенко Наталія Іванівна,
Линдін Микола Сергійович,
Сікора Владислав Володимирович

ПЕРВИННИЙ РАК МАТКОВИХ ТРУБ

Монографія

*За загальною редакцією
доктора медичних наук, професора А. М. Романюка*

Художнє оформлення обкладинки Н. І. Гирявенко
Редактор І. О. Кругляк
Комп'ютерне верстання М. С. Линдіна

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 6,51. Обл.-вид. арк. 6,25. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої діяльності ДК № 3062 від 17.12.2007.