

Т. Ю. Принькова, А. Д. Таганович

# РОЛЬ ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ДООПЕРАЦИОННОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Рак тела матки относится к распространенным злокачественным опухолям женской половой системы. В настоящее время прогноз данного заболевания осуществляется на основе клинико-морфологических критериев, выявляемых после удаления опухоли. В статье проводится обзор наиболее значимых биомаркеров сыворотки крови при раке тела матки, включающих раковые антигены, факторы роста и их рецепторы, адгезивные молекулы, индикаторы опухолевой токсичности, которые могут оказаться перспективными в качестве критериев оценки распространенности опухоли на дооперационном этапе.*

**Ключевые слова:** рак тела матки, опухолевые маркеры, сыворотка крови, прогноз.

**T.Y. Prinkova, A.D. Tahanovich**

## **TUMOR ANTIGENS AND INDICATORS OF TUMOR TOXICITY IN PREOPERATIVE ENDOMETRIAL CANCER PROGNOSIS**

*Endometrial cancer is the most common gynecologic malignancy of the female reproductive system. Currently, prognosis for this disease is based on clinical and morphological criteria revealed after the removal of the tumor. The article discusses the most important biomarkers in serum of patients with endometrial cancer including cancer antigens, growth factors and their receptors, adhesion molecules, indicators of tumor toxicity which may be promising as criteria for the preoperative assessing the tumor progression.*

**Key words:** endometrial cancer, tumor markers, serum, prognosis.

Рак тела матки (РТМ) приобрел к концу прошлого столетия статус ведущей онкогинекологической патологии не только в экономически развитых странах, но и в странах третье-

го мира. За последние десятилетия отмечается постепенный и неуклонный рост заболеваемости РТМ, а также смертности от данной патологии, несмотря на значительный про-

гресс, достигнутый в диагностике и лечении этого вида рака. [2, 11].

Ведущими факторами, определяющими прогноз опухоли и выбор тактики лечения, являются распространенность опухоли и степень ее дифференцировки к моменту диагностики. Для определения риска неблагоприятного течения и клинического исхода РТМ в настоящее время используется система клинико-морфологических критериев, выявляемых после удаления опухоли. Эндоскопические методики и цитологическое исследование не всегда позволяют выявить опухоль на ранней стадии, гистологический же анализ материала, полученного при диагностическом выскабливании, позволяя выявить наличие опухоли, не отражает реальную глубину и степень местного распространения процесса. В связи с этим, актуальным является поиск информативных и значимых показателей биологической активности опухоли, определяемых малоинвазивными лабораторными методами на до- и послеоперационном уровне, комбинация которых позволила бы дополнительно судить о распространенности и степени дифференцировки опухоли.

В настоящее время не существует значимых опухолевых маркеров для скрининга и оценки прогрессирования РТМ, которые обладали бы высокой специфичностью и чувствительностью, хотя в мире постоянно ведется их поиск. Изучаются раковые антигены, факторы роста, молекулы клеточной адгезии, цитокины, хемокины, гормоны и другие белки [34, 23, 20, 14].

Опухолевыми маркерами называют вещества, преимущественно белковой природы, концентрация которых повышается либо в самой опухолевой ткани, либо в жидкостях организма, пораженного опухолью. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также в нормальных клетках). Возрастание в крови уровней опухолевых маркеров часто указывает на развитие опухолевого процесса, дает дополнительную информацию о степени его распространенности (стадии болезни), а также об адекватности и эффективности выбранного способа лечения.

Наиболее изученным опухолеассоциированным антигеном при раке женских половых органов является СА-125 – гликопротеин, который вырабатывается преимущественно клетками серозных злокачественных опухолей яичников, но может экспрессироваться на поверхности и других типов опухолевых клеток. Его концентрация в крови обычно пропорциональна размеру опухоли. Этот биомаркер широко используется в клинической практике для диагностики и мониторинга течения рака яичников. Хотя маркер СА-125 не является специфичным для РТМ, его повышенная концентрация наблюдается в 11-43% случаев этого заболевания [40, 41]. В тоже время, имеются немногочисленные работы относительно взаимосвязи сывороточного уровня СА-125 при раке тела матки со стадией болезни [16]. Показано, что уровень СА-125 ассоциирован с глубиной инвазии опухоли в миометрий и метастазами в лимфатические узлы [43, 25].

Поскольку СА-125 является гликопротеином, локализованным на клеточной поверхности, его повышенный уровень в крови может указывать на диссеминацию опухолевых клеток, что свидетельствует об агрессивном поведении опухоли, или другими словами, о ее высокой степени злокачественности [24]. В литературе есть указания на то, что сывороточная концентрация СА-125 коррелирует со степенью тяжести болезни, внematочным распространением опухоли, снижением выживаемости и неблагоприятным прогнозом в целом [16, 25, 37, 26].

Однако, несмотря на то, что СА-125 рекомендуют использовать в качестве главного и независимого прогностическо-

го показателя при РТМ, следует иметь в виду, что у значительного числа пациентов, после хирургического стадирования опухолевой процесс оказывается гораздо более распространенным, чем указывающий на это уровень СА-125 до операции. Кроме того, уровень СА-125 часто оказывается повышенным в крови пациентов с отсутствием злокачественных новообразований, но подвергшихся радиационному облучению брюшной области [29]. Использование маркера СА-125 в комбинации с другими биохимическими показателями существенно повышает его чувствительность [14, 43, 7].

В настоящее время большое внимание в онкогинекологии уделяется маркерам опухолевого ангиогенеза, поскольку рост опухоли невозможен без формирования новых кровеносных сосудов, обеспечивающих поступление кислорода и питательных веществ. В норме ангиогенез имеет большое значение в регуляции менструального цикла, особенно во вторую его фазу. Образование новых кровеносных сосудов необходимо для имплантации зародышевого пузырька, а также роста и развития плаценты [22].

Имеются доказательства того, что опухолевый ангиогенез играет существенную роль в развитии опухолей женских половых органов. Так, показано, что усиление плотности микрососудистой сети является индикатором для появления и роста злокачественных новообразований, независимым прогностическим фактором для солидных опухолей. Кроме того, применение антиангиогенных препаратов, направленных на угнетение опухолевого ангиогенеза, существенно подавляет рост опухоли [31]. Стимуляция ангиогенеза во время роста опухоли является результатом нарушения баланса между про- и антиангиогенными факторами, вследствие усиленной экспрессии активаторов ангиогенеза на фоне снижения антиангиогенных факторов [42].

Немаловажное значение в качестве опухолевого маркера при РТМ имеет VEGF – васкулоэндотелиальный фактор роста, сигнальный белок, который стимулирует развитие новых кровеносных сосудов, способствуя тем самым неоваскуляризации опухоли, и возможно, связанной с этим ранней ее диссеминации. Связывание VEGF с рецепторами на поверхности опухолевых клеток активирует внутриклеточную тирозинкиназу, что служит пусковым импульсом для каскада нисходящих сигналов, запускающих формирование капилляров и их продвижение вглубь опухоли. Поскольку VEGF и его рецепторы в высокой степени экспрессируются в опухолях тела матки, данный сигнальный путь может играть важную роль в развитии этого вида рака. Тем не менее, имеющиеся в литературе данные относительно связи этого фактора с распространенностью опухолевого процесса при РТМ, неоднозначны. По некоторым данным, экспрессия VEGF в злокачественных опухолях сочетается с усилением метаболической активности и укорочением выживаемости [27]. В других исследованиях, напротив, показано снижение уровня VEGF в сыворотке крови больных РТМ на более поздних стадиях болезни [28]. Следует также учесть, что данный фактор не является специфичным для одного типа опухолей, его повышенная концентрация наблюдается и при других злокачественных новообразованиях [13, 32].

Активно изучаются нарушения эндотелиальной функции у больных злокачественными новообразованиями. С помощью эндотелия осуществляется регуляция тонуса сосудов, процессов гемостаза, адгезии и агрегации тромбоцитов, синтеза медиаторов воспаления и ростовых факторов. Значительную роль в патогенезе рака играют адгезивные белки, факторы роста и их рецепторы.

Адгезия клеток к стенке сосуда регулируется путем экспрессии на эндотелиальных клетках различных адгезивных молекул. Одной из таких молекул является трансмембранный гликопротеин – ICAM-1, принадлежащий к суперсемей-

ству иммуноглобулинов. ICAM-1 в небольших количествах присутствует на поверхности многих типов клеток. Его экспрессия увеличивается при различных заболеваниях в ответ на действие цитокинов, таких как эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин-1.

Обнаружено, что у больных злокачественными новообразованиями увеличение титров sICAM-1 в сыворотке крови связано с опухолевым ростом, наличием отдаленных метастазов и плохим прогнозом в целом [18, 12]. Наиболее вероятным механизмом увеличения sICAM-1 в сыворотке крови является протеолитическое расщепление мембраносвязанного ICAM-1 на поверхности опухолевых клеток. ICAM-1 является костимулирующим фактором, который стабилизирует рецепторное взаимодействие между опухолевыми клетками и Т-лимфоцитами [39]. sICAM-1 может функционировать как иммуносупрессорный агент, блокируя интегрин LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов, подавляя тем самым их связывание с ICAM-1 на поверхности клеток опухоли [38]. Таким образом, вследствие потери иммунного контроля, высокие концентрации sICAM-1 в сыворотке крови могут ускорить метастатический процесс. Взаимосвязь уровня sICAM-1 с распространенностью и степенью злокачественности опухоли при РТМ не изучалась. Но, исходя из вышеизложенного, исследование sICAM-1 в качестве предиктора опухолевого роста является вполне обоснованным.

На любую опухоль организм реагирует как на чужеродную ткань, пытаясь ее элиминировать. Активация иммунной системы приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  является основным медиатором апоптоза, воспаления и иммунного ответа. Этот цитокин играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе, рака. TNF- $\alpha$  представляет собой тримерный белок, который может продуцироваться как самими опухолевыми клетками, так и макрофагами, окружающими опухоль или инфильтрирующимися в опухоль. Его биологическая роль при злокачественных опухолях хорошо изучена. Эффект TNF- $\alpha$  опосредуется двумя его рецепторами (TNFR-I или p55 и TNFR-II или p75). Уже давно обнаружено, что у пациентов, страдающих раком, наблюдается повышенный уровень этого цитокина [9]. Доказано, что TNF- $\alpha$  обладает цитотоксическим действием по отношению к опухолевым клеткам [15]. Однако, оставаясь в организме продолжительное время, он теряет свою противоопухолевую активность. Это может происходить вследствие полимеризации цитокина, утраты рецепторов опухолевыми клетками, усиления продукции анти-TNF-антител, обнаруженных у пациентов с хронической инфекцией или карциномами.

Как известно, высокая экспрессия TNF- $\alpha$  наблюдается на поверхности эндометрия [30], и он играет немаловажную роль в развитии опухоли, запуская каскад реакций, приводящих к экспрессии онкогенов NF- $\kappa$ B и c-jun, которые индуцируют апоптоз и пролиферацию. Тем не менее, определение самого TNF- $\alpha$  в крови, секретах и тканях не имеет существенной диагностической ценности, так как он быстро сорбируется на клетках и тканях. Участие TNF- $\alpha$  в онкопатологии легко можно определить благодаря тому, что связывание его со своими рецепторами, в основном с рецептором – p55 (p75 играет модулирующую роль, участвует в усилении сигнала), приводит к их диссоциации с клеточной поверхности и переходу в растворимую форму. Высокий уровень растворимого p55 в крови является чувствительным маркером как активно прогрессирующих, так и постоянно рецидивирующих и метастазирующих опухолей [10]. В некоторых исследованиях показано, что предоперационная концентрация p55 и p75 в сыворотке крови пациентов, страдающих РТМ, коррелирует с распространенностью и стадией

опухоли и может быть чувствительным индикатором опухолевой активности [21, 35].

Еще одним независимым прогностическим показателем, отражающим активацию онкогенов и генов-супрессоров, является определяемый в тканях белок – HER-2neu. Данный белок относится к семейству тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста, играющих важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе. Нарушение функции гена HER-2neu обнаружено при многих опухолях человека. Установлена взаимосвязь между повышенной экспрессией HER-2neu и снижением выживаемости онкологических больных. Кроме того, экспрессия HER-2neu ассоциируется с ранними рецидивами и может применяться для выявления степени агрессивности опухолевых клеток [3]. По данным литературы, избыточная экспрессия обнаруживается примерно у 23% больных раком тела матки [19]. Внеклеточный домен рецептора (p185) высвобождается с поверхности раковых клеток и циркулирует в крови, где возможно его определение иммунологическими методами. Число работ, посвященных изучению уровня p185 в крови онкологических больных пока невелико [4, 1]. По некоторым данным литературы, повышенный уровень этого рецептора в сыворотке крови при раке молочной железы напрямую зависит от его экспрессии в опухолевой ткани [17], в то время как, при раке яичников подобной корреляции не выявлено [33]. Работ, посвященных изучению рецептора p185 в крови больных РТМ, нами обнаружено не было. На сегодняшний день не существует единого мнения о прогностической ценности p185 и пока не сформирована клинико-лабораторная концепция использования фактора.

В настоящее время доказано системное воздействие злокачественной опухоли на организм-опухоленоситель. По механизмам развития опухолевая интоксикация является примером воздействия местного процесса на все жизненно важные системы и органы. Возникновению и развитию большинства опухолей сопутствует каскадное накопление нарушений, затрагивающих все виды обмена веществ. Выявление этих нарушений на разных этапах опухолевого роста имеет решающее значение, как для понимания механизмов прогрессирования, так и для оценки распространенности опухоли. В частности, развитие опухоли сопровождается окислительной модификацией биополимеров, что влечет за собой изменение их функции и физиологической активности. Это приводит к повреждающему действию опухоли на организм и появлению в крови так называемых «индикаторов» опухолевого процесса.

Метаболический статус организма онкологических больных характеризуется преобладанием катаболических реакций, что выражается понижением содержания общего белка, увеличением концентрации малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, возникает дисбаланс между оксидантной и антиоксидантной системами [8].

Молекулы средней массы, являясь продуктами распада белков, действуют как вторичные эндотоксины, вызывая расстройство различных физиологических процессов. Они способны формировать прочные комплексы с транспортными системами крови, делая их функционально инертными. В таких условиях происходит конформационная модификация транспортных компонентов в крови (альбумина, эритроцитов). Эти метаболические сдвиги, предположительно, зависят от стадии, распространенности и агрессивности опухоли. Как показали исследования [6], степень тяжести состояния больных раком легкого коррелирует со степенью нарушения транспортной способности и функции альбумина. Интенсивность свободно-радикальных процессов, которая оценивалась по содержанию диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, карбонильных производных белков, среднемолекулярных пептидов, битирозина, SH-групп белков в

роби варьирует в зависимости от стадии заболевания раком легкого [5].

На сегодняшний день в клинической онкологии не существует по-настоящему надежного теста, позволяющего построить прогноз распространенности опухолевого процесса у больных раком тела матки на дооперационном этапе. Пригодные для этой цели показатели находятся на стадии научного исследования. Для некоторых из них показана взаимосвязь с распространенностью и прогрессированием рака тела матки [14, 37, 26]. Однако, ни один из них не удовлетворял требованиям практической онкологии из-за невысокой специфичности и чувствительности.

Предпринимаются попытки создания диагностических панелей с применением комплексного (мультимаркерного) подхода, с помощью которого удается повысить диагностическую ценность показателей, используемых для выявления рака [20, 14, 44, 36]. Так, в работе Z. Yurkovetsky и соавт. было изучено содержание 64 маркеров в крови больных РТМ, среди которых раковые антигены, факторы роста, молекулы адгезии, адипокины, цитокины, гемокины, гормоны и другие белки [14]. На основании последующего многофакторного анализа авторами была предложена панель, включающая пять показателей (пролактин, гормон роста, эотаксин, Е-селектин, тиреотропный гормон), позволяющая с высокой степенью чувствительности и специфичности дифференцировать РТМ от рака яичников и рака молочной железы.

Учитывая вышеизложенное, есть основания полагать, что использование маркеров в совокупности существенно повышает их диагностическую ценность в качестве критериев оценки опухолевой прогрессии. Выраженность каждого из индикаторов опухолевого роста может не резко отличаться от величин при благоприятном прогнозе, но если повышается концентрация всех факторов в крови, то их совокупность свидетельствует о высоком риске опухолевой прогрессии.

Таким образом, в настоящее время нет сведений о диапазоне значений и пороговых величинах CA-125, VEGF, ICAM-1, TNF  $\alpha$ , рецепторов p 55 и p 185 и показателей опухолевой токсичности при РТМ. Тем не менее, их ранжированность по степени информативности перспективна, поскольку может помочь в выявлении маркеров, максимально коррелирующих со стадией и степенью дифференцировки опухоли. Тем самым, появится возможность осуществлять оценку степени распространенности РТМ на дооперационном этапе, дополнив результаты исследований на тканевом уровне.

## Литература

1. Биологические основы использования растворимого рецептора p 185 в прогнозировании результатов лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы / В.И. Прохорова [и соавт.] // ARS MEDICA. 2010. № 1. С. 95 – 99.

2. Заридзе, Д.Г. Приоритетные направления противораковой борьбы в России / Д.Г. Заридзе, Т.Х. Мень // Росс. онкол. журнал. 2001. № 5. С. 5 – 14.

3. Кушлинский, Н.Е. Биологические маркеры опухолей: методические аспекты и клиническое применение / Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, Н.В. Любимова // Вестн. Моск. онколог. о-ва. 2007. № 1. С. 6 – 7.

4. Кушлинский, И.Е. Растворимый фрагмент рецептора HER-2/NEU в сыворотке крови больных раком молочной железы с различным уровнем экспрессии этого белка в опухоли // И.Е. Кушлинский [и соавт.] // Клин. лаб. диагн. 2007. № 9. С. 18 – 21.

5. Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р.Н. Белоголов [и соавт.] // Сибирс. онкол. журнал. 2009. № 4. С. 48 – 51.

6. Оценка связывающей способности и транспортной функции сывороточного альбумина у больных раком легкого / Р.М. Смолякова [и соавт.] // Новости хирургии. 2005. Т. 13. № 1 – 4. С. 78 – 84.

7. Akhmedkhanov, A. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives / A. Akhmedkhanov, A. Zeleniuch-Jacquotte, P. Toniolo // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2001. Vol. 943. P. 296 – 315.

8. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma / S. Pejic [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. 2009. 7: 149.

9. Association between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptors/CA 125 and disease progression in patients with epithelial ovarian malignancy / R. A. Burger // Cancer. 2004. Vol. 101. P. 106 – 115.

10. Balkwill, F.R. Inflammation and cancer: the TNF- $\alpha$  connection / F. R. Balkwill // Am. Assoc. Cancer Res. Educ. Book. 2007. P. 39 – 42.

11. Cancer Statistics / A. Jemal [et al.] // CA Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. № 4. P. 225 – 249.

12. Clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer / B. Nakata [et al.] // Int. J. Oncol. 2006. № 6. P. 1175 – 1179.

13. Correlation of vascular endothelial growth factor expression with fibroblast growth factor-8 expression and clinico-pathologic parameters in human prostate cancer / A. F. West [et al.] // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 85. № 4. P. 576 – 583.

14. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin / Z. Yurkovetsky [et al.] // Gynecol. Oncol. 2007. Vol.107. № 1. P. 58 – 65.

15. Direct influences of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) on the proliferation and cell surface antigen expression on the cancer cells / S. Kuninaka [et al.] // Cytokine. 2000. Vol. 12. P. 8 – 12.

16. Dotters, D.J. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? / D. J. Dotters // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 182. P. 1328 – 1334.

17. Evaluation of tumor markers (HER-2/neu oncoprotein, CEA, and CA 15.3) in patients with locoregional breast cancer: prognostic value / R. Molina [et al.] // Tumour. Biol. 2010. Vol. 31. № 3. P. 171 – 180.

18. Expression and release of intercellular adhesion molecule-1 in renal-cancer patients / M. Santarosa [et al.] // Int. J. Cancer. 1995. № 62. P. 271 – 275.

19. HER-2/neu expression is associated with high tumor cell proliferation and aggressive phenotype in a population based patient series of endometrial carcinomas / I. B. Engelsens [et al.] // Int. J. Oncol. 2008. Vol. 32. № 2. P. 307 – 316.

20. Identification of potential serum markers for endometrial cancer using protein expression profiling / Takano [et al.] // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2010. Vol. 136. P. 475 – 481.

21. Measurement of the soluble membrane receptors for tumor necrosis factor and lymphotoxin in the sera of patients with gynecologic malignancy / E. A. Grosen [et al.] // Gynecol. Oncol. 1993. Vol. 50. № 1. P. 68 – 77.

22. Obermair, A. Angiogenesis in gynecology and obstetrics / A. Obermair, O. Preyer, S. Leodolter // Wien Klin. Wochenschr. 1999. Vol. 111. № 7. P. 262 – 277.

23. Predictive power of sexual hormones and tumor markers in endometrial cancer / M.Kanat-Pektas [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. 2010. Vol. 281. P. 709 – 715.

24. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer / M. Frumovitz [et al.] // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 95. № 3. P. 463 – 468.

25. Preoperative CA 125 tumour marker in endometrial cancer: correlation with advanced stage disease / A. Sebastianelli [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Can. 2010. Vol. 32. № 9. P. 856 – 860.

26. Preoperative serum CA 125 levels in treating endometrial cancer / J. L. Powell [et al.] // J. Reprod. Med. 2005. Vol. 50. P. 585 – 590.

27. Prognostic significance of VEGF and its receptors in endometrial cancer / D. Bozena [et al.] // Ginekol Pol. 2010. № 81. P. 422 – 425.

28. Reliability of tumor markers, chemokines, and metastasis-related molecules in serum / F. Linkov [et al.] // Eur. Cytokine Netw. 2009. № 20. P. 21 – 26.

29. Radiation-induced CA 125 production by mesothelial cells / P. M. Carpenter [et al.] // Gynecol. Oncol. 1996. Vol. 63. P. 328 – 332.

30. Regulation of TNF-alpha mRNA expression in endometrial cells by TNF-alpha and by oestrogen withdrawal / S. Tabibzadeh [et al.] // Mol. Hum. Reprod. 1999. Vol. 12. P. 1141 – 1149.

31. Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions / A. B. MacLean [et al.] // J. Reprod. Med. 2000. Vol. 45. № 8. P. 609 – 612.

32. Role of vascular endothelial growth factor in the stimulation of cellular invasion and signaling of breast cancer cells / D. J. Price [et al.] // Cell Growth Differ. 2001. Vol. 12. № 3. P. 129 – 135.

33. Serological and immunohistochemical HER-2/neu statuses do not correlate and lack prognostic value for ovarian cancer patients / M. Hoopman [et al.] // Eur. J. Cancer Care. 2010. Vol. 19. № 6. P. 809 – 816.

34. *Serum* biomarkers for early detection of gynecologic cancers / Y. Ueda [et al.] // *Cancers*. 2010. Vol. 2. P. 1312 – 1327.

35. *Serum* levels of soluble receptors for tumor necrosis factor (p55 and p75 sTNFr) in patients with cervical cancer / A. Gadducci [et al.] // *Oncol.Rep.* 1996. Vol. 3. № 5. P. 891 – 894.

36. *Serum* proteomic features for detection of endometrial cancer / L. R. Zhu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2006. Vol. 16. P. 1374 – 1378.

37. *Serum* tumour markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer / A. Gadducci [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* 2004. Vol. 58. P. 24 – 38.

38. *Soluble* intercellular adhesion molecule-1 inhibits MHC-restricted specific T cell/tumor interaction / J.C. Becker [et al.] // *J. Immunol.* 1993. № 151. P. 7224 – 7232.

39. *Synchronous* elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlates

with gastric cancer progression / N.C. Yoo [et al.] // *Yonsei Med. J.* 1998. № 39. P. 27 – 36.

40. *The value* of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma / P. L. Cherchi [et al.] // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1999. Vol. 20. P. 315 – 317.

41. *Tissue* and serum CA 125 expression in endometrial cancer / S. Ginath [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2002. Vol. 12. P. 372 – 375.

42. *Tumor* angiogenesis and endometrial cancer / A. Mandic [et al.] // *Archive of Oncology*. 2002. Vol. 10. № 2. P. 79 – 81.

43. *Use* of preoperative serum CA 125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer / H. H. Chung [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006. Vol. 85. P. 1501 – 1505.

44. *Validation* of serum biomarkers for detection of early-and late-stage endometrial cancer / G. Farias-Eisner [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. e1 – e5.

Поступила 16.06.2011 г.