

КЛІНІЧНІ, МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ МАРКЕРИ У ФОРМУВАННІ ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Рак шийки матки (РШМ) посідає четверте місце серед причин онкологічної смертності в жінок у глобальному масштабі. У 2022 році у світі було зареєстровано приблизно 662 301 новий випадок РШМ та 341 831 випадок смерті, спричинені цим захворюванням. При цьому показники смертності були істотно вищими в країнах, що розвиваються, порівняно з економічно розвиненими країнами [1]. Основним етіологічним чинником розвитку РШМ вважається персистентна інфекція вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику, яка, за наявними даними, зумовлює понад 90% випадків цього онкологічного захворювання [2].

Завдяки розвитку сучасних методів скринінгу шийки матки й широкому застосуванню вакцинації проти ВПЛ рівень захворюваності та смертності від РШМ помітно знизився в країнах із високим економічним рівнем розвитку. Водночас у країнах із низьким та середнім рівнями доходів це захворювання дотепер залишається другим за поширеністю видом раку серед жінок та однією з провідних причин смертності та захворюваності серед молодих жінок і жінок середнього віку (20–39 років) у всьому світі [1, 2].

Ранній безсимптомний перебіг захворювання провокується впливом факторів ризику, асоційованих із розвитком РШМ, як-от: куріння, ранній початок статевого життя, інфекції, що передаються статевим шляхом, кількість статевих партнерів, прийом оральних контрацептивів, імуносупресії.

На сьогодні стадіювання РШМ базується на критеріях Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)), переважно враховуються розміри пухлини, інфільтрація паравагінальних структур та залучення в процес лімфатичних вузлів [3].

Найпоширенішим гістологічним типом РШМ є плоскоклітинна карцинома, дещо рідше зустрічається аденокарцинома, яка становить приблизно 10–25% випадків цього захворювання [4].

Основними методами лікування РШМ є хірургічний, радіологічний та хіміотерапевтичний. Упродовж останніх років активно

впроваджуються імунотерапія та таргетні препарати. Лікування ранніх стадій РШМ (IA–IIA) охоплює декілька хірургічних методів або комбінацію променевої терапії з брахітерапією та хіміотерапією [5]. Комбінація хіміотерапії на основі цисплатину та сполучено-променевої терапії є провідною терапевтичною стратегією для місцево поширеного РШМ (IIB–IV стадії) [6].

Відомі клініко-морфологічні, пухлино-асоційовані фактори прогнозу перебігу РШМ: стадіювання, глибина стромальної інвазії, наявність або відсутність лімфоваскулярної інвазії, ураження лімфатичних вузлів та наявність віддалених метастазів. Розмір пухлини, стромальна інвазія, лімфоваскулярна інвазія, патоморфологічно підтверджені метастази в лімфатичні вузли, поширення в параметрії або позитивні краї резекції враховують для прогнозування ризику рецидиву після первинного хірургічного лікування [7]. Відповідно до цих характеристик були розроблені критерії Седліса й Пітерса для вирішення доцільності ад'ювантної терапії РШМ із метою зниження ризику рецидиву [8, 9]. Згідно із цими критеріями прогностичні чинники поділяють на чинники низького, проміжного й високого ризику. Саме прогностичні критерії для визначення проміжного ризику рецидиву РШМ залишаються найбільш дискусійними й недостатньо дослідженими.

Незважаючи на відомі чинники прогнозування та досягнення в лікуванні, прогноз за наявності РШМ залишається несприятливим, рівень виживаності впродовж останніх двох десятиліть покращився несуттєво. Розвиток резистентності до променевої та хіміотерапії є основною перешкодою для успішного лікування РШМ [10]. Перебіг захворювання, відповідь на хіміо- та променевоу терапію, прогресування процесу, віддалені результати лікування хворих на РШМ з ідентичною стадією і гістологічним типом пухлин не є однаковими. Це можна пояснити різноманітністю біологічних особливостей пухлинних клітин. Тому увага дослідників спрямована на виявлення додаткових молекулярно-біологічних прогностичних маркерів, які дають змогу з'ясувати причини різної поведінки пухлин



І.Є. ЄЖОВА

аспірантка кафедри онкології та радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, лікарка гінеколог-онколог КНП ЛМР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», м. Львів
ORCID: 0009-0009-0092-9403

Н.А. ВОЛОДЬКО

д. м. н., професорка, завідувачка кафедри онкології і радіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів
ORCID: 0000-0002-4478-5554

Контакти:

Володько Наталія Антонівна
м. Львів вул. Ярослава Гашека, 2а
Тел. +83(032) 295-40-85
Email: nvloodko@yahoo.com
cancerlviv@gmail.com
lra.yezh@gmail.com

за однакової клінічної стадії та ступеня диференціювання, зробити правильний вибір у персоналізованому лікуванні, збільшити рівень безрецидивного й загального виживання пацієнток [11–13].

Мета огляду: аналіз прогностичної інформативності традиційних клінічних, морфологічних та нових потенційно значущих молекулярних прогностичних чинників РШМ, що дасть змогу підвищити точність прогнозування перебігу захворювання як у випадках первинних, так і рецидивних пухлин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз наукових публікацій за останні 10 років, присвячених прогностичним патологічним чинникам РШМ, з акцентом на тих показниках, які ще не стандартизовані в сучасних гістопатологічних протоколах, у базах PubMed, Embase, Cochrane Library (Central), Web of Science та Google Scholar із використанням ключових слів: «рак шийки матки», «прогностичні фактори», «молекулярні маркери» та «пухлиноасоційовані фактори».

ПУХЛИНОАСОЦІЙОВАНІ ПРОГНОСТИЧНІ ПАРАМЕТРИ Гістологічний тип та ВПЛ-статус

Причиною понад 90% РШМ є інфікування онкогенними типами ВПЛ. Описано понад 200 генотипів, з яких близько 40 інфікують епітеліальні клітини аногенітального тракту, 13 з них класифікуються як генотипи високого ризику через значний онкогенний потенціал [14, 15], з них ВПЛ типів 16 і 18 – найбільш розповсюджені генотипи плоскоклітинних карцином та аденокарцином [16, 17]. Патогенез РШМ ґрунтується на інтеграції генома ВПЛ у хромосому клітини-господаря, що супроводжується інактивацією вірусних ділянок E1 та E2 і підвищеною експресією онкогенів E6 та E7, що запускає механізми злоякісної трансформації клітин. Зокрема, онкобілок E6 спричиняє деградацію білка p53, пригнічуючи апоптоз, тоді як білок E7 стимулює клітинну проліферацію, пригнічуючи дію пухлинного супресора білка ретинобластоми (RB1) [18]. Попри те що епітеліальні пухлини шийки матки здебільшого пов'язані з інфекцією ВПЛ, доведено, що частина таких пухлин, переважно аденокарциноми, не асоційована з ВПЛ-інфекцією та характеризується більш агресивним клінічним перебігом, ніж пухлини, пов'язані з ВПЛ. У цьому контексті ВООЗ 2020 року запровадила оновлену систему класифікації епітеліальних пухлин шийки матки, що ґрунтується на наявності або відсутності інфекції ВПЛ. На сьогодні плоскоклітинні карциноми та аденокарциноми шийки матки класифікують як ВПЛ-залежні (вілогландулярна, муцинозна, муцинозна інтестинальна, аденосквамозна, мукоепідермоїдна, базально-аденоїдна та ін.) та ВПЛ-незалежні (до них належать рідкісні, але агресивні гістологічні типи – гастральна, світлоклітинна, мезонефроїдна, ендометріоїдна карциноми). ВПЛ-незалежні плоскоклітинні карциноми трапляються вкрай рідко, але характеризуються вищою частотою метастазування в лімфовузлах та гіршими показниками виживаності, ніж ВПЛ-асоційовані форми [19, 20].

Ступінь диференціації ВПЛ-асоційованого РШМ Плоскоклітинні карциноми

Пухлини середнього та низького ступеня диференціювання (G2–G3) достовірно пов'язані з вищою стадією захворювання, наявністю лімфоваскулярної інвазії, периневральним поширенням та метастазами в лімфатичні вузли [21].

Аденокарциноми

Кілька досліджень пропонують систему градуювання для ВПЛ-асоційованих аденокарцином шийки матки, що базується на поєднанні архітектурних і ядерних характеристик і є подібною до системи класифікації FIGO, яка застосовується для ендометріоїдних карцином тіла матки. Найефективніше використовується система градуювання, яка враховує архітектурні особливості пухлини та морфологію ядер клітин.

За часткою солідної архітектури пухлинної тканини залозисті РШМ поділяються так:

- ≤ 10% – grade 1 (високодиференційовані);
- 11–50% – grade 2 (помірнодиференційовані);
- > 50% – grade 3 (низькодиференційовані).

Такий розподіл продемонстрував хорошу прогностичну цінність і рекомендований для практичного застосування [22]. Класифікація патернів інвазії SPC (Silva Pattern Classification), запропонована у 2013 р., – це сучасна морфологічна система, створена для оцінки типів інвазивного росту ВПЛ-асоційованих аденокарцином шийки матки. Останні дослідження показали, що класифікація SPC тісно пов'язана з імовірністю лімфогенних метастазів і рівнем виживаності пацієнток. Вона застосовується лише для ВПЛ-асоційованих аденокарцином шийки матки та передбачає поділ пухлин на три морфологічні патерни (A, B, C), що визначаються за ступенем деструктивного росту в стромі, наявністю лімфоваскулярної інвазії і рівнем клітинного атипізму [19–23]. Класифікація SPC має важливе прогностичне значення, оскільки допомагає визначити ризик лімфоваскулярної інвазії, метастазів у лімфатичні вузли та загальний прогноз захворювання:

- Пухлини типу А утворені з добре сформованих залоз без ознак інвазії, атипії чи лімфоваскулярної інвазії. Вони не метастазують у лімфатичні вузли й мають мінімальний ризик рецидиву, тому придатні для консервативного лікування без лімфодисекції.
- Тип В характеризується обмеженою деструктивною інвазією невеликих груп клітин (до 5 мм). Ризик метастазів дуже низький, але за наявності лімфоваскулярної інвазії доцільним є визначення сторожових лімфовузлів.
- Тип С має дифузну деструктивну інвазію з десмоплазією, супроводжується високим ризиком метастазів і рецидивів, тому потребує радикальної операції з лімфодисекцією [23].

Клінічні дослідження переконливо довели, що аденокарцинома шийки матки характеризується значно менш сприятливим прогнозом, ніж плоскоклітинний гістотип [24].

Лімфоваскулярна інвазія

Оцінка лімфоваскулярної інвазії є обов'язковим елементом патогістологічного звіту за РШМ, оскільки цей показник асоційований із ризиком наявності регіонарних та віддалених

метастазів і свідчить про необхідність ад'ювантного лікування. Дифузна лімфоваскулярна інвазія пов'язана з підвищеним ризиком метастазів у лімфатичні вузли, ураження параметрія та позитивними хірургічними краями резекції [25].

Периневральна інвазія

Периневральна інвазія – це патологічний процес проникнення злоякісних клітин і поширення їх уздовж периферійних нервів. Останніми роками цей вид інвазії дедалі частіше визнається четвертим шляхом метастазування та інвазії пухлин, поряд із гематогенним, лімфогенним та імплантаційним шляхами. Периневральну інвазію діагностують у разі проникнення пухлинних клітин в ендоневрій, периневрій чи епіневрій, або якщо інвазія охоплює $\geq 33\%$ окружності нервової оболонки [26]. Периневральна інвазія часто виявляється разом з іншими факторами ризику, такими як лімфоваскулярна інвазія, глибина інвазії, великий розмір пухлини, позитивні хірургічні краї резекції, ураження параметрія та метастази в тазових лімфатичних вузлах. Попри це прогностична цінність периневральної інвазії як незалежного предиктора безрецидивної та загальної виживаності залишається дискусійною. Однією з причин є те, що призначення післяопераційної променевої або хімієпроменевої терапії пацієнткам із периневральною інвазією часто визначається супутніми несприятливими факторами, що ускладнює виділення самостійного впливу цього виду інвазії на прогноз. Отже, існує потреба в додаткових дослідженнях, щоб чітко визначити, чи може периневральна інвазія вважатися незалежним прогностичним чинником або фактором ризику. Водночас цей показник уже зараз може розглядатися як новий фактор проміжного ризику, який доцільно враховувати під час планування післяопераційної ад'ювантної терапії [27, 28].

Глибина стромальної інвазії

Згідно з критеріями Седліса, глибина інвазії пухлини визначається як ураження внутрішньої, середньої або зовнішньої третини товщини стінки шийки матки. Низка досліджень продемонструвала, що глибина інвазії пухлини є незалежним прогностичним чинником як для загальної, так і для безрецидивної виживаності, а також має тісний зв'язок із ризиком локального рецидиву. Згідно з результатами сучасних досліджень, глибина інвазії пухлини може слугувати надійним критерієм для оцінки патологічної відповіді пухлини на РШМ після неоад'ювантної терапії [29].

Поширення на параметрій

Тісно пов'язане з глибиною інвазії, ураження параметрія є ще однією ключовою гістологічною ознакою, що має значення для патологічного стадіювання РШМ.

Поширення пухлини на параметрій виступає незалежним прогностичним фактором, який асоціюється з підвищеним ризиком рецидиву та зниженням безрецидивної виживаності як за плоскоклітинних карцином, так і за аденокарцином [29].

Вільна від пухлини відстань

Визначається як мінімальна товщина неуразеної строми шийки матки між краєм пухлини та перичервікальним

стромальним кільцем. Відстань ≤ 3 мм достовірно корелює з підвищеним ризиком рецидиву та гіршою безрецидивною і загальною виживаністю. Цей показник продемонстрував вище прогностичне значення, ніж традиційні морфологічні фактори – глибина інвазії та лімфоваскулярна інвазія. Менша відстань від пухлини також асоціюється з позитивним статусом лімфатичних вузлів. Відповідно, у разі підтвердження цих висновків у подальших дослідженнях, цей показник може бути розглянутий як новий незалежний прогностичний маркер, корисний для передопераційної оцінки факторів ризику та обґрунтування вибору ад'ювантного лікування в пацієнток із РШМ [30, 31].

ПАРАМЕТРИ РЕГІОНАРНОГО МЕТАСТАЗУВАННЯ

Розмір метастазів у тазових лімфатичних вузлах має вирішальне значення для визначення категорії N відповідно до системи стадіювання TNM.

Зокрема, макromетастази – це метастатичні вогнища понад 2 мм, які класифікуються як pN1. Мікromетастази мають розмір від 0,2 мм до 2 мм і позначаються як pN1(mi). Ізольовані пухлинні клітини (ITCs) – це поодинокі неопластичні клітини або невеликі їх скупчення розміром не більше 0,2 мм; вони не змінюють стадії пухлини й класифікуються як pN0(i+). Макро- та мікromетастази мають негативний вплив на безрецидивну та загальну виживаність, тоді як прогностичне значення ITCs залишається невизначеним, і наразі немає доказів того, що ізольовані пухлинні клітини можуть трансформуватися в справжні метастази лімфатичних вузлів [32].

МОЛЕКУЛЯРНІ ПРОГНОСТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ТА ФАКТОРИ ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ

Низка молекулярних параметрів відображає фізіологічні або патологічні зміни в організмі пацієнтки з РШМ та дає змогу оцінювати реакцію на лікування або обирати персоналізований терапевтичний підхід. Прогностичні біомаркери визначають ризик рецидиву або прогресування захворювання незалежно від проведеної терапії, тоді як предиктивні біомаркери відображають імовірність ефективною відповіді на певне лікування. Наявність такого маркера свідчить про потенційно кращий клінічний результат порівняно з пацієнтами, у яких він відсутній. Протеїни вважаються найбільш інформативними біологічними індикаторами. Прогностична цінність протеїнових біомаркерів переважно базується на їхній надлишковій експресії або аберантних формах експресії внаслідок мутацій генів, що їх кодують [33].

Маркери, що є наслідком інкорпорації ДНК ВПЛ в геном клітин

Діагностичні й прогностичні біомаркери в пухлинах шийки матки здебільшого ґрунтуються на молекулярних явищах, які є наслідком інкорпорації ВПЛ в геном пухлинних клітин. До них належить визначення самої ДНК ВПЛ методом полімеразної ланцюгової реакції, оцінка вірусного навантаження, виявлення гіперекспресії E6/E7, p16, Ki-67, p53, Rb, а також інших клітинних біомаркерів проліферації та апоптозу імуногістохімічними методами [34].

Протеїн p16 бере участь у регуляції клітинного циклу, у нормі його концентрація надзвичайно низька. Аномальна експресія гена p16 веде до надмірної проліферації клітин і втрати контролю над клітинним циклом, що призводить до прискорення патологічних змін. Дослідження продемонстрували, що ген p16 не експресується в нормальному епітелії або доброякісних ураженнях, тоді як у клітинах цервікальної дисплазії спостерігається його надмірна експресія [35]. Гіперекспресія p16 є маркером ВПЛ-інфекції та показує активну експресію ВПЛ E7 вірусного онкогена та інактивацію гена ретинобластоми вірусним протеїном E7. Це спостерігається в новоутвореннях, спричинених онкогенними видами ВПЛ. ВООЗ рекомендує використовувати імуногістохімічне забарвлення p16 у поєднанні з тестуванням на ВПЛ для розмежування ВПЛ-асоційованого та ВПЛ-неасоційованого РШМ. Результати метааналізу 23 досліджень показали, що висока експресія білка p16 виступає фактором ризику для розвитку метастазів у лімфатичні вузли, низького ступеня диференціювання пухлини, старшого віку на момент діагностики, пізньої стадії FIGO, а також для виникнення судинної інвазії в пацієнток із РШМ [36].

Маркер Ki-67 (ядерний антиген, пов'язаний із проліферацією клітин), згідно з численними публікаціями, може використовуватись для диференціації діагнозу, стадії прогресування цервікальної неоплазії; визначається імуногістохімічно, часто в комбінації з іншими антигенами. В оглядовому дослідженні, що ґрунтувалося на аналізі 28 публікацій щодо імуногістохімічного дослідження експресії Ki-67, p16 і p53 за наявності передраку та раку шийки матки, виявлено високу експресію, особливо p16 і Ki-67, яка спостерігалась у більш поширених процесах, водночас у нормальному епітелії шийки її рівень був мінімальний або вона була відсутня [37].

Білок p53 впливає на експресію протеїнів, які беруть участь в індукції апоптозу, регуляції клітинного циклу, пригніченні росту й ангіогенезу. У нормі p53 швидко інактивується, водночас у багатьох пухлинних клітинах експресія p53 зростає, що є маркером розвитку неопластичного процесу. У багатьох злоякісних неоплазіях, зокрема РШМ, раку ендометрія та серозному раку яєчників, спостерігається зростання експресії або аберантна експресія продуктів гена p53 [38].

Прогностичне значення вірусного навантаження описано в багатьох дослідженнях. За місцево поширеного РШМ низьке вірусне навантаження асоціюється зі швидким метастазуванням та гіршим виживанням, тоді як комбінація високого вірусного навантаження та розмір пухлини асоціюються з кращим прогнозом [39, 40]. Згідно з дослідженнями, активація та залучення імунних компонентів, як-от клітини Лангерганса, дендритні клітини, пухлино-асоційовані макрофаги, CD4+ і CD8+ лімфоцити, призводять до стимулювання імуносупресивності пухлинного мікрооточення за допомогою ВПЛ. Високе вірусне навантаження впливає на мікрооточення пухлини, викликаючи більшу імуносупресію та більшу інфільтрацію пухлини Т-лімфоцитами, що має позитивний вплив на загальну виживаність [41, 42].

Протеїни, асоційовані з гіпоксією

У прогресуванні солідних пухлин та стійкості до лікування гіпоксія є критичним фактором. Індукований гіпоксією

фактор 1α (HIF-1α) діє по-різному, залежно від присутності або відсутності кисню. У кисневому середовищі HIF-1α руйнується, і навпаки, у безкисневому середовищі – потрапляє в ядро клітини й посилює регуляцію генів, залучених до прогресування пухлини, що призводить до підтримання прогресування раку за допомогою ангіогенезу, проліферації, інвазії та метастазування, індукції генетичної нестабільності та стійкості до лікування [43].

Фактор росту ендотелію судин (VEGF) – стимулятор ангіогенезу (процесу утворення нових кровоносних судин, необхідних для життєдіяльності, росту пухлини та розвитку метастазів). Згідно з метааналізом китайських дослідників гіперекспресія VEGF пов'язана з утворенням нових капілярів під час канцерогенезу та метастазуванням, асоційована з гіршим виживанням пацієнток із РШМ. Прогностичне значення HIF-1α і VEGF переважно асоціюється з гіперекспресією за РШМ та незадовільною відповіддю на хіміопроменеву терапію [44].

Гематологічні параметри

Описані множинні гематологічні параметри прогнозування відповіді на лікування. Низька оксигенація солідних пухлин підвищує ризик інвазії, метастазування і неефективності лікування. Такі гематологічні показники, як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR), тромбоцитів до лімфоцитів (PLR) та рівень гемоглобіну відображають динамічну взаємодію між пухлинно-індукованим запаленням та імунною відповіддю організму. Наявність системного запалення в онкопацієнтів асоціюється зі зниженням показників загальної і безрецидивної виживаності. Дослідження показали, що такі гематологічні показники, як NLR, PLR та підвищений рівень С-реактивного білка, можуть виступати потенційними маркерами системного запалення, пов'язаного з перебігом онкологічних захворювань [45].

Анемія є негативним прогностичним фактором за РШМ, оскільки зниження рівня гемоглобіну менше ніж 100 г/л погіршує транспорт кисню в тканинах, що може знижувати ефективність променевої терапії. Крім того, встановлено, що анемія може слугувати маркером прогресування пухлинного процесу та ускладнень, пов'язаних із перебігом захворювання. Результати дослідження показали достовірну кореляцію між підвищеним значенням NLR та низьким рівнем гемоглобіну із вищим ризиком локального рецидиву та віддалених метастазів. Гематологічні параметри забезпечують нове бачення взаємозв'язку між запальними реакціями та імунною відповіддю за РШМ, виступаючи простими й доступними індикаторами прогнозу перебігу захворювання. Хронічне запалення є важливим чинником канцерогенезу, а запальне мікрооточення пухлини сприяє її росту та метастазуванню. Імунні клітини – нейтрофіли, лімфоцити й тромбоцити – через утворення активних форм кисню спричиняють пошкодження ДНК і генетичну нестабільність, що призводить до розвитку раку [46, 47].

Упродовж останніх років активно досліджується зв'язок між запальними процесами та розвитком раку, що дало змогу отримати нові знання для вдосконалення підходів до лікування онкологічних захворювань. Системний запальний

процес пов'язаний із погіршенням результатів у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями. Як ознаки системного запалення часто спостерігаються нейтрофілія, тромбоцитоз та відносна лімфоцитопенія, яка виникає як частина імунної протипухлинної відповіді. Клінічні спостереження показали, що тривале (хронічне) запалення може спричиняти проліферацію злоякісних клітин, сприяючи утворенню пухлин, і негативно впливати на прогноз перебігу хвороби в пацієнтів [48]. Зростає кількість доказів того, що певні специфічні імунно-запальні біомаркери, зокрема рівні нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів, відображають стан рівноваги імунно-запального середовища організму. Ці маркери мають важливе значення для прогнозування перебігу раку та пов'язані з канцерогенезом і прогресуванням пухлин [49]. Багато досліджень підтверджують, що такі показники, як NLR, PLR, співвідношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) та системний запальний індекс, мають високу прогностичну значущість щодо різних форм раку. Вони особливо інформативні за злоякісних новоутворень, стійких до хіміотерапії. У метааналізі підтверджено, що підвищення значення NLR є незалежним предиктором загальної та безрецидивної виживаності, незалежно від стадії та первинного лікування [50].

Панімурно-запальне значення (PIV) – це інтегральний показник, уперше описаний у 2020 році, який розраховується на основі чотирьох ключових компонентів периферичної крові: тромбоцитів, нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів. Цей індекс відображає загальний стан імунно-запальної активності організму та має потенційне прогностичне значення для онкологічних захворювань [51]. Отримані результати свідчать, що високі значення PIV асоціюються з негативним клінічним перебігом у пацієнок із місцево поширеним РШМ. PIV може виступати незалежним прогностичним маркером загальної та безрецидивної виживаності. Використання цього показника в клінічній практиці здатне підвищити точність прогнозування ефективності лікування та очікуваної тривалості життя після терапії у хворих на РШМ [52].

Протеїни, які експресуються пухлиною

Антиген плоскоклітинної карциноми (SCC Ag) – сироватковий антиген, отриманий із клітин плоскоклітинної пухлини, є важливим у лікуванні раку, оскільки сироватка є легкодоступною та низьковартісною [53]. Його рівень підвищується приблизно у 20–60% пацієнок із РШМ на ранніх стадіях. Зокрема, підвищені рівні SCC Ag виявляються у 64% жінок із плоскоклітинними карциномами й у 25% пацієнок з аденокарциномою. Підвищення концентрації даного антигена переважно асоційовано з неефективністю лікування, а також корелює з більшим розміром пухлини, інвазією в лімфатичні вузли, лімфоваскулярною інвазією і глибокою стромальною інвазією. За результатами досліджень D. Xu та ін. визначено, що передопераційний рівень SCC Ag більше ніж 2,35 нг/мл може використовуватись як предиктор метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, а в комбінації з комп'ютерною томографією – із чутливістю 82,9% [54]. Результати наведеного дослідження підтверджують потенціал використання цього прогностичного маркера для планування променевої терапії в пацієнок навіть із раннім РШМ. Після лікування рівень

SCC Ag слугує індикатором відповіді на лікування, а підвищення його рівня свідчить про рецидив пухлини. Чутливість та специфічність цього маркера для рецидиву РШМ становлять 56–86% та 83–100% відповідно, що робить його цінним інструментом як для діагностики, так і для моніторингу прогресування захворювання [55].

Рівень SCC Ag доцільно оцінювати в комбінації з іншими маркерами, зокрема такими характеристиками пухлини, як розмір, ураження параметрів та збільшення лімфатичних вузлів. Фрагмент антигена цитокератину 19 (CYFRA 21-1) може бути ефективним прогностичним маркером РШМ додатково до SCC Ag. Чутливість CYFRA 21-1 порівнювана із чутливістю SCC Ag, який найчастіше використовується як пухлинний маркер у діагностиці РШМ. Підвищений рівень CYFRA 21-1 пов'язаний зі стадією пухлини, а його підвищена концентрація після лікування вказує на наявність залишкової пухлинної тканини, що може свідчити про рецидив захворювання і бути корисною для пацієнок, у яких у сироватці крові не виявлено SCC Ag. Проте деякі дослідження показують, що CYFRA 21-1 має обмеження стосовно відповіді на лікування: зниження його рівня не завжди свідчить про те, що в пацієнтки відсутнє захворювання [56, 57].

Експресія рецептора епідермального фактора росту (EGFR) корелює з несприятливими клінічними результатами й гіршою чутливістю до хіміопроменевої терапії в лікуванні РШМ. У метааналізі 22 досліджень гіперекспресія EGFR корелювалась із більшою частотою метастазування в лімфатичні вузли й розмірами пухлини, що було асоційовано з нижчими показниками загальної та безрецидивної виживаності [58].

Фактори пухлинного мікрооточення

Мікрооточення пухлини (tumor microenvironment (TME)) являє собою складну та високоорганізовану систему, що містить компоненти позаклітинного матриксу, кровоносні судини, а також різноманітні клітинні елементи, зокрема імунні, стромальні та пухлинні клітини. Ангіогенез (процес формування нових кровоносних судин) є ключовим елементом пухлинного мікрооточення, який сприяє формуванню імунодепресивного середовища та полегшує імунну втечу пухлини. Це динамічне мікрооточення не лише забезпечує виживання пухлинних клітин, але й активно впливає на їхній ріст, метастазування та розвиток терапевтичної резистентності. Імунологічні показники пухлинного мікрооточення розглядаються як важливі прогностичні чинники за РШМ [59].

Пухлино-інфільтруючі лімфоцити (TILs)

Оцінювання рівня TILs, їх кількісне визначення та імунофенотипування можуть надати цінну інформацію щодо механізмів прогресування пухлини та допомогти в розробці оптимальних терапевтичних стратегій [60]. На сьогодні проведено лише обмежену кількість клінічних досліджень, присвячених прогностичній і предиктивній ролі TILs за РШМ. Зокрема, встановлено, що стромальні TILs мають вищу прогностичну цінність, ніж внутрішньоепітеліальні, особливо за плоскоклітинних карцином. Описано різні популяції TILs, серед яких CD4+ і CD8+ T-клітини, Th17, γδ T-клітини, NK-клітини, Treg, B-клітини та макрофаги. Підвищена кількість CD4+

та CD8+ TILs корелює з кращим прогнозом, що підкреслює значення точної оцінки й фенотипування цих клітин у клінічній практиці. Крім того, TILs розглядаються як перспективний напрям адаптивної клітинної терапії для низки злоякісних пухлин, включно з РШМ. Основна мета терапії на основі TILs полягає у відновленні протипухлинного імунітету за допомогою *in vitro* відбору специфічних для пухлини CD4+ і CD8+ Т-клітин [61, 62].

Пухлиноасоційовані макрофаги

Пухлиноасоційовані макрофаги (tumour-associated macrophages (TAMs)) – це великі макрофагальні клітини, які становлять найбільш численну популяцію імунних клітин та одну з ключових складових ТМЕ, виконуючи регуляторні функції як щодо імунної відповіді, так і щодо пухлинного процесу. TAMs розглядаються як прогностичні маркери та перспективні мішені для імунотерапії. Вони є невіддільною частиною макрофагальної популяції, яка виконує ключові функції в імунній системі. TAMs становлять значну частину ТМЕ (у деяких солідних пухлинах їхня кількість може досягати 50%), відіграють вирішальну роль у регуляції росту пухлини, прогресування раку та реакції клітин на протипухлинні препарати, сприяють проліферації ракових клітин та формуванню метастазів [63].

Вважається, що макрофаги відіграють подвійну роль у розвитку раку. На сьогодні TAMs зазвичай поділяють на дві основні групи: класично активовані макрофаги (тип M1) й альтернативно активовані макрофаги (тип M2). Такий поділ відображає їхні функціональні властивості та роль у ТМЕ.

M1-макрофаги характеризуються прозапальною та протипухлинною активністю, а M2-макрофаги, навпаки, проявляють протизапальні властивості й підтримують пухлинний ріст [64]. Встановлено, що макрофаги типу M1 домінують переважно на ранніх етапах розвитку злоякісної пухлини, де вони посилюють імунну відповідь і виявляють протипухлинну дію. M1-макрофаги протидіють бактеріальним інфекціям, ангіогенезу та пухлинним клітинам, а також продукують прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін типу 1 (IL-1) і фактор некрозу пухлини (TNF). M2-макрофаги активуються протизапальними цитокінами IL-4, IL-10 та IL-13, а також трансформаційним фактором росту β (TGF- β). M2-макрофаги зазвичай пригнічують активність Т-хелперних клітин і відіграють ключову роль у стимулюванні прогресування пухлини та неоангіогенезу.

TAMs також відіграють важливу роль у віддаленому метастазуванні раку. Вони сприяють міграції пухлинних клітин, змінюючи міжклітинні контакти та руйнуючи базальну мембрану. Загалом висока кількість макрофагів у пухлинній тканині чітко пов'язана з несприятливим прогнозом за РШМ [64, 65].

Експресія білка PD-L1 на пухлинних клітинах у мікрооточенні РШМ виявилася важливим прогностичним маркером, що веде до функціональної інактивації Т-клітин за допомогою специфічного зв'язування з рецептором програмованої смерті PD-1 на поверхні Т-клітин, що інфільтрують пухлину. PD-L1 є трансмембранним білком, що переважно експресується на поверхні активованих Т-клітин, В-клітин та макрофагів. Це молекула імунного контрольного пункту, яка за-

безпечує здатність пухлинних клітин уникати імунологічно опосередкованої елімінації. Експресія PD-L1 пухлинними клітинами надає їм можливість уникати елімінації з боку CD8+ Т-клітин. За РШМ рівень експресії PD-L1 на пухлинних клітинах демонструє тісну кореляцію зі щільністю TAMs та є важливим чинником прогресування пухлини й несприятливого прогнозу. Висока експресія PD-L1 асоціюється з несприятливим прогнозом за різних злоякісних новоутворень, зокрема РШМ [66, 67]. Високий рівень експресії PD-L1 рідко виявляється в здорових тканинах шийки матки, проте він значно підвищений у Т-клітинах та пухлинних клітинах у 35–96% аденокарцином РШМ. В умовах ТМЕ PD-1 може сприяти формуванню імунної резистентності. Експресія PD-L1 є незалежним прогностичним чинником несприятливого перебігу захворювання, незалежно від відомих клініко-патологічних характеристик, зокрема стадії, розмірів пухлини, глибини інвазії, лімфоваскулярної інвазії та ураження лімфатичних вузлів [68]. Блокування взаємодії PD-1/PD-L1 здатне відновлювати цитотоксичні властивості Т-клітин та індукувати регресію пухлини, що водночас сприяє покращенню клінічних результатів. Запровадження інгібіторів імунних контрольних точок у протипухлинній терапії істотно покращило клінічні результати лікування.

Фібробласти, асоційовані з пухлиною

Фібробласти, асоційовані з пухлиною (cancer-associated fibroblasts (CAF)), які беруть участь у прогресуванні раку та метастазуванні, асоціюються з несприятливим прогнозом та розглядаються як нові перспективні мішені для протипухлинної терапії, опосередковують розвиток резистентності шляхом секреції цитокінів і хемокінів, які водночас забезпечують захист пухлинних клітин через адгезійно-зумовлену резистентність, що виникає внаслідок взаємодії пухлинних клітин зі стромальними компонентами позаклітинного матриксу [69, 70].

МікроРНК

МікроРНК (miRNA) є новими біологічними маркерами, асоційованими з розвитком багатьох злоякісних новоутворень, зокрема РШМ. Це некодувальні молекули РНК довжиною від 18 до 25 нуклеотидів, що регулюють близько третини всіх людських генів. Приблизно половина всіх мікроРНК локалізується в таких чутливих ділянках або в регіонах, що асоціюються з онкологічними захворюваннями. На сьогодні відомо, що мікроРНК можуть функціонувати як онкогени або супресори пухлин, проте вивчення механізмів їхньої дії в розвитку РШМ розпочалося відносно нещодавно [71]. За фізіологічних умов мікроРНК відіграють важливу роль у багатьох життєво важливих процесах, як-от проліферація, диференціювання, апоптоз, регуляція імунної відповіді тощо. За онкологічних захворювань посттранскрипційна регуляція експресії генів стає ключовим елементом у карциногенезі та ангіогенезі пухлини. Це відбувається через зміни у рівнях специфічних мікроРНК, які можуть сприяти або пригнічувати ріст пухлини, діючи як онкогени (tumour promoters) або онкосупресори (tumour suppressors). Так вони впливають на здатність пухлини до прогресування і метастазування [72, 73].

Завдяки своїй тканинній специфічності та стабільності в біологічних рідинах, зокрема крові, лімфі та сечі, мікроРНК можуть слугувати надійним інструментом для раннього виявлення злоякісних новоутворень та визначення стадії пухлини. Зокрема, активно досліджуються такі мікроРНК: miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-146a, miR-155, miR-196a, miR-203, miR-221, miR-126, miR-143, miR-133b; вивчається їхня роль у канцерогенезі РШМ [74].

Методики оперативного втручання за РШМ як фактор прогнозу

Окрім аналізу клініко-патологічних та молекулярних чинників, ми також розглянули вплив методів лікування, зокрема хірургічного підходу та післяопераційної ад'ювантної терапії, на прогноз пацієнток із РШМ. За результатами багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження LACC (Laparoscopic Assisted Radical Hysterectomy for Cervical Cancer) 2018 року виявлено, що в пацієнток із РШМ на ранній стадії, які проходили малоінвазивне хірургічне втручання, спостерігалися значно гірші показники виживаності, порівняно з тими, кому виконували лапаротомію [75, 76]. Відтоді в хірургічній галузі відбувається швидкий розвиток і постійне оновлення підходів до лікування пацієнток із раннім РШМ. Після цього були опубліковані численні наукові роботи, які як підтримують, так і заперечують цю гіпотезу, проте наукова дискусія з даного питання залишається відкритою.

У 2024 році проведено фінальний аналіз дослідження LACC, де показано результати за рівнем виживання без захворювання через 4,5 роки: 86% після малоінвазивної хірургії та 96,5% після відкритої хірургії. Локальні рецидиви виявлялися втричі частіше в групі пацієнток, прооперованих малоінвазивним методом, а рівень рецидиву у формі карциноматозу становив 9% за відкритої хірургії порівняно з 23% за малоінвазивної [76]. Результати, подібні до тих, що були отримані у дослідженні LACC, були виявлені в європейському когортному обсерваційному дослідженні SUCCOR (Surgery in Cervical Cancer, Observational, Retrospective), опублікованому у 2020 році [77]. У цьому дослідженні показано, що в пацієнток із РШМ на стадії IB1, яким виконували радикальну гістеректомію, застосування малоінвазивного підходу порівняно з відкритим хірургічним втручанням підвищувало ризик рецидиву та смерті. Цей результат залишався незмінним навіть за умов відмови від використання маткового маніпулятора та застосування профілактичних заходів для мінімізації можливого поширення пухлини під час кольпотомії [77].

Останні дані дослідження SHAPE (Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment) свідчать, що за ранніх форм РШМ проведення простої гістеректомії є таким само ефективним, як і виконання радикальної гістеректомії, з погляду виживаності пацієнток і частоти рецидивів [78].

Після результатів досліджень LACC і SHAPE виникла потреба у швидкому перегляді національних та міжнародних клінічних настанов.

Слід зазначити, що ефективне подолання РШМ як проблеми громадського здоров'я не може ґрунтуватися виключно на вдосконаленні лікувальних підходів, оскільки терапія охоплює лише кінцеву ланку патогенетичного ланцюга. Пріоритетним напрямом має залишатися розбудова системи первинної профілактики, насамперед через широке впровадження вакцинації проти вірусу папіломи людини. Особливої уваги потребує подолання низького рівня поінформованості населення та провайдерів медичних послуг щодо значущості вакцинації та її доказової ефективності [79]. Водночас надзвичайно важливою складовою є вторинна профілактика — організований, доступний і якісний скринінг РШМ, спрямований на своєчасне виявлення передракових змін і ранніх форм захворювання [80]. Саме інтеграція ефективної вакцинації та системного скринінгу є основним інструментом зниження захворюваності й смертності, тоді як лікування вже діагностованого раку має розглядатися лише як завершальний етап комплексної стратегії боротьби із цим глобальним викликом охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

РШМ залишається значущою глобальною медичною проблемою, а традиційні клініко-патологічні прогностичні критерії не завжди дають змогу точно передбачити перебіг захворювання. Одним із найбільш важливих завдань сучасної онкогінекології є пошук ознак і властивостей пухлин, на підставі яких можна було б прогнозувати перебіг захворювання та призначати адекватну терапію. Аналіз сучасних літературних даних свідчить, що комплексна оцінка додаткових біомаркерів – вірусологічних (ВПЛ-статус, p16, вірусне навантаження), молекулярних (p53, Ki-67), маркерів гіпоксії та ангиогенезу (HIF-1α, VEGF), сироваткових антигенів (SCC Ag, CYFRA 21-1), параметрів запалення (NLR, PLR, PIV) та компонентів пухлинного мікрооточення (TILs, TAMs, PD-L1, CAF) – суттєво підвищує точність прогнозування перебігу хвороби.

Особливо важливими є характеристики пухлинного мікрооточення, які впливають на агресивність пухлини та відповідь на імунотерапію. Визначення цих маркерів може сприяти персоналізації лікування та підвищенню ефективності сучасних терапевтичних стратегій.

Отже, інтеграція морфологічних, вірусологічних, імунних та молекулярних показників є перспективним напрямом щодо оптимізації прогнозування та покращення результатів лікування пацієнток із РШМ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конкурентних інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.