

И.В. Абраменко

А.А. Фильченков

Институт экспериментальной
патологии, онкологии
и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АПОПТИЧЕСКОГО И ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ИНДЕКСОВ ПРИ СОЛИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Ключевые слова: опухоли органов желудочно-кишечного тракта, опухоли органов дыхания, рак молочной железы, опухоли органов мочеполовой системы, опухоли женской репродуктивной системы, опухоли мозга, опухоли мягких тканей, мезотелиома, апоптоз, пролиферация, выживаемость больных.

Резюме. Известно, что нарушения процессов физиологической гибели клеток (апоптоза) и их пролиферации способствуют злокачественному росту. Поэтому определение параметров апоптической гибели и пролиферативной активности опухолевых клеток может иметь важное значение для оценки прогноза заболевания. В обзоре приведены новые данные, касающиеся определения апоптического индекса и пролиферативного индекса в образцах опухолевой ткани. Обсуждается прогностическое значение указанных параметров для больных с различными солидными опухолями.

С момента открытия феномена физиологической гибели клеток (апоптоза) число работ, посвященных изучению его роли в патогенезе злокачественных новообразований, увеличивается экспоненциально. В последние годы стал общепризнанным факт, что на ранних этапах малигнизации трансформированная клетка приобретает способность к неограниченной пролиферации и относительную резистентность к индукции апоптоза. Такие фенотипические изменения приводят к развитию автономности роста опухолевых клеток, нарушению их взаимодействия с клетками окружающих тканей и дальнейшей прогрессии опухоли [2]. Есть основания полагать, что снижение чувствительности трансформированных клеток к индукции апоптоза является этапом патогенеза опухоли независимо от этиологии последней. Вместе с тем, нарушение механизмов, регулирующих клеточную пролиферацию, в том числе с помощью полипептидных факторов роста, также можно рассматривать как существенный этап патогенеза злокачественного роста [1].

Осознание роли, какую играют нарушения апоптоза и пролиферации на различных стадиях онкогенеза, стимулировало разработку новых диагностических методов и подходов к лечению онкологических больных. В ряде случаев определение у больных с онкопатологией значений апоптического индекса (АИ; параметр, который характеризует долю клеток, обладающих морфологическими признаками апоптоза), равно как и содержания отдельных белков, ассоциированных с апоптозом, оказалось полезным для оценки течения опухолевых заболеваний. В то же время при ряде солидных опухолей была выявлена корреляция между степенью выраженности пролиферативной активности опухолевых клеток и прогнозом. Проллиферативную активность клеточной популяции обычно оценивают с по-

мощью показателя пролиферативного индекса (ПИ), который соответствует доле клеток, находящихся в митотическом цикле. В данном обзоре мы систематизировали доступные данные о солидных опухолях различного гистогенеза с тем, чтобы показать взаимосвязь АИ и ПИ с другими известными показателями течения заболевания. Учитывая, что наиболее значимыми клиническими факторами прогноза являются наличие отдаленных метастазов, поражение регионарных лимфатических узлов, размер опухоли и стадия заболевания, представляло интерес проанализировать возможное значение АИ и ПИ в качестве дополнительных прогностических показателей.

Известно, что высокая степень васкуляризации опухоли часто ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у больных *раком пищевода*. При интраэпителиальном раке отмечены низкие значения АИ в прилегающих к опухоли участках нетрансформированного эпителия, которые, однако повышаются после инвазии опухоли в подслизистый слой. В опухолях с высокой и умеренной степенью дифференцировки значения АИ выше, чем в низкодифференцированных опухолях (2,59 и 1,09% соответственно) [28]. АИ опухолевых клеток был высоким у 60% обследованных больных раком пищевода, тогда как у 40% больных — низким [33]. При этом больные с низкими значениями АИ имели худший прогноз, чем с высокими. В последней группе больных отмечена положительная корреляция между показателем АИ и уровнем экспрессии рецептора Fas. При одновременном определении АИ и ПИ было показано, что только первый из них может выступать в качестве самостоятельного прогностического фактора.

В клинике наиболее доступным прогностическим фактором *рака желудка* является оценка глубины инвазии опухоли в сочетании с определени-

ем количества пораженных перигастральных лимфатических узлов. Больные без метастазов или с поражением 1–2 регионарных лимфатических узлов имели больший показатель 5-летней выживаемости, чем больные с метастазами в 3 и более лимфатических узлах [18]. Среди других известных факторов прогноза только АИ положительно коррелирует с выживаемостью больных. Так, в ретроспективном исследовании М. Ikeguchi и соавт. [13] установили, что у больных с более высокими значениями АИ выше показатель 5-летней выживаемости (82%), чем у больных с низкими его значениями (60%). Выявлена прямо пропорциональная зависимость между АИ и ПИ опухолевых клеток, а также плотностью дендритных клеток в ткани опухоли и обратно пропорциональная — со степенью васкуляризации опухоли. При высоких значениях АИ в ткани опухоли обнаруживалось больше CD8⁺-лимфоцитов, хотя статистически значимых различий в общеклинических показателях состояния больных и гистологических признаках злокачественности опухоли у больных с высоким и низким АИ не обнаружено [29].

Классическими маркерами прогноза *рака толстой и прямой кишки* считаются степень злокачественности опухолевых клеток и наличие регионарных и отдаленных метастазов. Многофакторный анализ позволил также выявить значимость других показателей, среди которых важную роль играет способность опухолевых клеток подвергаться апоптозу. Например, установлено, что величина АИ коррелирует с рядом клинических признаков заболевания [32]. Этот показатель был выше у больных с умеренно дифференцированными опухолями, чем с низкодифференцированными (5,74 и 3,98% соответственно), у больных с N₁ степенью поражения лимфатических узлов по сравнению с пациентами с N₂ степенью (6,11 и 3,72% соответственно), в отсутствие мутаций гена *p53* (6,26%), чем при их наличии (4,42%). В группе больных с высокими показателями АИ частота рецидивов была ниже (15%), чем у больных с низкими значениями АИ (22%). Вместе с тем, не удалось выявить самостоятельного прогностического значения АИ. Помимо общеклинических показателей, прогностическими признаками были: экспрессия антиапоптотического белка Bcl-2 (ассоциация с более частыми рецидивами) и мутации гена *p53* (негативный фактор выживаемости и возникновения рецидивов заболевания) [32]. В качестве дополнительного фактора прогноза предложено использовать совместное определение АИ и белка p27^{Kip1}, ассоциированного с пролиферацией клеток [41]. Наихудшие показатели 5-летней выживаемости имели больные с низкими значениями АИ при отсутствии белка p27^{Kip1}.

Прогноз при *гепатоцеллюлярном раке* обычно неблагоприятный. По данным отделения гастроэнтерологии и гепатологии Университета г. Вены (Австрия) медиана выживаемости при этом заболевании не превышает 8 мес [31]. Использование таких

клинических параметров как величина опухолевой массы, поражение регионарных лимфатических узлов, концентрация билирубина в сыворотке крови более 2 мг/дл, наличие тромбоза порталных вен, величина протромбинового индекса менее 70%, концентрация α-фетопротеина более 180 МЕ/мл, позволило выделить три группы больных с медианой выживаемости 15,2, 7,2 и 2,6 мес [31]. Молекулярно-биологические маркеры также имеют самостоятельное прогностическое значение, хотя они хуже коррелируют с продолжительностью жизни больных. Так, прогноз был хуже при снижении продукции белка p27 [39]. Величина АИ обратно коррелировала с пролиферативной активностью опухолевых клеток и была выше у больных с низкой степенью дифференцировки опухоли, большей опухолевой массой, инвазией в порталную вену и наличием внутривенных метастазов. Это позволило Y. Ito и соавт. [14] рассматривать высокие значения АИ в качестве самостоятельного фактора негативного прогноза.

Для *холангиоцеллюлярного рака* классическими факторами прогноза считают размер первичного опухолевого очага и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. При этом другие показатели имеют дополнительное прогностическое значение, хотя и обнаружена их связь с продолжительностью жизни пациентов. Так, выраженная васкуляризация ткани опухоли, мутации гена *p53*, высокие значения АИ и отсутствие экспрессии белка Bcl-2 соответствовали худшему прогнозу заболевания, наличию регионарных метастазов и низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток [15].

При *раке гортани* среди молекулярно-биологических прогностических маркеров наибольшее значение имеют антигены CD15 и Ki-67 (маркер пролиферативной активности клеток), экспрессия которых положительно коррелирует с высокой частотой развития послеоперационных рецидивов [34]. В ретроспективном исследовании 172 больных установлено, что показатель 10-летней выживаемости больных с высокими значениями АИ клеток первичной опухоли значительно ниже, чем у больных с низкими значениями АИ — 47 и 81% соответственно. Установлено, что АИ имеет самостоятельное прогностическое значение наряду со стадией заболевания и гистологическим типом опухоли [12].

В ходе масштабного кооперированного исследования, проведенного с 1983 по 1994 г. в Филадельфии (США) и включавшего 1999 больных *раком легкого*, было показано, что основными клиническими факторами благоприятного прогноза заболевания являются: отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов и плевры, нормальные показатели функциональных легочных тестов и основных биохимических показателей сыворотки крови, отсутствие анемии, потеря массы тела менее 8%, индекс Карновского не менее 90, гистологический тип опухоли (аденокарцинома), женский пол, возраст до

70 лет, адьювантная терапия с применением производных платины [45]. В большинстве исследований было показано, что высокие значения АИ коррелируют с большей продолжительностью жизни больных с немелкоклеточным раком легкого [22]. F. Tanaka и соавт. [37] проанализировали 5-летнюю выживаемость таких больных после радикальной операции (стадия заболевания T1N0M0) в зависимости от показателя АИ. При АИ менее 5% ПИ опухолевых клеток составил в среднем 32,3%, а показатель 5-летней выживаемости — 74,7%. При средних (5–10%) и высоких (11–25%) значениях АИ величина ПИ оказалась выше (48,0 и 54,3% соответственно), а показатель выживаемости — ниже (51,6 и 57,8% соответственно). При очень высоких значениях АИ клеток первичной опухоли (более 25%) у больных были наилучшие показатели 5-летней выживаемости — 83,2% (ПИ 50,7%). Сделан вывод о наилучшем прогнозе заболевания у больных, у которых процессы гибели клеток опухоли преобладают над процессами их пролиферации. Данные об экспрессии отдельных белков, ассоциированных с апоптозом, в основном согласуются с таким выводом. Так, экспрессия в ткани опухоли каспазы-3 [19], а также дефицит антиапоптотического белка сурвивина коррелируют с меньшим размером опухоли, отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов и лучшими показателями выживаемости больных (87 и 41 нед соответственно) [24]. Больные немелкоклеточным раком легкого имели лучший прогноз в тех случаях, когда в опухолевых клетках выявляли рецептор Fas, его лиганд (FasL) и каспазу-3 [44]. Многофакторный анализ различных прогностических показателей позволил сделать заключение, что наиболее важными у этих больных являются: стадия заболевания, вовлечение в злокачественный процесс лимфатических узлов, экспрессия рецептора Fas и ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). Установлено, что важными показателями прогрессии аденокарциномы легкого являются характер экспрессии ассоциированных с апоптозом белков p53 и Bcl-2, а также ПИ [7]. Авторы цитируемой работы считают, что эти критерии могут быть использованы для более точного прогноза заболевания.

При *мезотелиоме плевры* худший прогноз имели пациенты с величинами ПИ более 8% и АИ — более 0,75% [16]. При этом Bcl-2-отрицательные опухоли имели более высокий АИ, чем Bcl-2-положительные мезотелиомы (1,25 и 0,47% соответственно; $p = 0,014$), что указывает на обратную зависимость между уровнем экспрессии Bcl-2 и АИ [35]. Период выживания 50% больных злокачественной мезотелиомой плевры с низким ПИ (экспрессия белка p27^{Kip1}) был равен 4–6 мес, тогда как у таких же больных с высокими значениями ПИ — 10–11 мес [5]. Сделан вывод о значимости ПИ как независимого фактора прогноза при злокачественной мезотелиоме (чем меньше ПИ, тем хуже прогноз). Вместе с тем, авторы цитируемой работы не выявили взаи-

мосвязи между показателями ПИ и АИ при злокачественной мезотелиоме.

При *раке молочной железы* (РМЖ) самостоятельное негативное прогностическое значение имеют высокая пролиферативная активность клеток, экспрессия гена *erbB-2*, снижение внутриклеточной концентрации белка p27^{Kip1}, отсутствие рецепторов эстрогенов и прогестерона [6]. При рассмотрении значения АИ для прогноза течения РМЖ в качестве отдельно взятого показателя получены противоречивые результаты. По данным J. Wu и соавт. [46], более высокие значения АИ положительно коррелировали с лучшей общей выживаемостью больных с инвазивной формой РМЖ и более длительным безрецидивным периодом. В то же время R. Gonzalez-Camroga и соавт. [9] обнаружили связь между низкими значениями АИ и I стадией заболевания, отсутствием белка p53 и экспрессией антиапоптотического белка Bcl-2. В III стадии протокового РМЖ опухолевые клетки часто не экспрессировали белок Bcl-2, но имели p53 и характеризовались более высокими значениями АИ. Корреляцию между высоким АИ, пролиферативной активностью опухолевых клеток и худшей выживаемостью больных РМЖ выявили M. Vakkala и соавт. [43]. Имеются сходные данные о взаимосвязи между высокими показателями АИ с одной стороны и высоким ПИ, отсутствием белка Bcl-2, большей массой опухоли, поражением лимфатических узлов и экспрессией белка p53 — с другой [50]. K. Tanaka и соавт. [38] обнаружили, что экспрессия в клетках опухоли молочной железы антиапоптотического белка сурвивина (одного или в комбинации с другим антиапоптотическим белком Bcl-2) предполагает худший прогноз заболевания. При этом во всех образцах опухолей, в которых выявляли сурвивин, значения АИ были меньшими, чем в опухолях, где этот белок отсутствовал. Поскольку многофакторный анализ у таких больных показал независимость АИ от других прогностических показателей, экспрессию сурвивина, ингибирующего апоптоз, можно также считать самостоятельным прогностическим показателем при опухолях молочной железы.

Результаты многофакторного анализа показали, что при *раке почки* самостоятельными прогностическими параметрами являются стадия заболевания и ПИ. АИ имел прогностическое значение только в случае использования однофакторного анализа. При этом низкие значения АИ коррелировали с экспрессией мутантной формы белка p53 и плохим прогнозом заболевания [40]. Наихудший прогноз был отмечен у больных с высоким ПИ, выраженной васкуляризацией ткани опухоли и низким АИ [48]. Для карциномы почки в стадии G_I (критерий G характеризует степень дифференцировки клеток опухоли) характерны более высокие значения АИ, чем в стадии G_{II}/G_{III} [11]. При светлоклеточном раке почки также отмечены более высокие показатели АИ, чем при хромофильном раке. Сделан вывод, что прогрессия рака почки от высоко-

дифференцированных к низкодифференцированным формам сопровождается заметным уменьшением количества апоптических клеток.

К самостоятельным показателям общей выживаемости больных **раком мочевого пузыря** и длительности безрецидивного течения заболевания следует отнести: гистологический тип опухоли, стадию заболевания, мутации гена *p53*, ПИ и АИ. Повышение значений АИ является неблагоприятным фактором общей продолжительности жизни и длительности безрецидивного периода у больных переходной-клеточной формой рака мочевого пузыря и, совместно со стадией Т, может быть критерием прогноза инвазивной формы опухоли [20]. С целью стандартизации анализа апоптоза D. Grossman и соавт. [10] разработали тест для определения содержания антиапоптического белка сурвивина в моче больных раком мочевого пузыря. У доноров данный белок не удается обнаружить с помощью метода Bio-Dot и моноклональных антител к сурвивину. В то же время он выявлен практически во всех образцах мочи больных с впервые диагностированными или рецидивирующими опухолями мочевого пузыря. Сурвивин отсутствовал в моче 32 из 36 больных после проведения курса полихимиотерапии и при отрицательных результатах цистоскопии. Установлена прямо пропорциональная зависимость между концентрацией сурвивина в моче и стадией рака мочевого пузыря. Комплексный анализ различных факторов показал, что ПИ, определяемый по экспрессии белка Ki-67, в клетках опухоли мочевого пузыря может варьировать от 0 до 60% (в среднем 14%), тогда как гиперэкспрессия циклина D1 выявляется в 39% случаев и отсутствие белка Rb — в 23% опухолей [25]. Интересно отметить, что высокий ПИ у этих больных был ассоциирован с экспрессией проапоптического белка p53 ($p = 0,04$) и циклина D1 ($p = 0,023$). При этом время образования отдаленных метастазов оказалось значительно короче у больных, у которых ПИ был высоким, а значения АИ не превышали средние значения (0,6%). Хотя ни один из указанных показателей не коррелировал с общей выживаемостью больных, полученные данные, однако, указывают на значение уровня экспрессии белка p53 и АИ для определения прогноза лечения больных раком мочевого пузыря с помощью ионизирующего излучения [25].

А.М. Stapleton и соавт. [36] показали, что в дополнение к общеклиническим данным (размер опухоли, клиническая стадия, концентрация специфического антигена предстательной железы в сыворотке крови) самостоятельное прогностическое значение среди других прогностических факторов при **раке предстательной железы** имеют показатель АИ и экспрессия в ткани опухоли мутантной формы белка p53, но не величина ПИ. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости таких больных после радикальной простатэктомии был низким (7%) при малых значениях АИ (<0,87), тогда как при АИ, превышающем 1%, он составлял около 50% [3].

Для прогноза **рака шейки матки** большое значение имеет комплексное определение АИ и степени васкуляризации ткани опухоли. 100%-й показатель 3-летней безрецидивной выживаемости отмечен у женщин с высоким АИ и слабо выраженным ангиогенезом, тогда как у женщин с низкими значениями АИ и интенсивным ангиогенезом он составил лишь 3% [49].

Важным фактором прогноза **рака яичника** является экспрессия рецепторов стероидных гормонов в опухолевых клетках. Так, в 10,2% случаев рака яичника наличие рецепторов прогестерона при отсутствии рецепторов эстрогенов (ER^-PR^+) ассоциировано с лучшим прогнозом, более высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток и ранней стадией заболевания. Показатель 5-летней выживаемости у таких больных составлял 81,3% по сравнению с 45,3% при других сочетаниях экспрессии рецепторов стероидных гормонов [26]. Определяя количество апоптических клеток в ткани опухоли, М.Е. McMenamin и соавт. [23] обнаружили, что более высокие значения АИ коррелируют с худшей выживаемостью больных с серозным раком яичника, причем величина АИ не зависит от наличия мутаций гена *p53*. В то же время M. Baekelandt и соавт. [4], изучая экспрессию белков p53, Вах, Bcl- χ_2 и Mcl-1 при III клинической стадии рака яичника, получили противоположные результаты. Они показали, что ни один из этих маркеров не имел самостоятельного прогностического значения, хотя величина соотношения содержания белков Вах : Bcl-2 была важной не только для прогноза заболевания, но и для определения степени дифференцировки опухолевых клеток, наличия асцита и развития отдаленных метастазов. Комплексное определение экспрессии p53 и соотношения Вах : Bcl-2 в ткани опухоли позволило выделить группы больных с более длительной (медиана 104 мес) и короткой (16 мес) продолжительностью жизни. В то же время указанные маркеры не позволили оценить чувствительность опухолевых клеток к рекомендованной химиотерапии.

Результаты, полученные Н. Kuriyama и соавт. [21] у больных с **опухолью мозга**, показали, что уровень спонтанного апоптоза опухолевых клеток при glioblastoma multiforme (GBM) в целом превышает таковой в случае анапластической астроцитомы. При этом соотношение АИ : ПИ коррелирует ($p < 0,021$) с выживанием больных GBM (чем выше значение АИ : ПИ, тем более благоприятный прогноз). При астроглиомах увеличение содержания апоптических клеток, а также высокий уровень экспрессии FasL и каспазы-1 положительно коррелируют со степенью дифференцировки опухолей у больных, которые имели более длительный период выживания [8]. Интересно, что у больных астроцитомы величина ПИ (определяемая с помощью моноклональных антител против MIB-1) обратно коррелировала со временем возникновения рецидива заболевания — чем выше был ПИ, тем скорее наступал рецидив [30].

Опухоли мягких тканей представляют собой гетерогенную группу новообразований. Н. Nakanishi

и соавт. [27] исследовали 65 случаев сарком мягких тканей (29 — злокачественная фиброзная гистиоцитома, 11 — липосаркома, 11 — синовиальная саркома, 5 — злокачественные опухоли нейрогенного происхождения; в 9 случаях точный гистогенез опухоли не был установлен). Изучая АИ, экспрессию белков Bcl-2 и p53, они показали, что наличие мутаций гена *p53* не коррелирует с выживаемостью больных, размером опухоли, степенью гистологической злокачественности и наличием в ней очагов некроза. В то же время многофакторный анализ позволил установить самостоятельное прогностическое значение белка Bcl-2. Его экспрессия обнаружена в 43% случаев и была ассоциирована с меньшим размером опухоли и лучшим прогнозом заболевания. Так, у больных с Bcl-2-позитивными опухолевыми клетками показатель 5-летней выживаемости составлял 87% и только 53% — при отсутствии экспрессии белка Bcl-2. При этом величина АИ не зависела от уровня экспрессии Bcl-2 и была выше при саркомах с низкой степенью злокачественности, чем в умеренно и высоко злокачественных опухолях. Аналогичные данные получены другими исследователями [17]. В случае синовиальной саркомы важное значение имеют дополнительные прогностические факторы, так как течение этого заболевания мало зависит от гистологической формы опухоли. Показано, что чаще всего опухолевые клетки гиперэкспрессируют антиапоптотический белок Bcl-2. В то же время показатель АИ не зависит от экспрессии белка Bcl-2, и его значения, превышающие средние показатели ($> 0,8\%$), коррелируют с плохим прогнозом заболевания ($p < 0,0001$) [17].

В заключение следует отметить, что величина АИ при ряде онкологических заболеваний может служить самостоятельным фактором прогноза. Однако далеко не всегда клинические исследования подтверждают концепцию о том, что высокие значения АИ свидетельствуют о чувствительности опухолевых клеток к регуляторным воздействиям со стороны иммунной системы и коррелирует с большей продолжительностью жизни больных. Подобная связь отмечена при обследовании больных раком желудка, толстой и прямой кишки, легкого, мочевого пузыря, шейки матки. В то же время у больных раком печени, гортани, молочной железы, предстательной железы, яичника и саркомами мягких тканей высокие значения АИ являются скорее негативным прогностическим фактором. Это свидетельствует о сложности патогенеза опухолевого процесса и разнообразии механизмов, способствующих опухолевому росту. Можно надеяться, что разработанный недавно метод визуализации апоптотических клеток *in vivo* после внутривенного введения меченого радиоактивным технецием конъюгата аннексина V с этилендицистеином [47] позволит оптимизировать количественную оценку АИ в опухолевой ткани. Такой подход, скорее всего, будет иметь важное значение не только для определения прогноза онкологического

заболевания, но также для мониторинга эффективности применяемой противоопухолевой терапии.

Кроме того, важно отметить, что в ряде случаев величина АИ в образцах опухолевой ткани коррелирует с пролиферативной активностью клеток опухоли. Эти данные подтверждают существующее представление о тесной взаимосвязи между процессами деления и элиминации клеток в реализации гомеостатического контроля. Наиболее ярким подтверждением чего можно считать следующее наблюдение. Хотя известно, что апоптозу могут подвергаться клетки, находящиеся в любой фазе клеточного цикла, большая часть клеток погибает преимущественно в G_1 -фазе [42]. При этом многие белки (p53, Rb, циклин D1 и др.), которые являются основными регуляторами клеточного цикла, могут одновременно выступать в роли индукторов апоптоза. Поэтому при оценке прогноза онкологических заболеваний следует учитывать как значения АИ, так и степень вырженности пролиферативной активности клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фильченков АА, Стойка РС. Трансформирующие факторы роста. Киев: Наук думка, 1994. 292 с.
2. Фильченков АА, Стойка РС. Апоптоз и рак. Киев: Морион, 1999. 184 с.
3. Aihara M, Scardino PT, Truong LD, *et al.* The frequency of apoptosis correlates with the prognosis of Gleason Grade 3 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1995; **75**: 522–9.
4. Baekelandt M, Holm R, Nesland JM, *et al.* Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3775–81.
5. Beer TW, Shepherd P, Pullinger NC. p27 immunostaining is related to prognosis in malignant mesothelioma. *Histopathology* 2001; **38**: 535–41.
6. Chappuis PO, Kapusta L, Begin LR, *et al.* Germline BRCA1/2 mutations and p27^{Kip1} protein levels independently predict outcome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 4045–52.
7. De Oliveira Carvalho PE, Antonangelo L, Bernardi FD, *et al.* Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2000; **30**: 478–86.
8. Ehrmann J, Jr, Rihakova P, Hlobilkova A, *et al.* The expression of apoptosis-related proteins and the apoptotic rate in glial tumors of the brain. *Neoplasma* 2000; **47**: 151–5.
9. Gonzalez-Campora R, Galera Ruiz MR, Vazquez Ramirez F, *et al.* Apoptosis in breast carcinoma. *Pathol Res Pract* 2000; **196**: 167–74.
10. Grossman D, Kim PJ, Schechner JS, Altieri DC. Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in human bladder carcinomas. *JAMA* 2001; **285**: 324–8.
11. Hindermann W, Berndt A, Wunderlich H, *et al.* Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes-classification and the occurrence of metastasis. *Pathol Res Pract* 1997; **193**: 1–7.
12. Hirvikoski P, Kumpulainen E, Virtaniemi J, *et al.* Enhanced apoptosis correlates with poor survival in patients with laryngeal cancer but not with cell proliferation, Bcl-2 or p53 expression. *Eur J Cancer* 1999; **35**: 231–7.
13. Ikeguchi M, Cai J, Yamane N, *et al.* Clinical significance of spontaneous apoptosis in advanced gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1999; **85**: 2329–35.
14. Ito Y, Matsuura N, Sakon M, *et al.* Both cell proliferation and apoptosis significantly predict shortened disease-free survival in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1999; **81**: 747–51.

15. Ito Y, Takeda T, Sasaki Y, *et al.* Bcl-2 expression in cholangiocellular carcinoma is inversely correlated with biologically aggressive phenotypes. *Oncology* 2000; **59**: 63–7.
16. Kahlos K, Soini Y, Paakko P, *et al.* Proliferation, apoptosis, and manganese superoxide dismutase in malignant mesothelioma. *Int J Cancer* 2000; **88**: 37–43.
17. Kawauchi S, Fukuda T, Oda Y, *et al.* Prognostic significance of apoptosis in synovial sarcoma: correlation with clinicopathologic parameters, cell proliferative activity, and expression of apoptosis-related proteins. *Mod Pathol* 2000; **13**: 755–65.
18. Kim TH, Han SU, Cho YK, Kim MW. Perigastric lymph node status can be a simple prognostic parameter in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; **47**: 1457–8.
19. Koomagi R, Volm M. Relationship between the expression of caspase-3 and the clinical outcome of patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**: 493–6.
20. Korkolopoulou P, Konstantinidou AE, Christodoulou P, *et al.* Apoptosis in bladder carcinomas detected with monoclonal antibody to single-stranded DNA: relation to cell cycle regulators and survival. *Urology* 2000; **56**: 516–20.
21. Kuriyama H, Lamborn KR, O'Fallon JR, *et al.* Prognostic significance of an apoptotic index and apoptosis/proliferation ratio for patients with high-grade astrocytomas. *Neuro-oncol* 2002; **4**: 179–86.
22. Macluskey M, Baillie R, Chandrachud LM, *et al.* High levels of apoptosis are associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**: 2123–8.
23. McMenamin ME, O'Neill AJ, Gaffney EF. Extent of apoptosis in ovarian serous carcinoma: relation to mitotic and proliferative indices, p53 expression, and survival. *Mol Pathol* 1997; **50**: 242–6.
24. Monzo M, Rosell R, Felip E, *et al.* A novel anti-apoptosis gene: re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2100–4.
25. Moonen L, Ong F, Gallee M, *et al.* Apoptosis, proliferation and p53, cyclin D1, and retinoblastoma gene expression in relation to radiation response in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **49**: 1305–10.
26. Munstedt K, Steen J, Knauf AG, *et al.* Steroid hormone receptors and long term survival in invasive ovarian cancer. *Cancer* 2000; **89**: 1783–91.
27. Nakanishi H, Ohsawa M, Naka N, *et al.* Immunohistochemical detection of Bcl-2 and p53 proteins and apoptosis in soft tissue sarcoma: their correlations with prognosis. *Oncology* 1997; **54**: 238–44.
28. Ohashi K, Nemoto T, Eishi Y, *et al.* Proliferative activity and p53 protein accumulation correlate with early invasive trend, and apoptosis correlates with differentiation grade in oesophageal squamous cell carcinomas. *Virchows Arch* 1997; **430**: 107–15.
29. Ohno S, Tachibana M, Shibakita M, *et al.* Prognostic significance of Fas and Fas ligand system-associated apoptosis in gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2000; **7**: 750–7.
30. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, *et al.* Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res* 2001; **7**: 267–78.
31. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, *et al.* Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001; **48**: 103–9.
32. Schwandner O, Schiedeck TH, Bruch HP, *et al.* Apoptosis in rectal cancer: prognostic significance in comparison with clinical histopathologic, and immunohistochemical variables. *Dis Colon Rectum* 2000; **43**: 1227–36.
33. Shibakita M, Tachibana M, Dhar DK, *et al.* Spontaneous apoptosis in advanced esophageal carcinoma: its relation to Fas expression. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 4755–9.
34. Sittel C, Eckel HE, Damm M, *et al.* Ki-67 (MIB1), p53, and Lewis-X (LeuM1) as prognostic factors of recurrence in T₁ and T₂ laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2000; **110**: 1012–7.
35. Soini Y, Kinnula V, Kaarteenaho-Wiik R, *et al.* Apoptosis and expression of apoptosis regulating proteins bcl-2, mcl-1, bcl-X, and bax in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 3508–15.
36. Stapleton AM, Zbell P, Kattan MW, *et al.* Assessment of the biologic markers p53, Ki-67, and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer* 1998; **82**: 168–75.
37. Tanaka F, Kawano Y, Li M, *et al.* Prognostic significance of apoptotic index in completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2728–36.
38. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, *et al.* Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; **6**: 127–34.
39. Tannapfel A, Grund D, Katalinic A, *et al.* Decreased expression of p27 protein is associated with advanced tumor stage in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000; **89**: 350–5.
40. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, *et al.* Incidence of apoptosis, cell proliferation and p53 expression in renal cell carcinomas. *Anticancer Res* 1997; **17**: 1155–62.
41. Tenjo T, Toyoda M, Okuda J, *et al.* Prognostic significance of p27^{kip1} protein expression and spontaneous apoptosis in patients with colorectal adenocarcinomas. *Oncology* 2000; **58**: 45–51.
42. Thomaïdou D, Mione MC, Cavanagh JF, Parnavelas JG. Apoptosis and its relation to the cell cycle in the developing cerebral cortex. *J Neurosci* 1997; **17**: 1075–85.
43. Vakkala M, Lahteenmaki K, Raunio H, *et al.* Apoptosis during breast carcinoma progression. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 319–24.
44. Volm M, Koomagi R. Relevance of proliferative and pro-apoptotic factors in non-small-cell lung cancer for patient survival. *Br J Cancer* 2000; **82**: 1747–54.
45. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, *et al.* Recursive partitioning analysis of 1999 radiation therapy oncology group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 1475–82.
46. Wu J, Shao Z, Jiang M. *In situ* DNA labeling apoptosis in breast cancer as related to prognosis. *Chung Hua Chung Liu Tsai Chih* 1997; **19**: 100–2.
47. Yang DJ, Azhdarinia A, Wu P, *et al.* In vivo and in vitro measurement of apoptosis in breast cancer cells using 99mTc-EC-annexin V. *Cancer Biother Radiopharm* 2001; **16**: 73–83.
48. Yoshino S, Kato M, Okada K. Clinical significance of angiogenesis, proliferation and apoptosis in renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2000; **20**: 591–4.
49. Zaghoul MS, El Naggat M, El Deeb A, *et al.* Prognostic implication of apoptosis and angiogenesis in cervical uteri cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48**: 1409–15.
50. Zhang GJ, Kimijima I, Abe R, *et al.* Apoptotic index correlates to Bcl-2 and p53 protein expression, histological grade and prognosis in invasive breast cancers. *Anticancer Res* 1998; **18**: 1989–98.

PROGNOSTIC VALUE OF APOPTOTIC AND PROLIFERATIVE INDICES IN SOLID TUMORS

I.V. Abramenko, A.A. Philchenkov

Summary. Disorders occurring in the processes of physiological cell death (apoptosis) and cell proliferation are known to promote malignant growth. Given this, measurement of parameters of the apoptotic death and proliferative activity of tumor cells may be of great prognostic worth. The review presents recent data dealing with measurement of the apoptotic index and proliferative index in samples of tumor tissue. Prognostic value of said parameters for patients with various solid tumors is discussed.

Key Words: gastrointestinal malignancies, tumors of respiratory organs, breast cancer, genito-urinary carcinomas, gynecological malignancies, brain tumors, neoplasms of soft tissues, mesothelioma, apoptosis, proliferation, survival.