

Потенциальные прогностические маркеры аденокарцином и аденоплоскоклеточного рака шейки матки

А.Д. Колина^{1,2}, Н.В. Данилова^{1,2,3}, Ю.Ю. Андреева⁴

¹ Факультет фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Университетская клиника Медицинского научно-образовательного института ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Аденокарцинома и аденоплоскоклеточный рак шейки матки в совокупности составляют до 20% всех случаев рака указанной локализации. Они представляют собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся по клиническому течению, факторам риска, морфологическим особенностям, ответу на лечение и прогнозу. Целью исследования был систематический анализ данных литературы о потенциальных предикторах этих гистологических подтипов рака шейки матки, включая маркеры раковых стволовых клеток CD44 и CD10, а также маркер желудочной/кишечной дифференцировки MUC5AC, которые могут помочь в стратификации риска у пациенток с указанными опухолями. Проведен поиск литературы на английском языке с использованием электронных баз данных PubMed и Web of Science. Также были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные с января 1995 года по декабрь 2024 года. В соответствии с критериями включения и исключения из 284 публикаций были отобраны 29 исследований (24 исследования типа случай–контроль и пять когортных). В результате анализа источников сделан вывод, что маркеры CD44 и CD10 являются предикторами негативного прогноза при плоскоклеточном раке шейки матки, при этом информация о прогностической значимости данных белков при неплоскоклеточных карциномах шейки матки крайне ограничена и требует дальнейшего изучения. Что касается маркера MUC5AC, показана его связь со степенью дифференцировки аденокарцином шейки матки, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального косвенного предиктора при данных опухолях.

Ключевые слова: рак шейки матки, прогноз, CD44, CD10, MUC5AC, иммуногистохимия

Для корреспонденции: Арина Дмитриевна Колина. E-mail: arina.zaharkina@mail.ru

Для цитирования: Колина А.Д., Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю. Потенциальные прогностические маркеры аденокарцином и аденоплоскоклеточного рака шейки матки. Клини. эксп. морфология. 2025;14(5):5–13. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.5-13.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 29.05.2025. Получена после рецензирования 18.06.2025. Принята в печать 27.06.2025.

Potential prognostic markers of adenocarcinomas and adenosquamous carcinoma of the cervix

A.D. Kolina^{1,2}, N.V. Danilova^{1,2,3}, Yu.Yu. Andreeva⁴

¹ Faculty of Fundamental Medicine of Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² University Clinic of Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. Adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix account for up to 20% of all cervical cancers. These subtypes represent a heterogeneous group of tumors that differ in clinical course, risk factors, morphology, treatment response, and prognosis. This study aimed to systematically review the literature on

potential prognostic predictors of these histological subtypes of cervical cancer, including cancer stem cell markers CD44 and CD10 and gastric/intestinal differentiation marker MUC5AC, which may help in risk stratification in affected patients. We searched PubMed and Web of Science databases for English-language publications from January 1995 to December 2024 and screened references from relevant studies. Out of 284 papers, we selected 29 studies (24 case-control studies and 5 cohort studies) according to inclusion and exclusion criteria. The analysis showed that CD44 and CD10 markers are negative prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the cervix; however, evidence on their prognostic value in non-squamous carcinomas of the cervix is scarce and requires further study. MUC5AC expression correlated with the degree of differentiation in cervical adenocarcinomas, which suggests its potential role as an indirect prognostic predictor in these tumors.

Keywords: cervical cancer, prognosis, CD44, CD10, MUC5AC, immunohistochemistry

Corresponding author: Arina D. Kolina. E-mail: arina.zaharkina@mail.ru

For citation: Kolina A.D., Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu. Potential prognostic markers of adenocarcinomas and adenosquamous carcinoma of the cervix. Clin. exp. morphology. 2025;14(5):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.5-13.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 29.05.2025. **Received in revised form** 18.06.2025. **Accepted** 27.06.2025.

Введение

За последние 40 лет заболеваемость раком шейки матки (РШМ) снизилась более чем на 40% благодаря широкому внедрению цитологического скрининга [1]. Тем не менее абсолютная частота аденокарциномы и аденоплоскоклеточного РШМ и их относительная частота по сравнению с плоскоклеточным раком (ПКР) РШМ возросли: в настоящее время на долю аденокарциномы и аденоплоскоклеточного РШМ в совокупности приходится около 20% всех диагнозов «рак шейки матки», что значительно выше, чем 5–10%, наблюдавшихся в 1970-х годах [1, 2]. В ряде исследований показано, что аденокарцинома и аденоплоскоклеточный РШМ имеют худший прогноз в сравнении с ПКР шейки матки [3–5]. Значительное число случаев аденокарциномы и аденоплоскоклеточного РШМ регистрируется на поздних стадиях, когда 5-летняя выживаемость составляет менее 20% [6]. Кроме того, аденокарцинома и аденоплоскоклеточный РШМ представляют собой гетерогенную группу опухолей, различающихся по эпидемиологическим, морфологическим и прогностическим характеристикам, чем обусловлена необходимость поиска новых перспективных предикторов для своевременной стратификации риска у пациенток с этими опухолями. Целью настоящего исследования был систематический обзор данных литературы, касающихся потенциальных прогностических параметров РШМ: маркеров раковых стволовых клеток, включая CD44 и CD10, а также маркера желудочной/кишечной дифференцировки MUC5AC.

Отбор исследований

Проведен поиск литературы на английском языке с использованием электронных баз данных PubMed и Web of Science. Наряду с этим были проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные с января 1995 года по декабрь

2024 года, в соответствии со следующими критериями включения.

- Исследование должно относиться к типам обзор, случай–контроль или когортное.
- Исследование должно содержать данные о маркерах раковых стволовых клеток CD44 и CD10, а также маркере желудочной/кишечной дифференцировки MUC5AC.
- Исследование должно включать пациенток с подтвержденным диагнозом «рак шейки матки» любой стадии с гистологическим типом «плоскоклеточный рак», «аденокарцинома» или «аденоплоскоклеточный рак».
- Исследование должно включать анализ связи маркеров CD44, CD10 и MUC5AC с клинико-морфологическими параметрами опухоли и прогнозом у пациенток с РШМ.
- Исследование должно содержать результаты иммуногистохимического анализа маркеров CD44, CD10 и MUC5AC, выполненного на образцах парафиновых блоков РШМ.

Критерии исключения: анализ цитологических образцов РШМ, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций и докладов.

В соответствии с критериями включения и исключения из 284 публикаций были отобраны 29 исследований (24 исследования типа случай–контроль и пять когортных).

Прогностическая значимость маркера опухолевых стволовых клеток CD44 при раке шейки матки

CD44 является трансмембранным гликопротеином клеточной поверхности и участвует в клеточной адгезии, выступая в качестве рецептора для компонентов внеклеточного матрикса, таких как гиалуроновая кислота, фибронектин, коллаген и остеопонтин [7].

Сигнальные пути, активируемые CD44, представлены на рисунке 1 [8]. Посредством влияния на ключевые нижележащие сигнальные каскады, включая PI3K/АКТ и MAPK/ERK, CD44 регулирует процессы пролиферации и инвазии опухолевых клеток [8].

Кроме того, белок CD44 является маркером раковых стволовых клеток (РСК) – небольшой субпопуляции опухолевых клеток, обладающих способностью к плюрипотентности, дифференцировке в различные типы клеток и самообновлению. Роль РСК в канцерогенезе РШМ продолжает изучаться, и на сегодняшний день CD44 выступает одним из ключевых маркеров РСК при данной онкопатологии [9, 10]. В многочисленных исследованиях рассматривалась экспрессия разных изоформ белка CD44 при ряде онкологических заболеваний: показано, что CD44 влияет на способность опухоли к инвазии, прогрессии и метастазированию [11, 12].

Что касается РШМ, в упомянутом выше исследовании S. Suwivat et al. [11] положительное иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание с антителом к белку CD44v6 встречалось в 57,7% случаев (30/52) во всей когорте пациенток с РШМ. При этом положительное окрашивание с антителом к CD44v6 отмечено в 85,7% случаев (24/28) при ПКР и в 25% случаев (6/24) при аденокарциноме шейки матки. Таким образом, частота положительного ИГХ окрашивания с антителом к белку CD44v6 была выше среди ПКР в сравнении с аде-

нокарциномой шейки матки ($p < 0,001$), что согласуется с данными более ранних работ [13, 14]. Кроме того, наблюдалась значимая связь между CD44-статусом и наибольшим размером опухоли ($p = 0,03$), однако взаимосвязи с такими параметрами как возраст, стадия по классификации FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства), наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах не выявлено. Анализ общей выживаемости пациенток также не выявил значимых отличий в зависимости от CD44-статуса опухоли. Напротив, в недавнем систематическом обзоре с метаанализом M.N. Fahmi et al. показано, что высокая интенсивность ИГХ окрашивания с антителом к белку CD44 ассоциировалась с более низкой общей выживаемостью пациенток при РШМ [15]. В другом исследовании, включавшем 40 образцов, полученных от пациенток с РШМ, была установлена связь положительного ИГХ окрашивания с антителом к белку CD44v6 с плохим прогнозом у пациенток с РШМ на III стадии по FIGO [16]. Более того, рядом авторов положительный CD44-статус охарактеризован как независимый прогностический параметр при РШМ на ранних стадиях [17]. Согласно данным, полученным M.Y. Weng et al. при исследовании 30 образцов от пациенток с РШМ, наличие положительного ИГХ окрашивания с антителом к белку CD44v6 было ассоциировано с присутствием региональных и отдаленных метастазов и с поздними стадиями РШМ ($p < 0,05$), при этом корреляция с возрастом пациенток, наибольшим размером опухоли, степенью дифференцировки и гистологическим типом РШМ не выявлена [18]. Таким образом, результаты, полученные при изучении прогностической роли белка CD44 при РШМ, противоречивы, что может быть обусловлено отличиями в размере выборок. Однако, согласно данным большинства исследователей, белок CD44 может рассматриваться в качестве косвенного маркера неблагоприятного прогноза при РШМ. Необходимо отметить, что подавляющее число работ посвящено изучению роли РСК при ПКР шейки матки, при этом в научной литературе имеются единичные работы, исследующие роль РСК при неплоскоклеточных карциномах шейки матки.

Еще одной крайне актуальной проблемой является резистентность пациенток с аденокарциномой и аденоплоскоклеточным РШМ к стандартной химиотерапии. Устойчивость к используемым в настоящее время стратегиям лечения связывают с РСК, которые считаются одной из возможных причин неудовлетворительных результатов лечения РШМ и других злокачественных опухолей [19–21]. Установлено, что РСК не только обладают потенциалом к опухолеобразованию, но также проявляют устойчивость к цитотоксическим препаратам и ионизирующему излучению, в том числе при опухолях женской половой системы [22]. В работе H. Lui et al. CD44+/CD24+-экспрессирующие клетки

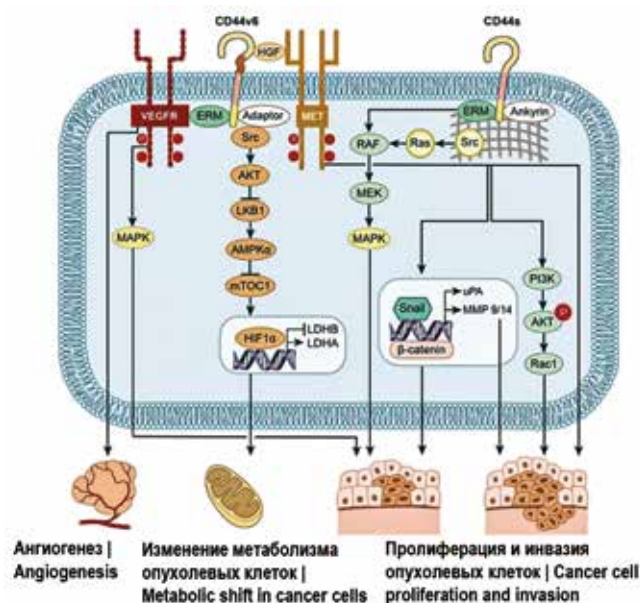


Рис. 1. Сигнальные пути, опосредованные CD44. Адаптировано из: Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. J Hematol Oncol [8]

Fig. 1. CD44-mediated downstream signaling pathways. Adapted from: Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. J Hematol Oncol [8]

РШМ проявляли устойчивость к облучению и демонстрировали свойства РСК [10]. Таким образом, CD44-статус может быть ценным прогностическим маркером резистентности к лучевой терапии при РШМ. Понимание основных механизмов, благодаря которым РСК способствуют устойчивости к химио- и лучевой терапии, позволит разработать более эффективные методы лечения для улучшения клинических исходов у пациенток с РШМ. Так, известно, что к механизмам резистентности, обусловленным РСК шейки матки, относятся способность к неограниченному делению, перепрограммирование клеток опухолевого микроокружения (включая опухоль-ассоциированные фибробласты и опухоль-ассоциированные макрофаги), влияние на сигнальные пути, опосредованные белками Wnt и Notch, эпигенетические механизмы (метилирование ДНК и др.), индукция эпителиально-мезенхимального перехода, активация неоангиогенеза [23]. Механизмы стволовых клеток РШМ, способствующие терапевтической устойчивости, схематически представлены на рисунке 2 [23]. В данном контексте особенно актуальными являются работы, посвященные поиску потенциальных таргетных препаратов, направленных на элиминацию РСК при опухолях женской половой системы [24, 25].

Малоизученным остается вопрос взаимосвязи РСК с иммунотерапевтическими маркерами, такими как микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) и положительное ИГХ окрашивание

с антителом к лиганду рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death ligand 1, PD-L1). Результаты многочисленных исследований показывают, что сложные механизмы взаимодействия между РСК и иммунным микроокружением играют значимую роль в возникновении, росте и метастазировании опухоли [26]. РСК способствуют перепрограммированию иммунных клеток в сторону проопухолевых фенотипов, в свою очередь, перепрограммированные иммунные клетки способствуют увеличению субпопуляции РСК и их стволовых способностей, таких как миграция клеток, клоногенность, устойчивость к лечению [27]. В недавнем исследовании 2023 года CD44+ статус был ассоциирован с мутационной нагрузкой опухоли и MSI-статусом в 10 и шести типах злокачественных новообразований, соответственно, что указывает на возможность использования данного маркера в качестве потенциального предиктора ответа на иммунотерапию [28].

Таким образом, исследование РСК может стать важным направлением в разработке терапевтических подходов при многих онкологических заболеваниях, включая РШМ, ввиду их значимой роли в канцерогенезе. Дальнейшее изучение РСК может открыть новые возможности для преодоления терапевтической резистентности при РШМ, что особенно важно для прогностически неблагоприятных гистологических подтипов РШМ, таких как аденокарцинома и аденоплоскоклеточный рак. Белок CD44 является предиктором

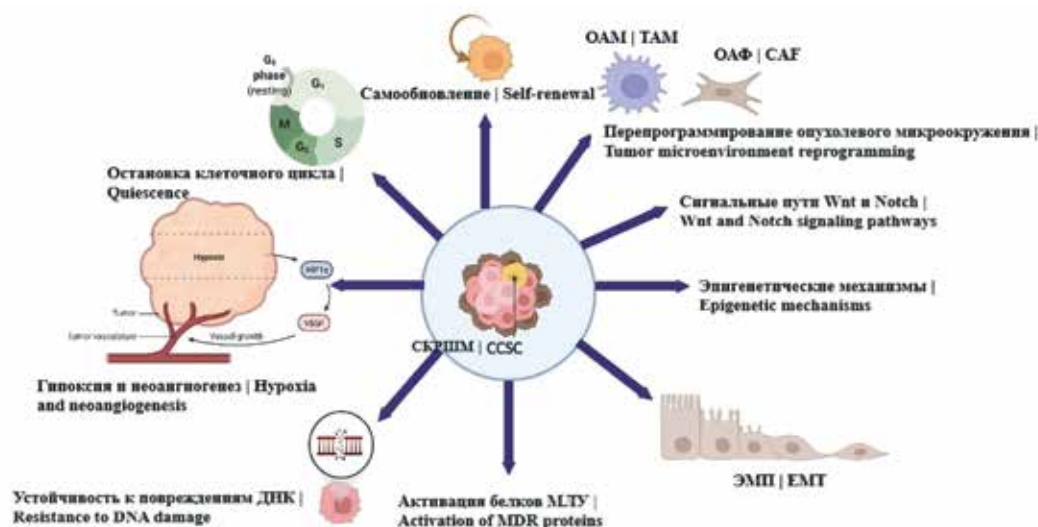


Рис. 2. Механизмы стволовых клеток рака шейки матки, способствующие химиорезистентности.

СКРШМ – стволовые клетки рака шейки матки; ОАМ – опухоль-ассоциированные макрофаги; ОАФ – опухоль-ассоциированные фибробласты; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; МДР – множественная лекарственная устойчивость. Адаптировано из: Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, Subbannayya Y, Pentimalli F, Giordano A et al. Cancer stem cells and their possible implications in cervical cancer: a short review. Int J Mol Sci [23]

Fig. 2. Mechanisms of cervical cancer stem cells contributing to chemoresistance.

CCSC – cervical cancer stem cells; TAM – tumor-associated macrophages; CAF – cancer-associated fibroblasts; EMT – epithelial-mesenchymal transition; MDR – multidrug resistance. Adapted from: Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, Subbannayya Y, Pentimalli F, Giordano A et al. Cancer stem cells and their possible implications in cervical cancer: a short review. Int J Mol Sci [23]

неблагоприятного прогноза при стратификации риска у пациенток с ПКР шейки матки, однако его прогностическая значимость при неплоскоклеточных карциномах шейки матки требует дальнейшего изучения.

Биологическая роль маркера CD10 при раке шейки матки

Белок CD10, также известный как нейтральная эндопептидаза или неприлизин (neprilysin, NEP), – это цинк-зависимая мембраносвязанная эндопептидаза, представленная в организме в трансмембранной и растворимой формах. Являясь эктоферментом, CD10 способствует протеолитическому расщеплению различных субстратов и тем самым модулирует биологическую активность и доступность ряда пептидов, включая бомбезин, брадикинин и другие [29]. В некоторых работах была продемонстрирована связь между CD10+ окрашиванием и прогрессированием солидных опухолей [30, 31]. При этом точные механизмы влияния белка CD10 на прогрессию опухоли неясны. Некоторые авторы предполагают, что действие белка CD10 опосредовано деградацией внеклеточного матрикса и модуляцией внутриклеточных сигнальных путей [32], в то время как другие утверждают, что высокая интенсивность ИГХ окрашивания с антителом к белку CD10 является независимым фактором негативного прогноза при ряде онкологических заболеваний [33, 34]. Напротив, ряд исследований свидетельствует о снижении функциональной активности белка CD10, например при раке легкого и раке простаты [35]. Таким образом, данные о биологической роли белка CD10 в канцерогенезе противоречивы.

Необходимо подчеркнуть, что наличие CD10+ реакции, выявляемое в паренхиме и в строме опухоли, имеет разное клиническое значение. Так, наличие мембранно-цитоплазматического ИГХ окрашивания в клетках РШМ является ключевым прогностическим показателем [36]. При этом для рака молочной железы и ряда других онкологических заболеваний именно положительное окрашивание в клетках стромы опухоли является фактором негативного прогноза [37, 38].

Согласно немногочисленным исследованиям, CD10-реакция в клетках РШМ связана с повышенным риском опухолевой прогрессии [37]. Напротив, при раке молочной железы, раке желудка и колоректальном раке наблюдается обратная зависимость: высокая интенсивность ИГХ окрашивания с антителом к белку CD10 ассоциирована с плохим прогнозом [36, 39]. Таким образом, тканеспецифичная прогностическая двойственность подчеркивает необходимость изучения биологической роли CD10 в контексте конкретной патологии.

Важно отметить, что в норме плоский и железистый эпителий шейки матки характеризуются CD10-реакцией, что делает его обнаружение в образцах опухоли особенно важным [40].

Отдельно необходимо выделить роль белка CD10 в возникновении терапевтической устойчивости опу-

холей. Так, в ряде исследований выявлена связь между CD10+ статусом и химиорезистентностью при меланоме [41], ПКР головы и шеи [42], колоректальном раке [43]. При этом на сегодняшний день в научной литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению биологической роли белка CD10 в химиорезистентности РШМ. Рядом авторов обнаружено, что повышенная функциональная активность белка CD10 влияет на регуляцию экспрессии генов, включая *CD44*, *ALDH1*, *BM11*, *NANOG*, *OCT4* и *SOX2*, которые модулируют биологическую активность РСК [44]. Так, при ПКР полости рта положительный CD10-статус опухоли связан с возникновением РСК-подобных признаков опухолевых клеток и усилением таких важнейших для прогрессии опухоли способностей, как миграция клеток, инвазия, сфероидогенез и устойчивость к химиотерапии. В работе Y. Wang et al. замечено, что клетки ПКР полости рта, характеризующиеся высокой интенсивностью ИГХ окрашивания с антителом к белку CD10, также демонстрируют положительную экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, включая N-кадгерин и виментин, при этом в опухолевых клетках наблюдался низкий уровень ИГХ окрашивания с антителом к E-кадгерину, который участвует в образовании плотных контактов между эпителиоцитами [44]. Кроме того, авторами работы замечено, что исследуемые опухолевые клетки проявляли устойчивость к цисплатину.

Как было упомянуто ранее, исследования, посвященные изучению связи белка CD10 с терапевтической устойчивостью РШМ, отсутствуют. Тем не менее данные относительно других злокачественных опухолей могут позволить выявить механизмы, участвующие в резистентности РШМ к существующим методам лечения. На сегодняшний день описаны следующие механизмы: модуляция экспрессии антиапоптозных генов (наблюдается при меланоме) [41]; ферментативная деградация химиотерапевтических агентов и индукция экспрессии генов, ответственных за возникновение фенотипа РСК, включая *OCT3/4* и т.д. (наблюдается при ПКР головы и шеи) [45]. Принимая во внимание тканеспецифичную биологию и функции белка CD10, его прогностическая значимость при аденокарциноме и аденоплоскоклеточном раке шейки матки, а также роль в возникновении терапевтической устойчивости РШМ требуют уточнения при исследовании на репрезентативной выборке пациенток.

Маркер желудочной/кишечной дифференцировки MUC5AC: прогностический потенциал при раке шейки матки

Муцины – это семейство гликопротеинов, экспрессирующихся на поверхности эпителиальных клеток, включая протоки слезных и слюнных желез, выстилку респираторного, желудочно-кишечного, уротелиального и репродуктивного тракта [46]. MUC5AC относится к гелеобразующим муцинам и экспресси-

руется в конъюнктиве, среднем ухе, носоглотке, легких, желчном пузыре и желудке, где он обеспечивает защиту эпителия от повреждающих факторов [47]. MUC5AC+ окрашивание было выявлено в нормальном эндоцервикальном эпителии, а также при дольковой эндоцервикальной glandулярной гиперплазии (Lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH), LEGH с атипией и ВПЧ-неассоциированной эндоцервикальной аденокарциноме желудочного типа (GAC) [48]. GAC включает аденокарциному с минимальными изменениями (Minimal deviation adenocarcinoma, MDA), высокодифференцированную GAC (GAC-MDA, ранее известную как злокачественная аденома), а также умеренно и низкодифференцированные варианты ВПЧ-неассоциированной эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа (GAC-nonMDA). Полученные результаты позволили предполагать, что MUC5AC+ окрашивание может наблюдаться и в иных гистологических подтипах аденокарцином шейки матки, что позднее было обнаружено в другой работе [49]. Авторы исследовали 101 образец ПКР шейки матки и 108 образцов аденокарцином шейки матки и установили, что частота MUC5AC+ окрашивания составила 81,48% среди аденокарцином шейки матки и 9,9% среди ПКР шейки матки [49]. Кроме того, в том же исследовании была проанализирована связь между MUC5AC+ реакцией и клинико-морфологическими характеристиками аденокарцином шейки матки, а также статусом общей выживаемости пациенток. Согласно полученным результатам, отрицательная ИГХ реакция с антителом к белку MUC5AC ассоциировалась с низкой степенью дифференцировки опухоли ($p=0,036$), при этом связи с такими параметрами как возраст, наибольший размер опухоли, глубина инвазии и наличие метастазов в лимфатических узлах выявлено не было ($p>0,05$). Анализ общей выживаемости пациенток также не выявил зависимости между MUC5AC-статусом и прогнозом при аденокарциноме шейки матки ($p>0,05$). Что касается связи с гистологическим подтипом аденокарциномы, MUC5AC+ окрашивание наблюдалось в 100% случаев при муцинозной аденокарциноме кишечного типа, 66,67% случаев при вилоклеточной аденокарциноме, 75% случаев при эндометриальной аденокарциноме, 100% случаев при светлоклеточной аденокарциноме, 100% случаев при серозной аденокарциноме, 50% случаев при аденоплоскоклеточном раке и 100% случаев при инвазивной многослойной муцинопродукующей карциноме. Таким образом, частота MUC5AC+ окрашивания не имела статистических различий между гистологическими подтипами аденокарцином шейки матки ($p>0,05$) [49].

Интересные данные получены в немногочисленных исследованиях, касающихся общности молекулярных механизмов возникновения GAC и аденокарцином панкреатобилиарного типа. В ряде работ продемонстрировано, что эти опухоли проявляют морфологическое и иммунофенотипическое сходство [50]. Принимая во

внимание имеющиеся данные о том, что MUC5AC является перспективным прогностическим маркером при раке поджелудочной железы [51], представляет интерес изучение биологической роли белка MUC5AC при аденокарциномах шейки матки.

Таким образом, прогностическая значимость белка MUC5AC продемонстрирована для некоторых онкологических заболеваний, например для рака поджелудочной железы. При этом в литературе имеются немногочисленные работы, демонстрирующие связь белка MUC5AC со степенью дифференцировки аденокарцином шейки матки, однако отсутствие взаимосвязи с другими клинико-морфологическими параметрами опухоли может быть обусловлено недостаточным размером выборки.

Заключение

Важной задачей современной медицины является поиск предикторов для своевременной стратификации риска у пациенток с аденокарциномой и аденоплоскоклеточным раком шейки матки, представляющими собой гетерогенную группу опухолей, отличающихся по прогностическим особенностям. В настоящее время большинство исследований, посвященных прогностической роли маркеров раковых стволовых клеток CD44 и CD10, проводится при плоскоклеточном раке шейки матки: показана их связь с неблагоприятным прогнозом при данном гистологическом подтипе. При этом для неплоскоклеточных карцином шейки матки данные крайне ограничены, что затрудняет их клиническое применение и обуславливает необходимость дальнейшего изучения прогностического потенциала белков CD44 и CD10 среди пациенток с этими опухолями. Имеются немногочисленные работы, демонстрирующие связь белка MUC5AC со степенью дифференцировки аденокарцином шейки матки, что позволяет рассматривать этот маркер в качестве потенциального косвенного предиктора при обозначенных новообразованиях.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования относится недостаточный объем информации по прогностической значимости маркеров CD44, CD10 и MUC5AC при аденоплоскоклеточном раке шейки матки в связи с низкой частотой встречаемости данного гистологического подтипа.

Study limitations

The main limitation of this study is insufficient amount of data on the prognostic significance of the CD44, CD10, and MUC5AC markers in adenosquamous carcinoma of the cervix, due to the low incidence of this histological subtype.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, Lacey JV Jr, Devesa S. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in-

- cidence trends among white women and black women in the United States for 1976–2000. *Cancer*. 2004;100(5):1035–44. DOI: 10.1002/cncr.20064.
2. Bray F, Carstensen B, Möller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(9):2191–9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0231.
3. Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, Neugut AI, Burke WM, Lu YS et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;125(2):287–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.012.
4. Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Curr Oncol Rep*. 2014;16(12):416. DOI: 10.1007/s11912-014-0416-y.
5. Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, Kawano M, Suzuki O, Miyatake T et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2–IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012;127(1):114–20. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.06.021.
6. Giannella L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Grelloni C, Fichera M, Sartini G et al. HPV-negative adenocarcinomas of the uterine cervix: from molecular characterization to clinical implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23:15022. DOI: 10.3390/ijms232315022.
7. Weng X, Maxwell-Warburton S, Hasib A, Ma L, Kang L. The membrane receptor CD44: novel insights into metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2022;33(5):318–32. DOI: 10.1016/j.tem.2022.02.002.
8. Chen C, Zhao S, Karnad A, Freeman JW. The biology and role of CD44 in cancer progression: therapeutic implications. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):64. DOI: 10.1186/s13045-018-0605-5.
9. Jagupilli A, Elkord E. Significance of CD44 and CD24 as cancer stem cell markers: an enduring ambiguity. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:708036. DOI: 10.1155/2012/708036.
10. Liu H, Wang YJ, Bian L, Fang ZH, Zhang QY, Cheng JX. CD44+/CD24+ cervical cancer cells resist radiotherapy and exhibit properties of cancer stem cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(9):1745–54. PMID: 27212166.
11. Suwiwat S, Tungsinmunlong K, Siriaungkul S. Expression of CD44v6 and RCAS1 in uterine cervical carcinoma infected with human papillomavirus and its effect on cell proliferation and differentiation. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(7):2431–9. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.7.2431.
12. Soleimani A, Saeedi N, Al-Asady AM, Nazari E, Hanaie R, Khazaei M et al. Colorectal cancer stem cell biomarkers: biological traits and prognostic insights. *Curr Pharm Des*. 2024;30(18):1386–97. DOI: 10.2174/0113816128291321240329050945.
13. Bouda J, Boudova L, Hes O, Havir M, Tempfer C, Kohlberger P et al. CD44v6 as a prognostic factor in cervical carcinoma FIGO stage IB. *Anticancer Res*. 2005;25(1B):617–22. PMID: 15816636.
14. Tokumo K, Kodama J, Seki N, Miyagi Y, Yoshinouchi M, Kudo T. CD44 exon v6 correlates with cellular differentiation but not with progression and metastasis of cervical cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34(13):2107–11. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00246-9.
15. Fahmi MN, Hertapannidika IN, Kusuma F. The prognostic value of cancer stem cell markers in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(12):4057–65. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.12.4057.
16. Kainz C, Kohlberger P, Tempfer C, Sliutz G, Gitsch G, Reinthaller A et al. Prognostic value of CD44 splice variants in human stage III cervical cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31A(10):1706–9. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00353-k.
17. Speiser P, Wanner C, Tempfer C, Mittelböck M, Hanzal E, Bancher-Todesca D et al. CD44 is an independent prognostic factor in early-stage cervical cancer. *Int J Cancer*. 1997;74(2):185–8. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970422)74:2<185::aid-ijc8>3.0.co;2-v.
18. Weng MY, Li L, Feng SY, Hong SJ. Expression of Bmi-1, p16, and CD44v6 in uterine cervical carcinoma and its clinical significance. *Cancer Biol Med*. 2012;9(1):48–53. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.009.
19. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. *Nat Med*. 2017;23(10):1124–34. DOI: 10.1038/nm.4409.
20. Lytle NK, Barber AG, Reya T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(11):669–80. DOI: 10.1038/s41568-018-0056-x.
21. Chopra S, Deodhar K, Pai V, Pant S, Rathod N, Goda JS et al. Cancer stem cells, CD44, and outcomes following chemoradiation in locally advanced cervical cancer: results from a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(1):161–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.003.
22. Ghoneum A, Abdulfattah AY, Said N. Targeting the PI3K/AKT/mTOR/NFkB axis in ovarian cancer. *J Cell Immunol*. 2020;2(2):68–73. DOI: 10.33696/immunology.1.022.
23. Di Fiore R, Suleiman S, Drago-Ferrante R, Subbannayya Y, Pentimalli F, Giordano A et al. Cancer stem cells and their possible implications in cervical cancer: a short review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5167. DOI: 10.3390/ijms23095167.
24. Zhou HM, Zhang JG, Zhang X, Li Q. Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: mechanism, signaling, and prospective agents. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):62. DOI: 10.1038/s41392-020-00430-1.
25. Muralikrishnan V, Hurley TD, Nephew KP. Targeting aldehyde dehydrogenases to eliminate cancer stem cells in gynecologic malignancies. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):961. DOI: 10.3390/cancers12040961.
26. Rezaiof A, Ahmadian E, Aazami H, Solgi G, Ebrahimi M. Gastric cancer stem cells effect on Th17/Treg balance; a bench to bedside perspective. *Front Oncol*. 2019;9:226. DOI: 10.3389/fonc.2019.00226.
27. Becerril-Rico J, Alvarado-Ortiz E, Toledo-Guzmán ME, Pelayo R, Ortiz-Sánchez E. The cross talk between gastric cancer stem cells and the immune microenvironment: a tumor-promoting factor. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):498. DOI: 10.1186/s13287-021-02562-9.
28. Chen S, Zhang S, Chen S, Ma F. The prognostic value and immunological role of CD44 in pan-cancer study. *Sci Rep*. 2023;13(1):7011. DOI: 10.1038/s41598-023-34154-3.
29. Maguer-Satta V, Besançon R, Bachelard-Cascales E. Concise review: neutral endopeptidase (CD10): a multifaceted environ-

- ment actor in stem cells, physiological mechanisms, and cancer. *Stem Cells*. 2011;29(3):389–96. DOI: 10.1002/stem.592.
30. Jiang T, Diao X, Ding M, Niu X, Wang C, Qi Y et al. SR-B1 and CD10 combined immunoprofile for differential diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *J Mol Histol*. 2021;52(3):539–44. DOI: 10.1007/s10735-021-09963-3.
 31. Kadota K, Buitrago D, Lee MC, Villena-Vargas J, Sima CS, Jones DR et al. Tumoral CD10 expression correlates with high-grade histology and increases risk of recurrence in patients with stage I lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2015;89(3):329–36. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.003.
 32. Khanh do T, Mekata E, Mukaisho K, Sugihara H, Shimizu T, Shiomi H et al. Prognostic role of CD10⁺ myeloid cells in association with tumor budding at the invasion front of colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2011;102(9):1724–33. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01987.x.
 33. Gjorgova-Gjeorgjievski S, Fritchie K, Folpe AL. CD10 (nephrin) expression: a potential adjunct in the distinction of hibernoma from morphologic mimics. *Hum Pathol*. 2021;110:12–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.12.012.
 34. Ahlem B, Wided A, Amani L, Nadia Z, Amira A, Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(5):275–9. DOI: 10.1016/j.anorl.2015.08.016.
 35. Gürel D, Kargi A, Karaman I, Onen A, Unlü M. CD10 expression in epithelial and stromal cells of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a clinic and pathologic correlation. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(2):153–60. DOI: 10.1007/s12253-011-9421-8.
 36. Kumagai-Togashi A, Uozaki H, Kikuchi Y, Watabe S, Numakura S, Watanabe M. Tumorous CD10 is more strongly related to the progression of urothelial carcinoma than stromal CD10. *Anticancer Res*. 2019;39(2):635–40. DOI: 10.21873/anticancer.13157.
 37. Wang S, Xiao Y, An X, Luo L, Gong K, Yu D. A comprehensive review of the literature on CD10: its function, clinical application, and prospects. *Front Pharmacol*. 2024;15:1336310. DOI: 10.3389/fphar.2024.1336310.
 38. Gaffoor N, Krishnamurthy J. Stromal expression of CD10 in breast carcinoma and its association with known prognostic factors – a tissue microarray-based study. *J Lab Physicians*. 2023;15(3):354–60. DOI: 10.1055/s-0043-1761925.
 39. Vo TN, Mekata E, Umeda T, Abe H, Kawai Y, Mori T et al. Prognostic impact of CD10 expression in clinical outcome of invasive breast carcinoma. *Breast Cancer*. 2015;22(2):117–28. DOI: 10.1007/s12282-013-0459-1.
 40. Wlodek J. Clinical significance of CD10 expression in cancer. *Int Clin Pathol J*. 2017;5(1):192–4. DOI: 10.15406/icpj.2017.05.00121.
 41. Oba J, Nakahara T, Hashimoto-Hachiya A, Liu M, Abe T, Hagihara A et al. CD10-equipped melanoma cells acquire highly potent tumorigenic activity: a plausible explanation of their significance for a poor prognosis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149285. DOI: 10.1371/journal.pone.0149285.
 42. Fukusumi T, Ishii H, Konno M, Yasui T, Nakahara S, Takenaka Y et al. CD10 as a novel marker of therapeutic resistance and cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(3):506–14. DOI: 10.1038/bjc.2014.289.
 43. Mishra D, Singh S, Narayan G. Role of B cell development marker CD10 in cancer progression and prognosis. *Mol Biol Int*. 2016;2016:4328697. DOI: 10.1155/2016/4328697.
 44. Wang Y, Li Q, Xu L, Chen J, Pu Y, Wang L et al. Cancer stemness of CD10-positive cells regulated by Hedgehog pathway promotes the resistance to cisplatin in oral squamous cell carcinoma. 2021;27(6):1403–11. DOI: 10.1111/odi.13673.
 45. Pu Y, Li Q, Wang Y, Xu L, Qiao Q, Guo Y et al. pERK-mediated IL8 secretion can enhance the migration, invasion, and cisplatin resistance of CD10-positive oral cancer cells. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1283. DOI: 10.1186/s12885-021-09025-7.
 46. Krishn SR, Ganguly K, Kaur S, Batra SK. Ramifications of secreted mucin MUC5AC in malignant journey: a holistic view. *Carcinogenesis*. 2018;39(5):633–51. DOI: 10.1093/carcin/bgy019.
 47. Hansson GC. Mucins and the microbiome. *Annu Rev Biochem*. 2020;89:769–93. DOI: 10.1146/annurev-biochem-011520-105053.
 48. Yamanoi K, Ishii K, Tsukamoto M, Asaka S, Nakayama J. Gastric gland mucin-specific O-glycan expression decreases as tumor cells progress from lobular endocervical gland hyperplasia to cervical mucinous carcinoma, gastric type. *Virchows Arch*. 2018;473(3):305–11. DOI: 10.1007/s00428-018-2381-6.
 49. Li H, Jing X, Yu J, Liu J, Zhang T, Chen S et al. A combination of cytokeratin 5/6, p63, p40 and MUC5AC are useful for distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the cervix. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):104. DOI: 10.1186/s13000-020-01018-7.
 50. Turashvili G, Park KJ. Cervical glandular neoplasia: classification and staging. *Surg Pathol Clin*. 2019;12(2):281–313. DOI: 10.1016/j.path.2019.01.002.
 51. Balmaña M, Duran A, Gomes C, Llop E, López-Martos R, Ortiz MR et al. Analysis of sialyl-Lewis x on MUC5AC and MUC1 mucins in pancreatic cancer tissues. *Int J Biol Macromol*. 2018;112:33–45. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.01.148.

Информация об авторах

Арина Дмитриевна Колина – ординатор кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова, врач-стажер отдела клинической патологии Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова.

Наталья Владимировна Данилова – доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии и патологии факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова, старший научный сотрудник отдела клинической патологии Университетской клиники МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Юлия Юрьевна Андреева – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Author information

Arina D. Kolina – Resident, Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University; Intern, Department of Clinical Pathology, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University.
<https://orcid.org/0009-0007-8669-5067>

Natalia V. Danilova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physiology and Pathology, Faculty of Fundamental Medicine, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University; Senior Researcher, Department of Clinical Pathology, University Clinic, Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University; Leading Researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>

Yulia Yu. Andreeva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Anatomic Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
<https://orcid.org/0000-0003-4749-6608>