© **Коллектив авторов**, 2013
УДК 618.146-006.6-091.8-037

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА В ОПУХОЛЯХ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

Е.С. Герштейн, доктор биологических наук, профессор, **Е.В. Грицаенко**, кандидат медицинских наук, **И.В. Терешкина**, кандидат медицинских наук, **Н.А. Огнерубов**, доктор медицинских наук, профессор, **Н.Е. Кушлинский**, член-корреспондент РАМН, профессор

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

E-mail: esgershtein@gmail.com

Иммуноферментными методами исследовано содержание VEGF и компонентов системы активации плазминогена (uPA, PAI-1 и tPA) в опухолях 121 больной раком эндометрия и в 18 образцах эндометрия с признаками гиперплазии различной степени тяжести. Концентрация uPA и PAI-1 в ткани при раке эндометрия была достоверно выше, чем в гиперплазированном эндометрии. Наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь между показателями uPA и VEGF, uPA и PAI-1, PAI-1 и VEGF и отрицательная корреляция между концентрацией tPA и uPA, а также tPA и VEGF в опухолевой ткани при раке эндометрия. Выраженная взаимосвязь с традиционными факторами прогноза рака эндометрия обнаружена для PAI-1 и VEGF: концентрация этих белков возрастает при увеличении распространенности процесса (стадия FIGO, глубина инвазии в миометрий), при уменьшении степени дифференцировки и при утрате гормоночувствительности. В то же время уровень uPA зависит только от глубины инвазии, а в опухолях с прогностически неблагоприятным гистологическим типом достоверно повышена только концентрация VEGF. По результатам 4-летнего наблюдения общая выживаемость больных с концентрацией VEGF в опухоли, превышающей медианный уровень 7,3 пг/мг белка, достоверно выше, чем у больных с более низким уровнем VEGF в опухоли (соответственно 94 и 80%); экспрессия компонентов системы активации плазминогена достоверно не влияет на выживаемость больных раком эндометрия.

Ключевые слова: *uPA, PAI-1, tPA, VEGF, рак эндометрия, прогноз*

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND COMPONENTS OF PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM IN ENDOMETRIAL CANCER: CLINICO-MORPHOLOGICAL CORRELATIONS

E.S. Gershtein, E.V. Gritsaenko, I.V. Tereshkina, N.A. Ognerubov, N.E. Kushlinskii

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The content of VEGF and some components of plasminogen activation system (uPA, PAI-1 and tPA) was determined by enzyme immunoassay methods in the tumors from 121 endometrial cancer patients and in 18 samples of endometrial hyperplasia. Concentrations of uPA and PAI-1 in cancer tissue were significantly higher than in endometrial hyperplasia. Statistically significant positive association was observed between uPA and VEGF, uPA and PAI-1, PAI-1 and VEGF concentrations, and negative correlation existed both between tPA and uPA, and between tPA and VEGF in endometrial cancer. Pronounced association with traditional prognostic factors was found for PAI-1 and VEGF: the concentrations of these proteins increased along with disease progression (FIGO stage, depth of myometrial invasion), dedifferentiation, and the loss of tumor hormone sensitivity. Higher uPA expression was associated only with the increase of myometrial invasion, and unfavorable histologic sub-types of endometrial carcinoma were characterized only by increased VEGF expression if compared to histologically favorable group. 4-years monitoring revealed that overall survival rate in patients with tumor VEGF concentration exceeding median level – 7,3 pg/mg protein is significantly higher than in those with lower tumor VEGF level (94% and 81% respectively); levels of expression of plasminogen activation system components did not significantly affect endometrial cancer patients' survival rate.

Key words: *uPA, PAI-1, tPA, VEGF, endometrial cancer, prognosis*

Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение и удовлетворительный прогноз при раке тела матки, рост заболеваемости, наблюдающийся в последние годы как в нашей стране, так и за рубежом, требует разработки новых подходов к прогнозированию исхода болезни и индивидуализации при выборе послеоперационного лечения. В этой связи не теряет актуальности изучение биологических маркеров, характеризующих фундаментальные свойства опухоли – такие, как способность к мета-

стазированию и инвазии, пролиферативная активность, чувствительность к эндогенным и экзогенным регуляторам.

Большое внимание в онкологии уделяется проблеме ангиогенеза – образования новых капиллярных отростков из уже существующих крупных сосудов, поскольку опухоль не может развиваться и расти без образования в ней разветвленной сети кровоснабжения, обеспечивающей поступление в клетки кислорода и питательных веществ. Изучение молекулярных механизмов ангиогенеза привело к обнаружению большой группы регуляторных ангиогенных и антиангиогенных факторов, динамический баланс которых обеспечивает формирование и распространение новых сосудов в опухоли и контролирует их рост в нормальных физиологических условиях [2, 15, 16].

Одним из важнейших положительных регуляторов неоваскуляризации является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF), стимулирующий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [2]. Существенную роль в процессах неоангиогенеза играет также протеолитический каскад активации плазминогена: с одной стороны, экспрессия важнейших компонентов этого каскада индуцируется под действием VEGF, с другой – их протеолитическое воздействие на компоненты внеклеточного матрикса способствует распространению образующихся новых сосудов [6]. Кроме того, хорошо известны важная роль системы активации плазминогена в регуляции метастазирования и инвазии злокачественных опухолей и прогностическое значение некоторых компонентов этой системы при различных онкологических заболеваниях [3, 7].

Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть и на процессы ангиогенеза в репродуктивной системе женщин как при физиологических изменениях [8, 15, 18, 20], так и при различных патологических состояниях, в частности, при раке эндометрия [12, 16]. Показана роль ангиогенных факторов и их рецепторов в процессе васкуляризации опухолевой ткани, взаимосвязь экспрессии VEGF и его рецепторов с прогнозом заболевания и эффективностью лечения [5, 10, 13, 17], намечены новые направления терапевтических воздействий на злокачественный процесс, в том числе связанные с подавлением активации плазминогена [9, 14]. Продемонстрированы также усиление экспрессии отдельных компонентов системы активации плазминогена (активатора урокиназного типа – uPA, ингибитора PAI-1) при раке эндометрия [4, 19], их участие в неоангиогенезе в этой ткани [21] и прогностическое значение при ранних стадиях заболевания [11, 22]. Дальнейшее изучение белков-регуляторов ангиогенеза и инвазии при раке эндометрия позволит уточнить патогенез указанных нарушений и разработать методы специфической коррекции.

Все сказанное определило цель настоящего исследования: оценить соотношение экспрессии VEGF и компонентов системы активации плазминогена в раковой ткани и при доброкачественных новообразованиях эндометрия и взаимосвязь этих показателей с клинико-морфологическими особенностями рака тела матки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 121 больная раком эндометрия в возрасте от 40 до 62 лет (медиана – 60,6 года) и 18 женщин с гиперплазией эндометрия различной степени тяжести (средний возраст – 44,4 года). У 100 больных раком эндометрия была менопауза продолжительностью от 1 года до 27 лет, 17 больных были в состоянии перименопаузы и у 4 пациенток была сохранена менструальная функция. Женщины с гиперплазией находились преимущественно в климактерическом периоде (12), у 5 была сохранена менструальная функция и у 1 больной была менопауза в течение 3 лет. В соответствии с классификацией FIGO, у 54% больных раком эндометрия была Iб стадия заболевания, у 21,5% – IIа, у 16% – Iа стадия, у 6% – IIIа стадия; остальные стадии были представлены единичными наблюдениями. У всех пациентов клинический диагноз был подтвержден данными гистологического исследования.

Все больные на 1-м этапе получили хирургическое лечение. Преобладающим объемом оперативного вмешательства была экстирпация матки с придатками. Применялись также различные виды комбинированного и комплексного лечения. Только операция в объеме простой экстирпации матки с придатками выполнена 48 (39,7%) пациенткам. Гормонотерапия 17-оксипрогестеронкапронатом проведена 5 (4,1%) больным с высоким риском рецидива рака эндометрия, которые по тем или иным причинам (ожирение III–IV степени, тяжелая соматическая патология) имели противопоказания к лучевому лечению. Комбинированный метод лечения (операция и лучевая терапия) использован у 59 (48,8%) больных. Комплексное лечение, включающее оперативное вмешательство с последующим применением лучевого метода лечения и курсов химиотерапии, проведено 9 (7,4%) больным.

Участки опухоли массой 400–500 мг, полученные во время операции, доставляли на льду в лабораторию и хранили при -70°С до начала исследования. Концентрацию исследуемых маркеров определяли в высокоскоростных цитозолях [1, 3]. Определение свободного VEGF проводили с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа «CytElisa™ Human VEGF» (Cytimmune Science Inc., США) в соответствии с инструкциями производителя; uPA, PAI-1 и tPA определяли с помощью наборов реактивов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом университете Наймегена (Нидерлан-

ды), как описано ранее [3]. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет EL×800 фирмы Bio-Tek Instruments, Inc. (США). Концентрацию анализируемых компонентов системы активации плазминогена выражали в нг/мг цитозольного белка, концентрацию VEGF – в пг/мг белка. Белок определяли по методу Лоури.

Во всех образцах конкурентным радиолигандным методом определяли содержание рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП). Опухоли считали положительными по РЭ при концентрации рецепторов не менее 10 фмоль/мг белка, по РП – при концентрации не менее 20 фмоль/мг белка.

При сравнении показателей использовали непараметрические критерии: Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена (R). Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана–Мейера, при сравнении кривых использовали F-тест Кокса. Все различия и корреляции считали достоверными при $p<0,05$. Статистическая обработка данных осуществлена с помощью программного пакета Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного анализа содержания VEGF и компонентов системы активации плазминогена в раковых тканях и при гиперплазированном эндометрии представлены в табл. 1. В цитозолях всех изученных образцов обнаружены измеримые количества VEGF. Достоверных различий концентрации VEGF между 2 группами не обнаружено. Концентрация tPA в злокачественных и доброкачественных тканях эндометрия также была практически одинаковой и довольно низкой по сравнению с таковой в других неизмененных тканях и при доброкачественных опухолях [3]. В то же время концентрация uPA и PAI-1 в ткани рака эндометрия была достоверно выше, чем в гиперплазированном эндометрии.

В ткани рака эндометрия наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная связь между следующими показателями: uPA и VEGF ($R=0,51$; $p<0,05$), uPA и PAI-1 ($R=0,50$; $p<0,00001$), PAI-1 и VEGF ($R=0,48$; $p<0,05$). Наличие таких взаимосвязей косвенно подтверждает роль uPA и PAI-1 в VEGF-зависимом ангиогенезе в эндометрии. Между концентрацией tPA и uPA, а также tPA и VEGF наблюдалась отрицательная корреляция ($R=-0,58$; $p<0,00001$ и $R=-0,38$; $p<0,01$, соответственно). В то же время в гиперплазированном эндометрии достоверных корреляционных связей между изученными показателями не обнаружено, что может указывать на независимую экспрессию этих белков при доброкачественных изменениях эндометрия.

Выраженной зависимости экспрессии изучаемых белков в опухолевой ткани от менопаузного статуса больных раком эндометрия не обнаружено (табл. 2). Возможно, это объясняется тем, что у большинства (83%) больных была менопауза. Можно отметить, однако, что концентрация uPA и PAI-1 в опухоли слабоположительно коррелировала с возрастом пациентов (соответственно $R=0,18$; $p<0,05$ и $R=0,27$; $p<0,001$).

При анализе зависимости концентрации изучаемых показателей от стадии рака эндометрия обнаружено, что концентрации PAI-1 и VEGF достоверно увеличивается при более поздних стадиях; аналогичная тенденция отмечена и для uPA (табл. 2). Уровень PAI-1, кроме того, достоверно положительно коррелировал со стадией заболевания по тесту Спирмена ($R=0,37$; $p<0,0001$). Следует отметить, что при I стадии рака эндометрия ни один из исследованных показателей достоверно не отличался от таковых при гиперплазии эндометрия. Таким образом, биохимические показатели инвазивной и ангиогенной активности рака эндометрия существенно возрастают по сравнению с доброкачественными пролиферативными изменениями только при достаточно распространенном процессе.

Один из наиболее важных прогностических признаков при раке эндометрия – глубина инвазии опухоли в миометрий. По этому показателю больные были разделены на 4 подгруппы (см. табл. 2): 1 – опухоль расположена в пределах эндометрия; 2 – глубина инвазии до 5 мм; 3 –глубина инвазии 5–10 мм; 4 – глубина инвазии >1 см. С увеличением глубины инвазии концентрация PAI-1, uPA и VEGF достоверно возрастала, а концентрация tPA практически не изменялась. Концентрации PAI-1 и uPA также достоверно положительно коррелировали с глубиной инвазии по тесту Спирмена (соответственно $R=0,30$; $p<0,01$ и $R=0,23$; $p<0,05$).

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА (НГ/МГ БЕЛКА) И VEGF (ПГ/МГ БЕЛКА) В ТКАНИ РАКА И ГИПЕРПЛАЗИРОВАННОГО ЭНДОМЕТРИЯ

Исследованный материал	Число больных	Медиана (25–75%)			
		uPA	PAI-1	tPA	VEGF
Рак эндометрия	121	0,26* (0,13–0,46)	0,14* (0,06–0,76)	0,40 (0,04–0,43)	7,3 (3,5–28,8)
Гиперплазия эндометрия	18	0,16 (0,10–0,26)	0,05 (0–0,11)	0,47 (0,18–0,89)	6,45 (2,70–9,00)

Примечание. * – различия с гиперплазией статистически значимы ($p<0,05$; тест Манна–Уитни).

Концентрация PAI-1 была достоверно повышена также в умеренно дифференцированных карциномах эндометрия (G2) по сравнению с высокодифференцированными (G1) (см. табл. 2). В целом отмечена достоверная положительная корреляция экспрессии PAI-1 со степенью дифференцировки (R=0,26; p<0,001). Достоверной взаимосвязи других изученных показателей со степенью дифференцировки рака эндометрия не выявлено. Однако при разделении больных по гистологическому типу опухоли на подгруппы с благоприятным (аденокарцинома, аденоакантома) и неблагоприятным (светлоклеточный и недифференцированный рак, аденоплоскоклеточная карцинома) прогнозом оказалось, что в опухолях больных из прогностически неблагоприятной группы достоверно повышена концентрация VEGF и uPA (см. табл. 2).

Еще одной важной характеристикой рака эндометрия является рецепторный статус опухоли, во многом определяющий ее гормоночувствительность. Все рецепторотрицательные опухоли характеризовались более высоким содержанием VEGF, PAI-1 и uPA и более низким содержанием tPA, чем рецепторположительные, однако различия были достоверны только для VEGF в зависимости от статуса РЭ (p<0,05) и для PAI-1 в зависимости от статуса РП (p<0,05) (см. табл. 2). Такая закономерность соответствует известному положению о меньшей дифференцированности рецепторотрицательных (особенно по РП) опухолей эндометрия, чем рецепторположительных. С другой стороны, учитывая, что в неизмененном эндометрии синтез VEGF индуцируется эстрадиолом [12, 18], можно предположить, что при малигнизации этой ткани

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ UPA, TPA, PAI-1 (НГ/МГ БЕЛКА) И VEGF (ПГ/МГ БЕЛКА) В ТКАНИ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Характеристика	Число больных	Медиана (25–75%)			
		uPA	tPA	PAI-1	VEGF
Менопаузный статус:					
менструирующие	4	0,27 (0,18–0,49)	0,08 (0–0,47)	0,06 (0–0,40)	11,0 (8,0–21,3)
перименопауза	17	0,16 (0,12–0,23)	0,45 (0,22–0,91)	0,06 (0,01–0,19)	6,3 (2,6–23,6)
постменопауза	100	0,29 (0,13–0,51)	0,35 (0,01–0,76)	0,16 (0,05–0,35)	7,0 (3,6–26,1)
p		<0,05**	HS	HS	HS
Стадия					
I	86	0,24 (0,13–0,43)	0,41 (0,08–0,86)	0,10 (0,02–0,26)	5,8 (3,5–17,7)
II	26	0,34 (0,14–0,68)	0,26 (0,05–0,74)	0,19 (0,05–0,44)	15,7 (3,7–33,7)
III	8	0,42 (0,22–2,93)	0,08 (0,05–0,51)	0,76 (0,51–1,68)	32,2 (6,2–87,3)
p		HS	HS	<0,0001*	<0,05*
G					
G1	39	0,18 (0,12–0,34)	0,30 (0,04–0,51)	0,07 (0–0,27)	7,4 (3,1–17,7)
G2	47	0,27 (0,12–0,53)	0,46 (0,22–0,77)	0,19 (0,08–0,45)	8,0 (3,8–26,4)
G3	15	0,30 (0,18–0,61)	0,30 (0,08–0,51)	0,15 (0,09–0,46)	4,7 (3,1–24,0)
p		HS	HS	<0,05*	HS
Глубина инвазии, мм, *in situ*:					
<5	19	0,23 (0,13–0,34)	0,29 (0,04–0,49)	0,08 (0–0,26)	11,0 (4,6–21,2)
5–10	34	0,20 (0,12–0,47)	0,40 (0,26–1,00)	0,09 (0,02–0,23)	5,0 (3,4–12,4)
>10	59	0,30 (0,13–0,48)	0,48 (0,06–0,75)	0,19 (0,07–0,36)	7,4 (3,5–26,4)
	5	0,95 (0,68–0,97)	0,06	0,64 (0,37–1,21)	33,4 (5,6–54,9)
p		<0,001*	HS	<0,05*	<0,05*
Гистологический тип опухоли:					
благоприятный	95	0,24 (0,13–0,47)	0,30 (0,05–0,75)	0,14 (0,05–0,31)	5,9 (3,4–19,1)
неблагоприятный	12	0,42 (0,28–0,90)	0,30 (0,06–0,51)	0,26 (0,10–0,42)	23,8 (7,6–39,2)
p		HS	HS	HS	<0,05***
Статус РЭ					
+	91	0,25 (0,13–0,44)	0,44 (0,10–0,77)	0,13 (0,03–0,27)	5,8 (3,5–17,7)
–	30	0,32 (0,12–0,97)	0,30 (0,02–0,47)	0,23 (0,04–0,71)	18,3 (4,5–45,0)
p		HS	HS	HS	<0,05***
Статус РП					
+	84	0,23 (0,13–0,42)	0,46 (0,08–0,77)	0,10 (0,01–0,27)	6,3 (3,5–21,2)
–	37	0,33 (0,11–0,87)	0,23 (0,05–0,74)	0,19 (0,01–0,49)	7,6 (3,7–33,4)
p		HS	HS	<0,05***	HS

Примечание. Звездочки – различия между группами статистически значимы: * – тест Краскела–Уоллиса; ** – медианный тест; *** – тест Манна–Уитни; HS – различия недостоверны.

гормональный контроль ангиогенеза ослабляется или утрачивается. Интересно, что в гиперплазированном эндометрии отмечается высокодостоверная отрицательная корреляционная связь концентраций VEGF и РП в цитозолях (R=-0,71; p=0,001), а взаимосвязь экспрессии VEGF и РЭ полностью отсутствует (R=0,05). По-видимому, механизмы гормональной регуляции ангиогенеза в малигнизированной и доброкачественно измененной ткани эндометрия различны. Однако подобные различия могут быть связаны и с тем, что большинство больных раком эндометрия были в менопаузе, а женщины с гиперплазией находились в репродуктивном возрасте либо в климактерическом периоде.

Пациенты были прослежены в течение 9–50 мес после операции. За время наблюдения от прогрессирования основного заболевания умерли 16 (13%) больных раком эндометрия, которые прожили от 9 до 33 мес (медиана – 21 мес). При построении кривых выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от содержания VEGF в опухоли. За основу деления взята медиана концентрации этого фактора роста, которая составила 7,3 пг/мг белка. Общая выживаемость пациенток с низким уровнем VEGF в опухоли оказалась достоверно ниже, чем у пациенток с высоким уровнем маркера: 4-летняя выживаемость составила соответственно 81 и 94% (см. рисунок; p=0,02). Медиана выживаемости за время наблюдения не была достигнута ни в одной из подгрупп. Таким образом, низкая экспрессия VEGF, вопреки ожиданиям, не улучшала показатель общей выживаемости.

Больные были также разделены на подгруппы в зависимости от содержания компонентов системы активации плазминогена (uPA, PAI-1 и tPA) в раковой ткани эндометрия. Во всех случаях за основу деления принимали медиану концентрации соответствующего белка.

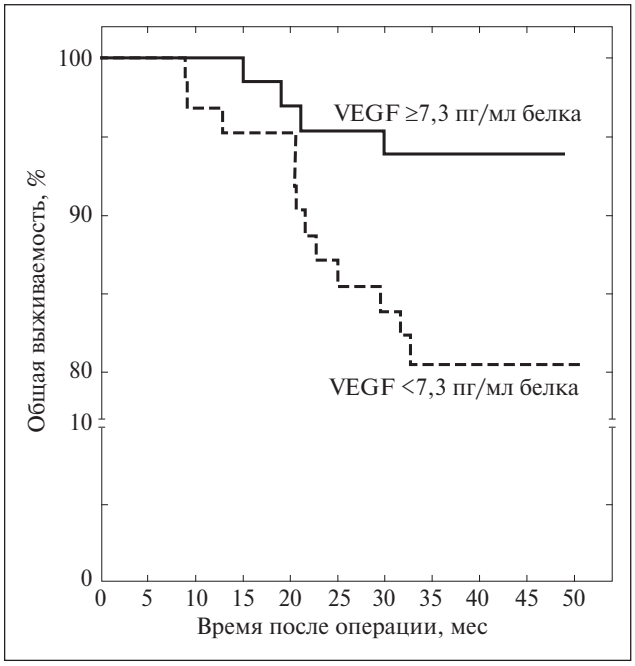
Для uPA эта величина составила 0,26 нг/мг белка. В группу с высоким уровнем uPA вошли 60 больных, из которых 7 умерли за время наблюдения; в группу с низким уровнем uPA – 61 пациентка, из них 9 умерли. Достоверных различий в общей выживаемости между этими группами не обнаружено.

Для PAI-1 условной границей для разделения больных на группы была концентрация 0,14 нг/мг белка. В группу с высоким уровнем этого ингибитора вошло 60 больных, из которых 10 умерли за время наблюдения; в группу с низким уровнем PAI-1 – 61 пациентка, из них 6 умерли. Достоверных различий общей выживаемости между этими 2 группами также не обнаружено, хотя наблюдалась выраженная тенденция к ухудшению выживаемости при высоком уровне PAI-1 в раковой ткани эндометрия: 4-летняя выживаемость в группе с высоким содержанием PAI-1 составила 84%, с низким – 90%. Не выявлено и достоверных различий в выживаемости больных раком эндометрия в зависимости от содержания tPA в опухоли, а также при разделении больных на группы с использованием в качестве пограничных значений показателей верхних квартилей концентраций соответствующих белков (VEGF – 25,8 пг/мг; uPA – 0,46 нг/мг; PAI-1 – 0,43 нг/мг и tPA – 0,76 нг/мг белка).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рак эндометрия, как и многие другие злокачественные новообразования [3], характеризуется значительным усилением активации плазминогена по урокиназному типу с параллельным увеличением концентрации PAI-1, защищающего опухолевые клетки от саморазрушения. Отсутствие достоверного увеличения концентрации VEGF в ткани рака эндометрия по сравнению с гиперплазией может быть связано с высокой степенью васкуляризации эндометрия даже в нормальных физиологических условиях и с возрастными отличиями 2 групп пациенток. Тем не менее уровень экспрессии uPA и PAI-1 в ткани рака эндометрия был тем выше, чем больше в ней содержалось VEGF, что может свидетельствовать о взаимосвязи активации протеолитических процессов и неоангиогенеза.

Выраженная взаимосвязь с традиционными факторами прогноза рака эндометрия обнаружена только для PAI-1 и в несколько меньшей степени – для VEGF: концентрация этих белков возрастает при увеличении распространенности процесса (стадия



Общая выживаемость больных раком эндометрия в зависимости от уровня VEGF в опухоли

FIGO, глубина инвазии в миометрий), при уменьшении степени дифференцировки и при утрате гормоночувствительности. Уровень uPA связан только с глубиной инвазии, что соответствует ключевой роли этой протеазы в процессах местного распространения злокачественных опухолей. В то же время в опухолях эндометрия с неблагоприятным гистологическим типом достоверно повышена только концентрация VEGF.

В отличие от других тканей, в эндометрии уровень экспрессии tPA практически не меняется при переходе от доброкачественных процессов к злокачественным или в зависимости от клинико-морфологических характеристик рака. По-видимому, активация плазминогена по тканевому типу при раке эндометрия не играет той роли, которая отводится ей при других злокачественных новообразованиях.

Таким образом, нам удалось продемонстрировать, что при раке эндометрия происходят достоверные и взаимосвязанные изменения экспрессии некоторых компонентов системы активации плазминогена и фактора роста эндотелия сосудов, наиболее выраженные при распространенном процессе и в малодифференцированных и гормонорезистентных опухолях. Кроме того, установлено, что из всех изученных показателей определенное значение для прогноза выживаемости больных раком эндометрия имел только VEGF, причем высокий уровень этого белка в опухоли соответствует более благоприятному течению заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Грицаенко Е.В., Щербаков М.Е. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и компоненты системы активации плазминогена при раке и гиперплазии эндометрия // Вопросы онкологии. – 2003; 49 (6): 725–29.
2. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Дегтярь В.Г. Фактор роста эндотелия сосудов как основной регулятор ангиогенеза и клинически значимый показатель при различных злокачественных новообразованиях // Технологии живых систем. – 2013; 2: 18–33.
3. Герштейн Е.С., Талаева Ш.Ж., Сандыбаев М.Н., Кушлинский Н.Е. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека. // Молекулярная медицина. – 2007; 1: 4–8.
4. Dariusz S., Agnieszka M., Elzbieta R. et al. A potency of plasminogen activation system in long-term prognosis of endometrial cancer: a pilot study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2012; 163 (2): 193–9.
5. de Gois Speck N., Focchi J., Alves A. et al. Relationship between angiogenesis and grade of histologic differentiation in endometrial adenocarcinoma // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2005; 26 (6): 599–601.
6. Duffy M. The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy // Curr. Pharm. Des. – 2004; 10 (1): 39–49.
7. Duffy M., Duggan C. The urokinase plasminogen activator system: a rich source of tumour markers for the individualised management of patients with cancer // Clin. Biochem. – 2004; 37 (7): 541–8.
8. Dunk C., Smith S., Hazan A. et al. Promotion of angiogenesis by human endometrial lymphocytes // Immunol. Invest. – 2008; 37 (5): 583–610.
9. Ertongur S., Lang S., Mack B. et al. Inhibition of the invasion capacity of carcinoma cells by WX-UK1, a novel synthetic inhibitor of the urokinase-type plasminogen activator system // Int. J. Cancer. – 2004; 110 (6): 815–24.
10. Fine B., Valente P., Feinstein G. et al. VEGF, flt-1, and KDR/flk-1 as prognostic indicators in endometrial carcinoma // Gynecol. Oncol. – 2000; 76 (1): 33–9.
11. Fredstorp-Lidebring M., Bendahl P., Brunner N. et al. Urokinase plasminogen activator and its inhibitor, PAI-1, in association with progression-free survival in early stage endometrial cancer // Eur. J. Cancer. – 2001; 37 (18): 2339–48.
12. Fujimoto J., Toyoki H., Jahan I. et al. Sex steroid-dependent angiogenesis in uterine endometrial cancers // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2005; 93 (2–5): 161–5.
13. Fujisawa T., Watanabe J., Akaboshi M. et al. Immunohistochemical study on VEGF expression in endometrial carcinoma--comparison with p53 expression, angiogenesis, and tumor histologic grade // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2001; 127 (11): 668–74.
14. Giatromanolaki A., Sivridis E., Brekken R. et al. The angiogenic «vascular endothelial growth factor/flk-1(KDR) receptor» pathway in patients with endometrial carcinoma: prognostic and therapeutic implications // Cancer. – 2001; 92 (10): 2569–77.
15. Girling J., Rogers P. Recent advances in endometrial angiogenesis research // Angiogenesis. – 2005; 8 (2): 89–99.
16. Horree N., van Diest P., van der Groep P. et al. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis // Cell. Oncol. – 2007; 29 (3): 219–27.
17. Kamat A., Merritt W., Coffey D. et al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer // Clin. Cancer Res. – 2007; 13 (24): 7487–95.
18. Maas J., Groothuis P., Dunselman G. et al. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle // Hum. Reprod. – 2001; 16 (8): 1557–61.
19. Memarzadeh S., Kozak K., Chang L. et al. Urokinase plasminogen activator receptor: Prognostic biomarker for endometrial cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002; 99 (16): 10647–52.
20. Rogers P., Donoghue J., Walter L. et al. Endometrial angiogenesis, vascular maturation, and lymphangiogenesis // Reprod. Sci. – 2009; 16 (2): 147–51.
21. Sandberg T., Ehinger A., Casslen B. Paracrine stimulation of capillary endothelial cell migration by endometrial tissue involves epidermal growth factor and is mediated via up-regulation of the urokinase plasminogen activator receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001; 86 (4): 1724–30.
22. Taponeco F., Curcio C., Giuntini A. et al. Expression and prognostic significance of urokinase and plasminogen activator inhibitor type-1 in endometrial hyperplasia and cancer // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2001; 20 (2): 239–46.