

для установления степени дифференцировки и злокачественности эндокринно-клеточных опухолей и оценки их прогноза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код № 99-04-50026).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гистологическая классификация опухолей эндокринной системы. Всемирная организация здравоохранения. — Женева, 1983.
2. Головин Д. И. // Ошибки и трудности гистологической диагностики опухолей. — Л., 1982.
3. Головин Д. И., Хмельницкий О. К. // Инкреторные гранулоциты (апудомы). — Л., 1983.
4. Гуревич Л. Е., Казанцева И. А., Калинин А. П. и др. // Всесоюз. съезд эндокринологов «Актуальные проблемы эндокринологии», III: Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 45–46.
5. Елецкий Ю. К., Яглов В. В. // Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М., 1978.
6. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы // Под ред. М. Гроссмана, В. Сперанца, Н. Басса, Е. Лезоге. — М., 1981.
7. Казанцева И. А., Гуревич Л. Е., Полякова Г. А., Скуба Н. Д. // Рос. симпозиум «Хирургия эндокринных желез», 4-й: Материалы. Уфа, 1995. — СПб., 1995. — С. 57–60.
8. Казанцева И. А., Гуревич Л. Е., Калинин А. П. и др. // Арх. пат. — 1999. — № 6. — С. 32–38.

© Коллектив авторов, 2001
УДК 618.11-006.04-091

Е. С. Герштейн, С. О. Никогосян, В. П. Козаченко,
Н. Е. Кушлинский

АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО ТИПА В ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКОВ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И ПРОГНОЗОМ

НИИ клинической онкологии

Рак яичников является одной из наиболее инвазивных злокачественных опухолей, при этом у большинства больных заболевание диагностируется на достаточно поздних стадиях, когда опухоль уже распространена по брюшине. Трудности ранней диагностики и высокий метастатический и инвазивный потенциал рака яичников определяют необходимость углубленного изучения механизмов распространения опухоли, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии.

В последние годы уже не вызывает сомнения тот факт, что протеолитический каскад активации плазминогена и, в частности, его ключевое звено — активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) — играет важную роль в процессах метастазирования и инвазии различных злокачественных опухолей [1, 7, 15, 16]. Плазмин, образующийся в результате осуществления этого каскада протеолитических реакций,

9. Калинин А. В. // Гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 46–52.
10. Кветной И. М., Райхлин Н. Т. // Клин. мед. — 1978. — № 11. — С. 15–22.
11. Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Г. П. // Ультразвуковой анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М., 1973.
12. Райхлин Н. Т. // Арх. пат. — 1984. — Вып. 8. — С. 3–13.
13. Райхлин Н. Т., Филиппова Н. А., Любимова О. Е. и др. // Там же. — 1987. — Вып. 8. — С. 5–9.
14. Райхлин Н. Т., Кветной И. М., Осадчук М. А. // АПУД-система (общепатологические и онкологические аспекты). — Обнинск, 1993. — С. 1–2.
15. Райхлин Н. Т., Смирнова Е. А., Полоцкий Б. Е. и др. // Арх. пат. — 1999. — Вып. 5. — С. 69–79.
16. Смирнов В. Б., Квитко Н. Н., Бородатая Е. В., Гуревич Л. Е. // Рос. симпозиум «Хирургия эндокринных желез», 4-й: Материалы. УФА, 1995. — СПб., 1995. — С. 172–176.
17. Heitz Ph. N., Polak I. M., Kloppel G. et al. // Acta endocr. (Kbh.). — 1978. — Vol. 87. — Suppl. 215. — P. 56–57.
18. Heitz Ph. N., Kasper M., Polak I. M. et al. // Hum. Pathol. — 1982. — Vol. 13, N 3. — P. 263–271.
19. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. WHO. — Geneva, 1999.
20. Solcia E., Capella C., Kloppel G. // Tumors of the Pancreas. Atlas of Tumor Pathology. — 3-rd Ser. — Fasc 20. — Maryland, 1997. — P. 25–28.

Поступила 20.09.2000 / Submitted 20.09.2000

E.S.Gershtein, S.O.Nikogosyan, V.P.Kozachenko,
N.E.Kushlinsky

UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN OVARIAN TUMORS: RELATIONSHIP WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS AND PROGNOSIS

Institute of Clinical Oncology

Ovarian cancer is a most invasive malignancy, a majority of the cases having advanced disease with peritoneal involvement at diagnosis. Taking into account the difficulty of early diagnosis and high metastatic and invasive potentials of ovarian cancer it is very important to study in depth mechanisms of disease progression to provide a basis for development of new drugs targeted specifically to metastasis and invasion mechanisms.

It is commonly accepted at present that proteolytic cascade of plasminogen activation, in particular, its key enzyme, urokinase plasminogen activator (uPA), plays a significant role in metastasis and invasion of a variety of malignant tumors [1, 7, 15, 16]. The product of the proteolytic reactions, plasmin, destroys components of tumor stroma and extracellular matrix as well as activates metalloproteases that also destroy these structures [15]. The uPA activity is regulated in several ways, e.g. is down regulated by two protein inhibitors belonging to serpins (PAI-1 and PAI-2) [4].

сам разрушает компоненты опухолевой стромы и внеклеточного матрикса, а также активирует металлопротеазы, разрушающие эти структуры. Все это способствует миграции опухолевых клеток и прорастанию опухоли в окружающие ткани и структуры [15]. Активность uPA регулируется несколькими способами, в частности подавляется двумя белковыми ингибиторами класса серпинов — PAI-1 и PAI-2 [4].

В ретроспективных клинических исследованиях достаточно убедительно продемонстрирована роль компонентов системы активации плазминогена в качестве факторов прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных раком молочной железы [1, 9, 14]. Наиболее перспективными показателями являются, по-видимому, uPA и PAI-1, повышенное содержание которых в опухолях свидетельствует о неблагоприятном прогнозе рака молочной железы. Аналогичные закономерности имеют место скорее всего и при раке яичников, однако данные по этому заболеванию пока достаточно немногочисленны и неоднозначны [5, 10, 11, 13, 17].

В связи с изложенным целью настоящего исследования явились сравнительное изучение содержания uPA в доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолях яичников и в нормальной ткани яичников, а также оценка взаимосвязи его содержания в злокачественных опухолях с их клинико-морфологическими характеристиками.

Материалы и методы. В исследование было включено 69 больных, лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1996—1998 гг. У 40 больных был рак яичников различной стадии и гистологического строения, у 19 больных — доброкачественные опухоли яичников, у 3 — пограничные опухоли, у 4 — метастазы различных злокачественных опухолей в яичники и у 3 больных были исследованы яичники без признаков опухолевого поражения. У 47 больных с доброкачественными и злокачественными опухолями одновременно исследованы оба яичника, у 33 из этих больных был двусторонний рак и у 14 больных опухолевые изменения во втором яичнике отсутствовали. У 43 больных исследована ткань большого сальника, при этом в 33 случаях в сальнике имелись метастазы рака яичников.

Концентрацию uPA определяли в цитозолях, полученных по стандартной процедуре, используемой при исследовании рецепторов стероидных гормонов [3] и разведенных в 10 раз K, Na-фосфатным буфером (14 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1,5 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2HPO_4 , pH 7,4), содержащим 0,1% твина-20 и 1% бычьего сывороточного альбумина. Определение проводилось с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом Университете г. Ниймеген (Нидерланды), как описано авторами [2, 12]. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет Elx800 фирмы «BioTek Instruments, Inc.» (США) при 490/630 нм. Обработку результатов измерений проводили по формуле $Y = a + bX + cX^2$, где X — концентрация анализируемого белка (в нг/мл), а Y — оптическая плотность при 492 нм. Концентрации анализируемых белков выражали в нг/мл цитозольного белка. Белок определяли по методу Лоури.

Рецепторы стероидных гормонов в опухолях определяли стандартизованным радиолигандным методом, как описано ранее [3].

Таблица 1

Концентрация uPA в цитозолях опухолей и неизмененных тканей яичников и большого сальника

uPA concentration in tumor cytosol and intact tissue of ovaries and epiploon

Ткань	uPA, нг/мг белка, медиана, М ± m, диапазон
Рак яичников (n = 40) Ovarian cancer (n=40)	0,87 ± 0,19 (0,45) 0,01—6,52
Пограничные опухоли яичников (n = 23) Borderline ovarian tumors (n=3)	0,33 ± 0,13 (0,25) 0,15—0,58
Метастазы различных злокачественных опухолей в яичники (n = 4) Ovarian metastases of cancer of other sites (n=4)	0,67 ± 0,19 (0,70) 0,30—0,99
Доброкачественные опухоли яичников (n = 19) Benign ovarian tumors (n=19)	0,65 ± 0,36 (0,16) 0—6,79
Неизмененные яичники (контрольная группа) (n = 3) Intact ovaries (control, n=3)	0,05 ± 0,02 (0,07) 0,01—0,07
Неизмененные яичники больных раком или с доброкачественными опухолями яичников (n = 11) Intact ovaries from patients with cancer or benign tumors of ovaries (n=11)	0,12 ± 0,06 (0,09) 0,01—0,28
Все неизмененные яичники (n = 14) All intact ovaries (n=14)	0,10 ± 0,02 (0,07) 0,01—0,28
Опухоловоизмененный яичник больных раком (n = 33) Affected ovaries from cancer patients (n=33)	0,41 ± 0,08 (0,21) 0—2,32
Неизмененный сальник (n = 23) Intact epiploon (n=23)	0,38 ± 0,17 (0,18) 0—3,95
Метастазы в сальник (n = 20) Epiploon metastases (n=20)	0,78 ± 0,22 (0,34) 0—3,95
Tissue	uPA, ng/ml protein

Retrospective clinical studies demonstrated the role of plasminogen activators as factors of prognosis of disease-free and overall survival in breast cancer [1,9,14]. The uPA and PAI-1 seem to be the most informative tests with their elevation suggesting poor prognosis in breast cancer. It is reasonable to suppose that the same relationships may be expected in ovarian cancer, however, the published data are scarce and equivocal [5,10,11,13,17].

The purpose of this study was to compare uPA contents in benign, borderline and malignant ovarian tumors and in normal ovarian tissue, as well as to assess relationship between uPA concentration in malignant tumors with their clinical and morphological features.

Materials and Methods. The study was performed in 69 patients managed at the N.N.Blokhin CRC during 1996–1998. Of this number 40 had ovarian cancer of various stages and histological types, 19 had benign ovarian tumors, 3 had borderline tumors, 4 had ovarian metastases of malignant tumors from different sites and in 3 cases we studied ovaries without evidence of neoplastic disease. Both ovaries were sampled in 47 patients with benign and malignant tumors including 33 with two-side and 14 with one-side cancer. Epiploon tissue was studied in 43 cases including 33 with metastases of ovarian cancer.

Concentration of uPA was measured in cytosols prepared by standard technique that is used to study steroid hormone receptors [3] in a 10-fold dilution in K,Na phosphate buffer (14mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH_2PO_4 , 8.1 mM Na_2HPO_4 , pH 7.4) with 0.1% of twin-20 and 1% of bovine serum albumin (BSA). The measurement was made using a standard kit of reagents for enzyme

При сравнении показателей использовали *t*-критерий Стьюдента, медианный тест Крускала — Уоллиса, тест корреляции рангов Спирмана. Сравнение безрецидивной и общей выживаемости проводили методом Каплана — Мейера. Многофакторный регрессионный анализ выживаемости проводился с использованием модели пропорционального риска Кокса [6]. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica для Windows (версия 5.0).

Результаты и обсуждение. Активатор плазминогена урокиназного типа обнаружен нам во всех образцах яичников, однако содержание его находилось в широких пределах от 0,01 до 6,79 нг/мг белка. Как следует из данных табл. 1, среднее содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивается при переходе от нормального яичника к доброкачественным, пограничным и, наконец, злокачественным опухолям. Особенно четко это увеличение прослеживается при сравнении медиан, при этом различия достоверны ($p = 0,006$; тест Крускала — Уоллиса). Интересно, что самый высокий показатель медианы концентрации uPA (0,70 нг/мг белка) обнаружен в метастазах злокачественных опухолей неяичникового происхождения в яичники.

Содержание uPA в опухолевоизмененном втором яичнике больных раком было несколько ниже, чем в первичной опухоли, однако оно достоверно превышало содержание uPA в незатронутых опухолевым процессом яичниках больных раком (см. табл. 1, $p < 0,05$). Аналогично концентрация uPA в пораженном метастазами сальнике была вдвое выше, чем в неизменном сальнике ($p < 0,05$). Содержание uPA в метастазах рака яичников в большой сальник было практически таким же, как в первичной опухоли (см. табл. 1). Таким образом, для злокачественных процессов, протекающих в яичниках и окружающих их тканях, характерно повышение тканевой концентрации uPA.

Среди обследованных больных раком яичников у большинства (19 больных, 47,5%) была III стадия заболевания, у 8 больных (20%) — IV стадия и по 6 больных имели I и II стадии. Концентрация uPA в цитозолях опухолей достоверно не зависела от стадии рака яичников (табл. 2). Более того, средняя концентрация uPA была практически одинаковой при I и IV стадиях. Однако при детальном анализе групп больных с различными стадиями рака яичников было выявлено, что высокая средняя концентрация uPA при I стадии обусловлена показателем только одной больной (6,52 нг/мг белка). При исключении этой больной из анализа содержание uPA при I стадии рака яичников (0,26 нг/мг белка) оказывается в 2,5—3 раза ниже, чем при II и III стадиях, и более чем в 5 раз ниже, чем при IV стадии, что практически соответствует показателю uPA в пограничных опухолях. Таким образом, можно отметить существование определенной взаимосвязи между распространенностью рака яичников и содержанием uPA в опухоли.

По гистологическому строению подавляющее большинство исследованных злокачественных опухолей яичников представляли собой серозные цистаденокарциномы. Содержание uPA в опухолях этого гистологического типа было в 1,5—3 раза выше, чем в опухолях другого гистологического строения, однако различия статистически недостоверны (табл. 3). Не удалось выявить также прямой зависимости концентрации uPA в цитозолях рака яичников от степени дифференцировки опухоли. Уровень этого фермента при умеренно дифференцированных опухолях был достоверно ниже, чем при низко-

immunoassay developed at the Catholic University, Nijmegen (Netherlands) as described in [2,12]. The readings were made using an automated universal microplate reader ELx800 supplied by Tek Instruments, Inc. (USA) at 490/630 nm. Optical density was calculated by formula $Y = a + bX + cX^2$, where X was the concentration of protein in question (in ng/ml) and Y was the optical density at 492 nm. Protein concentrations were expressed in ng/ml cytosol protein. Protein determination was performed by Lowry.

Tumor steroid hormone receptors were measured by standard radioligand methodology as described elsewhere [3].

Statistical analysis of differences was made by Student's *t*-test, Cruskal-Wallis median test, Spearman correlation ranking test. Comparison of disease-free and overall survivals was performed by Kaplan-Meier method. Multifactor regression analysis of survival was carried out by Cox's model of proportional risk [6]. Statistical analysis of data was performed using a Statistica for Windows (version 5.0) program package.

Results and Discussion. The uPA was found in all ovarian specimens though its concentration varied in a broad range from 0.01 to 6.79 ng/mg protein. As seen in table 1 mean cytosol uPA content was gradually rising from normal ovary through benign and borderline to malignant tumors. This rise was especially marked (in a statistically significant manner, $p=0.006$; Cruskal-Wallis test) if median concentrations were compared. Interestingly, the highest median concentration of uPA (0.70 ng/mg protein) was detected in ovarian metastases of extraovarian tumors.

The uPA content in the second affected ovary of cancer patients was somewhat lower than in the primary but significantly higher than in intact ovaries of cancer patients (see table 1, $p<0.05$). Similarly, the uPA concentration in epiploon metastases was two-fold as high as in intact epiploon ($p<0.05$) and practically the same as in the primary (see table 1). Thus, malignant processes in ovaries and surrounding tissues are characterized by elevation in tissular uPA.

Of the patients with ovarian cancer entered in this study 19 (47.5%) had stage III, 8 (20%) stage IV, 6 had stage I and 6 had stage II. The tumor cytosol uPA concentration was not related in a statistically significant manner to disease stage (table 2) and, what was more, mean uPA concentrations were similar in stages I and IV. However, a more careful analysis of patients

Таблица 2

Table 2

Концентрация uPA в цитозолях рака яичников в зависимости от стадии заболевания

Ovarian cancer cytosol uPA concentration with respect to disease stage

Стадия рака яичников	uPA, нг/мг белка, медиана, $M \pm m$, диапазон
I (n = 6)	1,30 $\pm$ 1,05 (0,23) 0,03—6,52
II (n = 6)	0,77 $\pm$ 0,33 (0,43) 0,04—2,00
III (n = 19)	0,62 $\pm$ 0,11 (0,42) 0,01—1,64
IV (n = 8)	1,30 $\pm$ 0,48 (0,80) 0,25—4,35
Ovarian cancer stage	uPA, ng/ml protein, median (Mean $\pm$ S.D.), range

Таблица 3

Концентрация uPA в цитозолях рака яичников
в зависимости от гистологического строения опухоли
Ovarian cancer cytosol uPA concentration with respect to
tumor histology

Гистологическое строение рака яичников	uPA, нг/мг белка, медиана, M ± m, диапазон
Гистологическая форма: Histological type:	
серозная цистаденокарцинома (n = 26) serous cystadenocarcinoma (n=26)	1,07 ± 0,28 (0,66) 0,64—6,52
эндометриоидный рак (n = 6) endometrial carcinoma (n=6)	0,30 ± 0,20 (0,13) 0,01—1,28
муцинозная цистаденокарцинома (n = 3) mucinous cystadenocarcinoma (n=3)	0,56 ± 0,24 (0,39) 0,25—1,03
светлоклеточный рак (n = 5) clear-cell carcinoma (n=5)	0,69 ± 0,33 (0,42) 0,20—2,00
Степень дифференцировки: Differentiation:	
высокая (n = 7) well differentiated (n=7)	1,93 ± 0,94 (0,74) 0,19—6,52
умеренная (n = 10) moderately differentiated (n=10)	0,37 ± 0,07* (0,34) 0,08—0,77
низкая (n = 15) poorly differentiated (n=15)	0,88 ± 0,16* (0,79) 0,01—2,00
Ovarian cancer histology	uPA, ng/ml protein, median (Mean±S.D.), range

*p<0,5

Table 3

Таблица 4

Концентрация uPA в цитозолях рака яичников
в зависимости от рецепторного статуса опухоли
Ovarian cancer cytosol uPA concentration with respect to
tumor receptor status

Рецепторный статус	uPA, нг/мг белка, медиана, M ± m, диапазон
PЭ ⁺ (n = 12) ER ⁺ (n=12)	0,85 ± 0,34 (0,45) 0,01—4,35
PЭ ⁻ (n = 28) ER ⁻ (n=28)	0,88 ± 0,24 (0,49) 0,04—6,52
РП ⁺ (n = 24) PR ⁺ (n=24)	0,68 ± 0,18 (0,42) 0,03—4,35
РП ⁻ (n = 16) PR ⁻ (n=16)	1,16 ± 0,39 (0,79) 0,01—6,52
РА ⁺ (n = 5) AR ⁺ (n=5)	0,41 ± 0,11 (0,42) 0,19—0,79
РА ⁻ (n = 13) AR ⁻ (n=13)	1,32 ± 0,53 (0,74) 0,01—6,52
Receptor status	uPA, ng/ml protein, median (Mean±S.D.), range

with different disease advance discovered that the high mean concentration of uPA in stage I cases was due to the measurement in 1 case only (6.52 ng/mg protein). After this case was excluded from the analysis the uPA concentration in stage I ovarian cancer (0.26 ng/mg protein) was 2.5-3-fold lower than in stages II and III, more than 5-fold as low as in stage IV and practically similar to that of borderline tumors. The supposition may therefore be made that there is a certain relationship between ovarian cancer advance and tumor uPA concentration.

By histology most ovarian cancers were serous cystadenocarcinomas. Tumor uPA in this histological type was 1.5-3-fold higher than in tumors of other histological structure though the differences were not statistically significant (table 3). There was no direct relationship between ovarian cancer cytosol uPA and tumor differentiation. The enzyme level was significantly lower in moderately differentiated carcinoma than in poorly differentiated tumors though well differentiated carcinomas had higher uPA contents.

In parallel with measurement of cytosol uPA we also determined concentrations of estrogen (ER), progesterone (PR) and androgen (AR) receptors by radioligand technique. The uPA concentrations were practically the same in ER-positive and ER-negative tumors (table 4). While there was a considerable elevation of uPA in PR- and AR-negative vs positive tumors (see table 4). There was a statistically significant negative relationship between PR status and content and tumor uPA concentration ($R = -0.35$; $p = 0.02$). This relationship is in agreement with the previously discovered favorable prognostic significance of PR and/or AR presence in ovarian cancers [3]. Our findings may therefore be an indirect evidence of poor prognosis of ovarian cancer with high tumor uPA concentration.

дифференцированных, однако наиболее высокий показатель uPA выявлен при высокодифференцированном раке яичников.

Параллельно с определением концентрации uPA в цитозолях исследуемых опухолей радиолигандными методами было оценено содержание рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП) и андрогенов (РА). Концентрация uPA в РЭ-положительных и РЭ-отрицательных опухолях была практически одинаковой (табл. 4). В то же время для РП и РА характерно существенное повышение концентрации uPA в рецепторотрицательных опухолях по сравнению с рецепторположительными (см. табл. 4). Выявлена достоверная отрицательная корреляция между статусом и содержанием мРП и концентрацией uPA в опухоли ($R = -0,35$; $p = 0,02$).

Такое соотношение согласуется с обнаруженным нами ранее благоприятным прогностическим значением наличия РП и/или РА в ткани рака яичников [3]. Таким образом, полученные

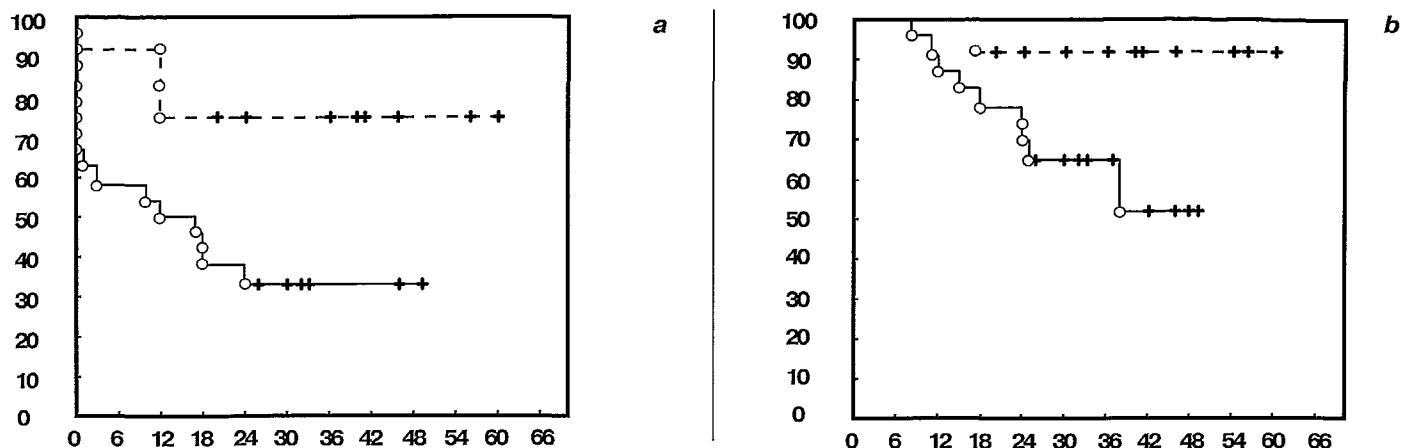


Рисунок. Безрецидивная (а) и общая (б) выживаемость больных раком яичников в зависимости от концентрации uPA в первичной опухоли. В качестве пограничного значения принят показатель медианы — 0,45 нг/мг белка. По оси абсцисс — время после операции, мес; по оси ординат — кумулятивная выживаемость, %. На а и б: прямая линия — uPA > 0,45, штриховая — uPA < 0,45.

Figure. Disease-free (a) and overall (b) survivals of ovarian cancer patients with respect to uPA concentration in the primary tumor. A median value 0.45 ng/ml protein is taken as borderline. Numbers on the x axis are months following surgery; numbers on the y axis are percentages of cumulative survival. In a and b: solid line is uPA > 0.45 ng/ml protein, dash line is uPA < 0.45 ng/ml protein.

данные могут косвенно свидетельствовать об ухудшении прогноза рака яичников при высокой концентрации uPA в опухоли.

Для проверки этой гипотезы мы сопоставили концентрации uPA в опухолях больных раком яичников, прослеженных в течение ≥ 1 года (37 больных), с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания. Оказалось, что содержание uPA в опухолях больных с рецидивом рака яичников почти втрое превышает его содержание в опухолях больных, не имевших возврата болезни ($1,38 \pm 0,36$ и $0,45 \pm 0,10$ нг/мг белка соответственно; $p = 0,02$). При сравнении опухолей умерших больных и больных, оставшихся в живых за время наблюдения, имеется аналогичная тенденция, однако различия статистически недостоверны ($1,25 \pm 0,39$ и $0,80 \pm 0,24$ нг/мг белка соответственно). Кроме того, при сопоставлении концентрации uPA в цитозолях рака яичников с эффективностью первичной химиотерапии обнаружено, что этот показатель в опухолях больных, лечившихся с эффектом, почти вдвое ниже, чем в опухолях больных, у которых химиотерапия была неэффективна ($0,84 \pm 0,37$ и $1,57 \pm 0,53$ нг/мг белка соответственно).

Анализ методом Каплана — Мейера показал, что при концентрации uPA в первичной опухоли, превышающей показатель медианы ($> 0,45$ нг/мг белка), наблюдается достоверное ухудшение как общей, так и безрецидивной выживаемости больных раком яичников (см. рисунок а, б; в обоих случаях $p < 0,05$).

Показатель uPA сохранил свое прогностическое значение для безрецидивной выживаемости и при многофакторном анализе с использованием регрессионной модели пропорционального риска Кокса. В число оцениваемых параметров, помимо uPA, были включены такие традиционные прогностические факторы, как стадия заболевания, возраст и менопаузный статус больных, гистологическая форма и степень дифференцировки опухоли. Статистически значимыми факторами

To verify this hypothesis we compared tumor uPA concentrations in ovarian cancer patients followed-up for 1 year or more (37) with a poor or favorable course. As appeared tumor uPA in relapsing cases was almost three-fold as great as in disease-free patients (1.38 ± 0.36 vs 0.45 ± 0.10 ng/mg protein, respectively; $p=0.02$). We discovered a similar trend (no statistical significance: 1.25 ± 0.39 vs 0.80 ± 0.24 ng/mg protein, respectively) when patients dying and remaining alive within follow-up were compared. Besides, comparison of tumor cytosol uPA concentration with response to chemotherapy demonstrated an almost two-fold lower uPA levels in responders vs non-responders to chemotherapy (0.84 ± 0.37 vs 1.57 ± 0.53 ng/mg protein, respectively).

Analysis by Kaplan-Meier method discovered that the uPA elevation above median in the primary tumor (> 0.45 ng/mg protein) was indicative of a significant decrease in both overall and disease-free survivals in ovarian cancer (see figure, a,b; $p < 0.05$ in both cases).

The uPA test preserved its prognostic significance when multifactor analysis involving the Cox proportional risk model was carried out. Besides uPA, we considered conventional prognostic factors such as disease stage, patients' age and menopause status, tumor histology and differentiation. The uPA ($p=0.002$) and disease stage ($p=0.009$) were the only significant factors of prognosis. Disease stage ($p=0.037$) was the only significant prognostic factor as to overall survival, the uPA demonstrating $p=0.054$.

In conclusion, high uPA concentration in the primary of ovarian cancer patients is indicative of poor disease prognosis and high risk of recurrence after chemotherapy. Postoperative therapy with selective inhibitors of plasminogen activator [8] may be recommended for these patients.

прогноза оказались только uPA ($p = 0,002$) и стадия заболевания ($p = 0,009$). Единственным значимым фактором прогноза общей выживаемости при использовании данной модели была стадия заболевания ($p = 0,037$), для uPA $p = 0,054$.

Таким образом, высокое содержание uPA в первичной опухоли больных раком яичников свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания и большой вероятности возникновения рецидива на фоне проводимой химиотерапии. Таким больным может быть в дальнейшем показано включение в схемы послеоперационного лечения препаратов [8], избирательно ингибирующих активатор плазминогена.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. //Вестн. РАМН. — 1999. — № 8. — С. 58—61.
2. Герштейн Е. С., Мамедов У. Р., Костылева О. И., Кушлинский Н. Е. //Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 3. — С. 16—21.
3. Махова Е. Е., Герштейн Е. С., Смирнова К. Д. и др. //Вопр. онкол. — 1987. — Т. 3, № 6. — С. 61—67.
4. Andreassen P. A., Georg B., Lund L. R. et al. //Mol. Cell. Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 19.
5. Chambers S. K., Ivins C. M., Carcangiu M. L. //Int. J. Cancer. — 1998. — Vol. 79. — P. 449—454.
6. Cox D. R. //J. R. Stat. Soc. Series B. — 1972. — Vol. 34. — P. 187—220.
7. Duffy M. J., Maguire T. M., McDermott E. W. et al. //J. surg. Oncol. — 1999. — Vol. 71. — P. 130—135.
8. Ellis V., Wun T. C., Behrendt N. et al. //J. biol. Chem. — 1990. — Vol. 265. — P. 9904—9908.
9. Foekens J. A., Peters H. A., Look M. P. et al. //Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 636—643.
10. Gershtein E. S., Nikogosyan S. O., Kostyleva O. I. et al. //Tumor Biology. From Basic Science to Clinical Application. The XXVI Meeting of the ISOBM. 30 August — 4 September 1998. — Umea, Sweden. — Abstracts. 1—44. — P. 34.
11. Gleeson N. C., Hill B. J., Moscinski L. C. et al. //Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1996. — Vol. 17. — P. 110—113.
12. Grebenshikov N., Geurts-Moespot A., De Witte H. et al. //Int. J. Biol. Markers. — 1997. — Vol. 12. — P. 6—14.
13. Kuhn W., Schmalfeldt B., Reuning U. et al. //Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79. — P. 1751.
14. Look M. P., Foekens J. A. //APMIS. — 1999. — Vol. 107. — P. 150—159.
15. Mignatti P., Rifkin D. B. //Physiol. Rev. — 1993. — Vol. 73. — P. 161—195.
16. Stack M. S., Ellerbroek S. M., Fishman D. A. //Int. J. Oncol. — 1998. — Vol. 12. — P. 569—576.
17. Van der Burg M. E., Henzen-Logmans S. C., Berns E. M. et al. //Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 69. — P. 475—479.

Поступила 13.10.2000 / Submitted 13.10.2000

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.36-006.204-076.4:681.3

Т. Г. Глазкова, О. А. Анурова, М. А. Шабанов

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ СТРОМЫ — ПОЛОВОГО ТЯЖА ЯИЧНИКОВ С ПОМОЩЬЮ МНОГОФАКТОРНЫХ МЕТОДОВ

НИИ клинической онкологии

Морфология опухолей яичников до настоящего времени остается одним из сложных и наименее изученных разделов онкологической гинекологии. Особенно это относится к опухолям стромы — полового тяжа (ОСПТ) яичников, которые более детально начали изучать с 1915 г. и выделены в особую группу [12, 13]. Они составляют до 6% от всех опухолей яичников и встречаются во всех возрастных группах — от детского до преклонного возраста. В отличие от эпителиальных новообразований яичников ОСПТ являются производными полового тяжа и специализированной стромы и обладают способностью вырабатывать стероидные гормоны, в связи с чем ранее имели название гормонально-активных опухолей [16]. Эти опухоли могут состоять из одного типа клеток или их комбинации, включая женские — гранулезные и тека-клетки или их сочетание, а также клеток мужского типа — клеток Сертоли и Лейдига или морфологически индифферентных клеток — производных полового тяжа и стромы.

T.G.Glazkova, O.A.Anurova, M.A.Shabanov

GRADING OF OVARIAN SEX CORD-STROMAL CANCER BY MULTI-FACTOR ANALYSIS

Institute of Clinical Oncology

Ovarian tumor morphology is a most problematic and a least studied area of oncological gynecology. Study of ovarian sex cord-stromal tumors (SCST) was started in 1915 and these tumors were distinguished as an individual type [12,13]. The SCST are up to 6% of all ovarian tumors and are found in all age groups from childhood to advanced age. Unlike epithelial neoplasms of ovaries the SCST are derivatives of the sex cord and specialized stroma and possess the ability to secrete steroid hormones, that is why they were previously referred to as hormone-secreting tumors [16]. These tumors may consist of a single cell type or a combination of cell types including female granulosa cells and theca cells or their combination, as well as of male Sertoli and Leydig cells or morphologically indifferent cells derived from the sex cord or stroma.

It is difficult to predict the disease course due to low incidence, short follow-up time (as a rule not more than 5 years), absence of clear histological signs of malignization and wide