

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ С ОПУХОЛЬЮ ПРОТЕАЗ В ОПУХОЛЯХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Е.С. Герштейн, доктор биологических наук, профессор, **Е.А. Короткова**, **В.В. Пророков**, доктор медицинских наук, профессор, **Н.Е. Кушлинский**, член-корреспондент РАМН, профессор

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН

E-mail: esgershtein@gmail.com

Проанализирована взаимосвязь содержания опухоль-ассоциированных протеаз: компонентов системы активации плазминогена (uPA, tPA и PAI-1), матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, 7, 9 и их тканевого ингибитора (ТИМП) 1 типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки (РТК) с выживаемостью пациентов с целью оценки возможного клинического значения определения этих маркеров при колоректальном раке. Исследование проведено в 2 группах пациентов, прослеженных в течение 5 и 10 лет, у которых ранее иммуноферментными методами были определены уровни вышеуказанных белков в плазме крови и(или) опухоли. Показано, что значимым, но не независимым фактором неблагоприятного прогноза общей 5 и 10-летней выживаемости больных РТК является высокое ($\geq 4,0$ нг/мг белка) содержание PAI-1 в опухоли, при этом роль данного маркера достоверно выражена преимущественно у пациентов в III стадии заболевания. Высокий предоперационный уровень ММП-7 и ТИМП-1 в плазме крови (пороговые значения соответственно 4,0 и 347 нг/мл) является независимым фактором неблагоприятного прогноза РТК. При однофакторном анализе неблагоприятное прогностическое значение имеет и высокий ($\geq 7,8$ нг/мг белка) уровень ММП-7 в опухолевой ткани больных с диссеминированным процессом.

Ключевые слова: активатор плазминогена урокиназного типа, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активаторов плазминогена 1 типа, матриксная металлопротеиназа-2, матриксная металлопротеиназа-7, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, рак толстой кишки, прогноз

CLINICAL IMPLICATIONS OF TUMOR ASSOCIATED PROTEASES DETERMINATION IN THE TUMORS AND BLOOD PLASMA OF COLORECTAL CANCER PATIENTS

E.S. Gershtein, E.A. Korotkova, V.V. Prorokov, N.E. Kushlinskii

Federal State Budgetary Institution «The N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

Associations between matrix metalloproteinase (MMP) 2, 7, 9, tissue MMP inhibitor TIMP-1 and plasminogen activation system components (uPA, tPA and PAI-1) plasma and/or tumor levels in colorectal cancer (CRC) patients were evaluated in order to reveal their potential clinical implications. Two groups of CRC patients monitored for 5 or 10 years were enclosed in the study. Earlier, corresponding markers' levels were measured in their plasma and/or tumors by immunoenzymatic techniques. High tumor PAI-1 ($\geq 4,0$ ng/mg protein) was demonstrated to be a significant, but not independent unfavorable prognostic factor for 5 and 10 years overall survival. Its role was mostly pronounced in stage III patients. High preoperative plasma MMP-7 and TIMP-1 levels (cut-offs – 4,0 and 347 ng/ml respectively) were shown to be independent unfavorable prognostic factors, and univariate analysis revealed unfavorable prognostic value of high tumor MMP-7 content ($\geq 7,8$ ng/mg protein) in patients with disseminated process.

Key words: urokinase type plasminogen activator (uPA), tissue type plasminogen activator (tPA), type I plasminogen activator inhibitor (PAI-1), matrix metalloproteinase 2, matrix metalloproteinase 7, matrix metalloproteinase 9, tissue matrix metalloproteinase inhibitor 1, colorectal cancer, prognosis

Внедрение в клиническую практику определения молекулярных маркеров опухолей, характеризующих их фундаментальные свойства и особенности биологического поведения, является одним из наиболее перспективных подходов к индивидуализации и повышению эффективности лечения онкологических больных. В частности, многие исследователи связывают возможность дальнейшего

улучшения результатов лечения больных раком толстой кишки (РТК) не только с рациональным использованием существующих схем комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

Важнейшей особенностью злокачественных опухолей является их способность к инвазии в окружающие ткани и метастазированию в отдаленные органы. Оба этих процесса неразрывно связаны с разрушением окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ), ассоциированными с опухолью протеазами. В опухолевой инвазии задействовано несколько классов протеаз, и важнейший из них — семейство матриксных металлопротеиназ (ММП), или матриксинов, названных так за способность специфически гидролизовать все основные белки ВКМ, а также активирующий ММП протеолитический каскад активации плазминогена, включающий активаторы урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов [7]. Важную роль в регуляции инвазии и метастазирования играют также природные ингибиторы этих протеаз: тканевые ингибиторы ММП (ТИМП) и ингибиторы активаторов плазминогена — PAI-1 и PAI-2 [8, 23].

Для многих ММП и ТИМП продемонстрировано увеличение экспрессии в опухолях различного генеза, причем активация происходит по паракринному механизму с участием факторов роста и цитокинов, секретируемых инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, а также клетками опухолевой стромы [13, 23]. В связи с этим различные представители семейства ММП рассматриваются сегодня в качестве возможных биологических маркеров прогноза и лекарственной чувствительности злокачественных опухолей, в частности РТК [5, 10–12, 17–20, 29], а использование природных и синтетических ингибиторов ММП считается перспективным подходом к противоопухолевой терапии [23, 29]. В клинико-лабораторных исследованиях продемонстрированы экспрессия uPA и PAI-1 в клетках РТК [7, 22, 25, 28], а также присутствие растворимого рецептора uPA в сыворотке крови больных РТК [14, 21, 27]. Показано, что uPA участвует в формировании сети новых сосудов в опухолях толстой кишки [7]. Есть также указания на то, что положительное иммуногистохимическое окрашивание или высокая концентрация PAI-1 или uPA в опухолях больных РТК при количественном определении являются факторами неблагоприятного прогноза [9, 15, 16, 24].

Ранее мы определили иммуноферментным методом содержание uPA, PAI-1 и tPA в опухолях и двух разноудаленных участках гистологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки 80 больных РТК и проанализировали взаимосвязь этих показателей с клинико-морфологическими особенностями заболевания [3, 4]. Исследование проводилось проспективно, поэтому оценить роль изученных маркеров в прогнозе заболевания было невозможно, однако в настоящее время большинство обследованных пациентов прослежены на протяжении более 10 лет. В более поздних сравнительных иммуноферментных исследованиях мы показали, что у 70–90%

больных РТК достоверно повышено содержание ключевых ММП и ТИМП 1 и 2 типа в опухолях по сравнению с окружающей гистологически неизменной слизистой оболочкой, а концентрация некоторых из этих белков повышена также в плазме крови пациентов по сравнению с таковой в контроле [1, 2, 6]. Сейчас эти больные также прослежены уже на протяжении более 5 лет.

Цель данного исследования — анализ взаимосвязи содержания ММП-2, 7, 9 и ТИМП-1 в опухолях и плазме крови, а также уровня экспрессии uPA, tPA и PAI-1 в опухоли при РТК с выживаемостью пациентов и оценка возможного клинического значения определения данных маркеров при колоректальном раке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 2 группы больных колоректальным раком:

- 1-я группа: 67 из 80 пациентов, леченных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2000 г., у которых было определено содержание uPA, PAI-1 и tPA в опухолях и гистологически неизменной слизистой оболочке толстой кишки с помощью наборов реагентов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом университете г. Наймеген (Нидерланды) [4]. В эту группу вошли 38 мужчин и 29 женщин в возрасте от 38 до 78 лет (медиана — 62 года). Рак прямой кишки был диагностирован у 37, ободочной кишки — у 30 больных. У 2 обследованных была I, у 4 — II, у 47 — III и у 18 — IV стадия заболевания. Всем больным были выполнены различные виды оперативного вмешательства, 26 из них получили предоперационное облучение в режиме крупного фракционирования (СОД — 25 Гр). Они были прослежены в сроки от 6 до 134 мес (медиана — 59 мес) после операции.
- 2-я группа: 99 больных (50 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 37 до 80 лет (медиана — 61 год), прооперированных в отделении проктологии РОНЦ РАМН в 2005–2008 гг., у которых в экстрактах опухолей и участков гистологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки, а также в плазме крови, полученной до начала лечения и через 5–27 дней после операции, определяли содержание ММП-2, 7, 9 и ТИМП-1 стандартными наборами для прямого иммуноферментного анализа серии Quantikine® (R&D Systems, США) [1, 2, 6]. В этой группе рак прямой кишки был диагностирован у 35, рак ободочной кишки — у 64 больных. У 6 пациентов была I, у 38 — II, у 27 — III и у 28 — IV стадия заболевания. Все больные с I–III стадией заболевания оперированы в радикальном объеме; при IV стадии были выполнены преимущественно циторедуктивные операции.

Выживаемость пациентов при однофакторном анализе оценивали методом Каплана–Мейера (при сравнении кривых применяли F-тест Кокса), использовали также регрессионную многофакторную модель Кокса. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Детальный анализ взаимосвязи содержания компонентов системы активации плазминогена в опухолях и неизменной слизистой оболочке толстой кишки с основными клинико-морфологическими особенностями РТК, проведенный ранее [4], показал, что содержание активаторов плазминогена и их ингибитора 1 типа в опухолях и окружающей неизменной слизистой оболочке толстой кишки не зависит от ключевых клинико-морфологических особенностей РТК, что не исключало их потенциальной роли в качестве независимых факторов прогноза выживаемости больных. Для проверки этой гипотезы больные были прослежены в течение более 10 лет после операции и разделены на группы в зависимости от концентрации изучаемых белков в опухолевой ткани. 5-летняя выживаемость в общей группе пациентов составила 56%, 10-летняя – 49% (медиана выживаемости – 107 мес).

В качестве пороговых значений первоначально рассматривали для каждого маркера 2 уровня: показатель медианы и показатель верхнего квартиля концентрации в опухолевой ткани. Для uPA эти величины составили соответственно 1,38 и 2,91 нг/мг белка, для PAI-1 – 2,0 и 3,17 нг/мг, для tPA – 1,27 и 1,93 нг/мг. В общей группе пациентов достоверного влияния какого-либо из исследуемых маркеров на выживаемость не обнаружено, однако выявлена выраженная тенденция к улучшению выживаемости пациентов с уровнем PAI-1 в опухоли ниже верхнего квартиля: 10-летняя выживаемость в этой группе со-

ставила 55%, а при более высоком уровне маркера – 27% ($p=0,065$).

Далее мы отдельно проанализировали взаимосвязь изучаемых показателей с выживаемостью больных при разных клинических стадиях. В данную группу вошли всего 2 пациента с I стадией заболевания и 4 – со II; все они оставались живы в течение всего периода наблюдения. 5-летняя выживаемость больных III стадии составила 65%, 10-летняя – 52% (медиана не достигнута); при IV стадии как 5-, так и 10-летняя выживаемость составляла 30% (медиана – 25 мес). Как показано в табл. 1, достоверное влияние на выживаемость больных РТК III стадии оказывал только уровень PAI-1 в опухоли: при содержании этого маркера, равном верхнему квартилю или выше него, 10-летнего выживаемость пациентов была более чем вдвое меньше, чем у пациентов с меньшим уровнем PAI-1 (рис. 1а). При этом если во всех остальных подгруппах медиана выживаемости не была достигнута за весь период наблюдения либо превышала 100 мес, то в подгруппе больных III стадии с уровнем PAI-1 $\geq 3,17$ нг/мг белка она составила всего 63 мес. Выживаемость при IV стадии РТК достоверно не зависела от уровня экспрессии компонентов системы активации плазминогена в опухоли.

Дополнительно была проанализирована выживаемость больных с использованием в качестве пороговых значений уровня uPA и PAI-1, соответствующих верхней границе нормы (95% показателей неизменной слизистой; в обоих случаях – 4,0 нг/мг белка). Достоверных различий в зависимости от уровня uPA в этом случае не выявлено, а для PAI-1 выживаемость больных с высоким и низким уровнем маркера в опухоли различалась еще больше, чем при пороговом значении 3,17 нг/мг белка. При III стадии РТК 10-летняя выживаемость в подгруппе с низким уровнем PAI-1 составила 63%, а в подгруппе

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РТК В III СТАДИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА В ОПУХОЛИ

Показатель, нг/мг белка	Число больных	Число умерших	Макс. срок наблюдения, мес	5-летняя	10-летняя	Медиана выживаемости, мес	p
				выживаемость	выживаемость		
				%			
uPA							
<2,91	26	12	128	56	51	Н/д	0,40
$\geq 2,91$	13	6	134	76	46	105	
PAI-1							
<3,17	27	9	131	68	62	Н/д	0,031
$\geq 3,17$	12	9	134	50	25	63	
tPA							
<1,93	34	15	134	63	53	Н/д	0,94
$\geq 1,93$	7	3	130	72	54	Н/д	

Примечание: Н/д – не достигнута.

с высоким его содержанием – всего 12%, медиана – 42 мес (рис. 1б; $p=0,004$). При IV стадии РТК достоверных различий и при этом пороговом значении не обнаружено.

Поскольку в литературе представлены данные о том, что на выживаемость больных РТК может влиять содержание компонентов системы активации плазминогена не только в опухоли, но и в окружающей неизменной слизистой оболочке [22], или соотношение различных показателей в опухоли и слизистой [26], мы провели соответствующий анализ, используя в качестве пороговых значений медианные уровни соответствующих белков в неизменной слизистой. Достоверного влияния на выживаемость какого-либо из проанализированных параметров не обнаружено, однако как в общей группе пациентов, так и при III стадии РТК выявлена выраженная тенденция к ухудшению выживаемости при низком ($<0,24$ нг/мг белка) уровне uPA в неизменной слизистой. Аналогичная закономерность продемонстрирована М. Langenskiold и соавт. [22]. Соотношение уровней экспрессии uPA и tPA в самой опухоли, а также в опухоли и неизменной слизистой оболочке толстой кишки не влияло на выживаемость обследованных больных.

При многофакторном анализе, включавшем основные клинико-морфологические характеристики РТК и изученные биохимические показатели, прогностическое значение PAI-1 не сохранилось,

независимыми прогностическими факторами оказались только стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли.

При обследовании пациентов 2-й группы измеримые количества ММП-2, 7, 9 и ТИМП-1 были обнаружены во всех образцах опухоли и гистологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки, их уровни варьировали в довольно широких пределах. Содержание всех исследованных маркеров было достоверно выше в опухолях, чем в неизменной слизистой: ММП-2 – у 90% больных ($p<0,00001$), ММП-7 – у 88% ($p<0,00001$), ММП-9 – у 83% ($p<0,001$), ТИМП-1 – у 92% ($p<0,00001$). Содержание ММП-7 в плазме крови больных РТК до оперативного вмешательства было достоверно выше, чем в контрольной группе ($p<0,001$; медиана соответственно 1,1 и 2,7 нг/мл), а содержание ТИМП-1 – достоверно ниже (медиана соответственно 322 и 244 нг/мл; $p<0,0001$). Выявленной взаимосвязи уровня исследуемых маркеров в опухолях и гистологически неизменной слизистой оболочке больных РТК с клинико-морфологическими особенностями заболевания не выявлено. В плазме крови отмечено достоверно более низкое содержание ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов с метастазами в лимфатических узлах, чем у больных без лимфогенных метастазов, а также увеличение уровня ММП-7 и ТИМП-1 при наличии отдаленных метастазов.

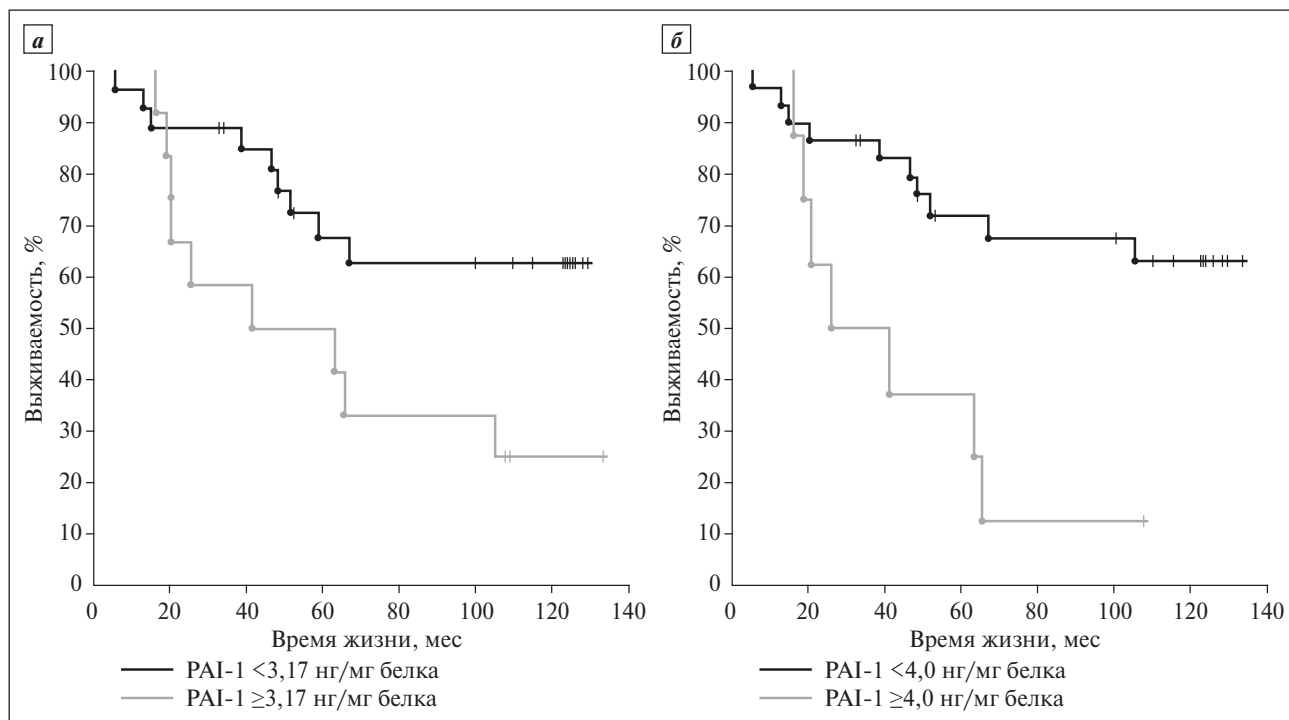


Рис. 1. Общая выживаемость больных РТК III стадии в зависимости от уровня PAI-1 в опухоли: *а* – в качестве порогового значения использована величина верхнего квартиля показателей опухоли; *б* – в качестве порогового значения использована величина верхней границы нормы

Для оценки прогностической значимости исследованных маркеров мы проанализировали результаты 5-летнего наблюдения за обследованными пациентами с учетом содержания изучаемых белков в опухолевой ткани и плазме крови. Всего за это время умерли 24 из 99 больных, 5-летняя выживаемость составила 76,8%, медиана выживаемости достигнута не была. Для 54 пациентов удалось получить информацию о наличии или отсутствии рецидива. Всего было зарегистрировано 13 рецидивов (5-летняя выживаемость – 70%), что было недостаточным для дальнейшего статистического анализа безрецидивной выживаемости в отдельных подгруппах.

С учетом результатов анализа прогностической значимости компонентов системы активации плазминогена в качестве дискриминационных уровней для оценки влияния ММП/ТИМП на общую выживаемость пациентов были выбраны показатели верхних квартилей исследованной выборки. Оказалось, что уровень экспрессии данных маркеров в опухоли (пороговые значения (в нг/мг белка): ММП-2 – 54,4; ММП-7 – 7,8; ММП-9 – 169; ТИМП-1 – 169) достоверно не влияет на выживаемость в общей группе пациентов, однако высоко достоверное влияние на выживаемость больных РТК оказывали показатели ММП-7 (рис. 2а; $p=0,00001$) и ТИМП-1 (рис. 2б; $p=0,009$) в плазме крови, взятой до оперативного вмешательства. При этом высокие уровни обоих маркеров являются факторами неблагоприятного прогноза: при содержании ММП-7 $\geq 4,0$ нг/мл 5-летняя выживаемость пациентов составила 32,6%

(медиана – 15 мес), а при более низком уровне этого маркера – 85,8%; для ТИМП-1 соответствующие показатели в подгруппах с высоким и низким уровнем маркера (пороговое значение – 347 нг/мл) составили 48,5% (медиана – 18,3 мес) и 77,6%. Таким образом, при анализе всей группы пациентов (без учета клинико-морфологических особенностей) наиболее значимым прогностическим фактором оказался предоперационный уровень ММП-7 в плазме крови.

Далее мы проанализировали, каким образом концентрация ММП и ТИМП в плазме крови и в опухоли влияет на выживаемость в подгруппах с различной распространенностью опухолевого процесса: подгруппа 1 – пациенты без метастазов ($T_{1-4}N_0M_0$; 41 больной); подгруппа 2 – больные с метастазами только в лимфатические узлы ($T_{1-4}N_+M_0$; 23 пациента); подгруппа 3 – больные с диссеминированным процессом ($T_{1-4}N_{0+}M_+$; 23 пациента).

В подгруппе 1 общая 5-летняя выживаемость пациентов составила 91%. При исследовании взаимосвязи с маркерами достоверные различия выявлены только для подгрупп с различным уровнем ММП-7 в плазме крови, причем кумулятивная 5-летняя выживаемость больных с низким содержанием ММП-7 составила 100%, а с высоким его уровнем – всего 60% ($p=0,0003$). В подгруппе 2 (общая выживаемость – 74%) ни один из маркеров не оказывал значимого влияния на выживаемость.

В то же время выживаемость больных с диссеминированным процессом зависела не только от уров-

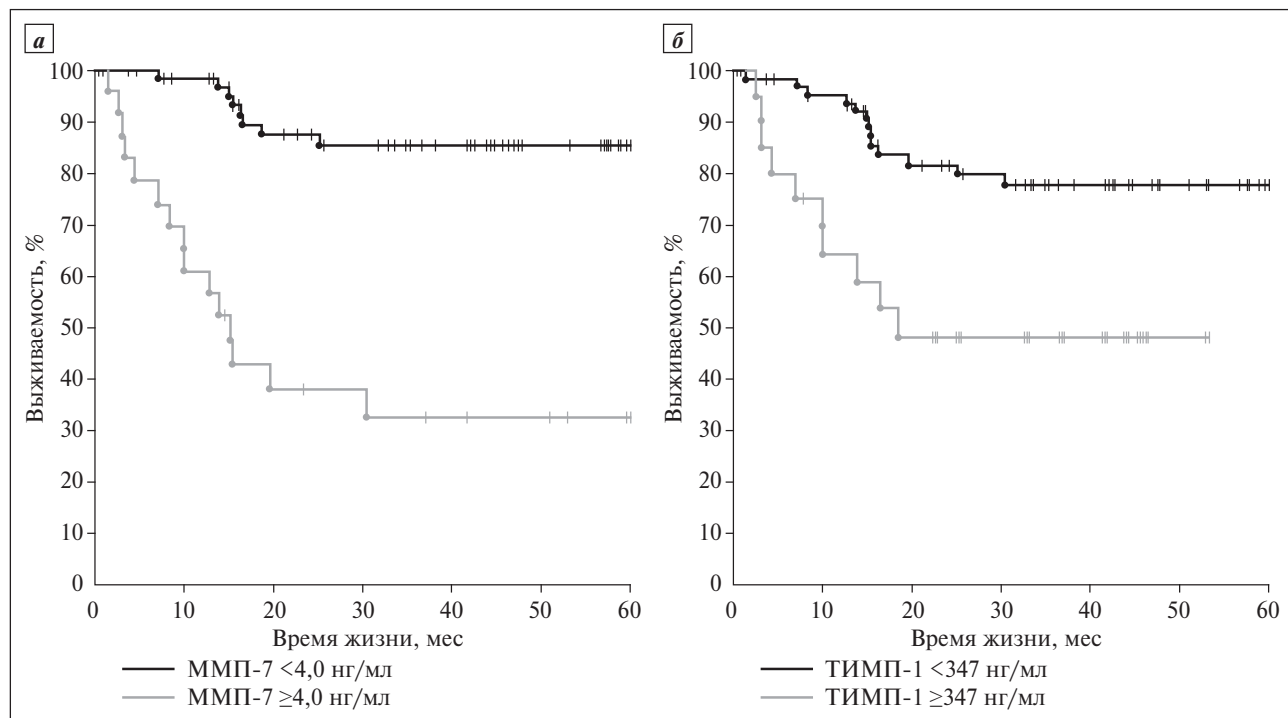


Рис. 2. Выживаемость больных РТК в зависимости от уровня ММП-7 (а) и ТИМП-1 (б) в плазме крови

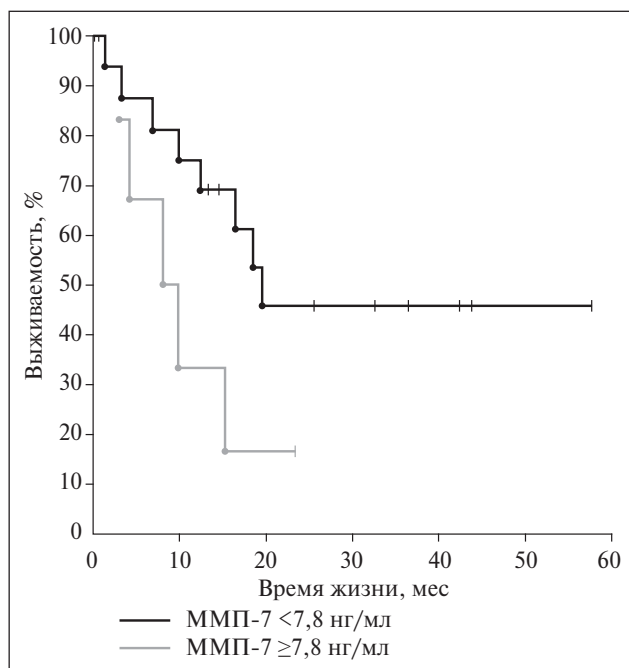


Рис. 3. Выживаемость больных диссеминированным РТК в зависимости от уровня ММП-7 в опухоли

ня ММП-7 в плазме крови, но и от содержания этой протеазы в опухоли. В подгруппе с низким содержанием ММП-7 в опухоли (<7,8 нг/мг белка) медиана выживаемости составила 19,6 мес, а при более высоком его уровне – 9,2 мес (рис. 3; $p=0,03$). Все пациенты с высокой концентрацией ММП-7 в плазме крови

умерли или выбыли из наблюдения в течение первых 2 лет после циторедуктивной операции; их 2-летняя выживаемость составила всего 12% (медиана – 8 мес), а выживаемость пациентов с низкой концентрацией ММП-7 в плазме составила 65% ($p=0,007$) и приближалась к показателям радикально оперированных больных без отдаленных метастазов. У больных диссеминированным РТК проявилось и прогностическое значение содержания ТИМП-1 в плазме крови: при низком уровне маркера медиана выживаемости не была достигнута, а при высоком она составила всего 10 мес; 2-летняя выживаемость – соответственно 57 и 11% ($p=0,01$). В целом 5-летняя выживаемость больных диссеминированным РТК составила 37%, медиана – 17 мес.

При многофакторном анализе, включавшем стадию заболевания, локализацию, гистологическое строение (степень дифференцировки), глубину инвазии опухоли, наличие лимфогенных или отдаленных метастазов, а также все изученные биохимические показатели, уровни ММП-7 и ТИМП-1 в плазме крови оказались независимыми факторами прогноза общей выживаемости больных РТК наряду с показателем отдаленного метастазирования М (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ взаимосвязи содержания нескольких ключевых ММП и их тканевого ингибитора 1 типа в опухолях и плазме крови больных РТК, а также содержания в опухоли основных компонентов системы активации плазминогена с выживаемостью

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА 5-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ 99 БОЛЬНЫХ РТК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ КОКСА

Параметр	Beta	Стандартная ошибка	t	p
Стадия	-0,008	0,01	-0,69	0,49
T	-0,49	0,47	-1,05	0,29
N	1,02	0,83	1,22	0,22
M	1,39	0,71	1,97	0,05
Степень дифференцировки опухоли	0,004	0,04	0,09	0,93
Локализация опухоли	1,10	0,72	1,53	0,13
ММП-7				
в опухоли	0,65	0,57	1,14	0,25
в нормальной ткани	-0,07	0,69	-0,11	0,91
в плазме	1,50	0,67	2,24	0,02
ММП-9				
в опухоли	-0,75	0,68	-1,11	0,27
в нормальной ткани	0,92	0,76	1,22	0,22
в плазме	-0,39	0,82	-0,47	0,64
ТИМП-1				
в опухоли	-0,18	0,64	-0,28	0,78
в нормальной ткани	0,34	0,69	0,50	0,62
в плазме	1,58	0,58	2,73	0,006

больных РТК показал возможность использования некоторых из исследованных показателей для прогноза течения заболевания и корректировки тактики лечения пациентов:

1. Высокое содержание PAI-1 в опухоли является значимым, но не независимым фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости больных РТК. Роль этого фактора достоверно выражена преимущественно при III стадии заболевания. В качестве порогового значения можно использовать как показатель верхней границы нормы (4,0 нг/мг бел-

ка), так и величину верхнего квартиля для опухолей (3,17 нг/мг белка), однако в первом случае различия более выражены.

2. Высокие предоперационные уровни ММП-7 ($\geq 4,0$ нг/мл) и ТИМП-1 (≥ 347 нг/мл) в плазме крови являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза РТК, а при однофакторном анализе неблагоприятное прогностическое значение имеет также высокий ($\geq 7,8$ нг/мг белка) уровень ММП-7 в опухолевой ткани больных с диссеминированным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Пророков В.В. и др. Матриксные металлопротеиназы 2, 3, 13 и их тканевый ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2008; 145 (3): 337–41.
2. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Щербakov А.М. и др. Матриксные металлопротеиназы 7 и 9 и их тканевые ингибиторы 1 и 4 типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2007; 143 (3): 438–41.
3. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Талаева Ш.Ж. и др. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека // Молекулярная медицина – 2007; 1: 4–8.
4. Герштейн Е.С., Пророков В.В., Голубченко О.В. и др. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 при раке толстой кишки: взаимосвязь с основными клинико-морфологическими факторами // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002; 2: 31–6.
5. Делекторская В.В., Перевошиков А.Г., Головкин Д.А. и др. Прогностическая значимость экспрессии матриксных металлопротеиназ в аденокарциномах толстой кишки и их метастазах // Бюлл. экпер. биол. мед. – 2007; 143 (4): 434–8.
6. Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Пророков В.В. и др. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1) при раке толстой кишки: взаимосвязь с клинико-морфологическими факторами // Вопр. онкол. – 2009; 55 (2): 171–6.
7. Baker E., Bergin F., Leaper D. Plasminogen activator system, vascular endothelial growth factor, and colorectal cancer progression // Mol. Pathol. – 2000; 53 (6): 307–12.
8. Baker E., Leaper D. The plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in colorectal cancer: relationship to tumour pathology // Eur. J. Cancer. – 2003; 39 (7): 981–8.
9. Berger D. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer // World J. Surg. – 2002; 26 (7): 767–71.
10. Chan C., Menges M., Orzechowski H. et al. Increased matrix metalloproteinase 2 concentration and transcript expression in advanced colorectal carcinomas // Int. J. Colorectal Dis. – 2001; 16 (3): 133–40.
11. Collins H., Morris T., Watson S. Spectrum of matrix metalloproteinase expression in primary and metastatic colon cancer: relationship to the tissue inhibitors of metalloproteinases and membrane type-1-matrix metalloproteinase // Br. J. Cancer. – 2001; 84 (12): 1664–70.
12. Damodharan U., Ganesan R., Radhakrishnan U. Expression of MMP2 and MMP9 (gelatinases A and B) in human colon cancer cells // Appl Biochem Biotechnol. – 2011; 165 (5–6): 1245–52.
13. Deryugina E., Quigley J. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev. – 2006; 25 (1): 9–34.
14. Fernebro E., Madsen R., Ferno M. et al. Prognostic importance of the soluble plasminogen activator receptor, suPAR, in plasma from rectal cancer patients // Eur. J. Cancer. – 2001; 37 (4): 486–91.
15. Fujii T., Obara T., Tanno S. et al. Urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 as a prognostic factor in human colorectal carcinomas // Hepatogastroenterology. – 1999; 46 (28): 2299–308.
16. Herszenyi L., Farinati F., Cardin R. et al. Tumor marker utility and prognostic relevance of cathepsin B, cathepsin L, urokinase-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type-1, CEA and CA 19-9 in colorectal cancer // BMC Cancer. – 2008; 8: 194.
17. Higashiguchi T., Hotta T., Takifuji K. et al. Clinical impact of matrix metalloproteinase-7 mRNA expression in the invasive front and inner surface of tumor tissues in patients with colorectal cancer // Dis. Colon Rectum. – 2007; 50 (10): 1585–93.
18. Hong S., Kang Y., Lee B. et al. Matrix metalloproteinase-2 and -7 expression in colorectal cancer // J. Korean Soc. Coloproctol. – 2011; 27 (3): 133–9.
19. Hurst N., Stocken D., Wilson S. et al. Elevated serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) concentration predicts the presence of colorectal neoplasia in symptomatic patients // Br. J. Cancer. – 2007; 97 (7): 971–7.
20. Islekel H., Oktay G., Terzi C. et al. Matrix metalloproteinase-9, -3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables // Cell Biochem. Funct. – 2007; 25 (4): 433–41.
21. Jacobsen B., Ploug M. The urokinase receptor and its structural homologue C4.4A in human cancer: expression, prognosis and pharmacological inhibition // Curr. Med. Chem. – 2008; 15 (25): 2559–73.
22. Langenskiold M., Holmdahl L., Angenete E. et al. Differential prognostic impact of uPA and PAI-1 in colon and rectal cancer // Tumour Biol. – 2009; 30 (4): 210–20.
23. Nelson A., Fingleton B., Rothenberg M. et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications // J. Clin. Oncol. – 2000; 18 (5): 1135–49.
24. Papadopoulou S., Scorilas A., Yotis J. et al. Significance of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in human colorectal carcinomas // Tumour Biol. – 2002; 23 (3): 170–8.
25. Skelly M., Troy A., Duffy M. et al. Urokinase-type plasminogen activator in colorectal cancer: relationship with clinicopathological features and patient outcome // Clin. Cancer Res. – 1997; 3 (10): 1837–40.
26. Verspaget H., Sier C., Ganesh S. et al. Prognostic value of plasminogen activators and their inhibitors in colorectal cancer // Eur. J. Cancer. – 1995; 31A (7–8): 1105–9.
27. Yang J., Seetoo D., Wang Y. et al. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets // Int. J. Cancer. – 2000; 89 (5): 431–9.
28. Zlobec I., Minoo P., Baumhoer D. et al. Multimarker phenotype predicts adverse survival in patients with lymph node-negative colorectal cancer // Cancer. – 2008; 112 (3): 495–502.
29. Zucker S., Vacirca J. Role of matrix metalloproteinases (MMPs) in colorectal cancer // Cancer Metastasis Rev. – 2004; 23 (1–2): 101–17.