

ИЛ-6, рИЛ-6Р, ОБЩАЯ АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФОТАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ И ИХ РОЛЬ В ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.Е. Кушлинский¹, Т.А. Тарасова¹, Ю.Н. Соловьев¹, Н.В. Любимова¹, О.И. Костылева¹, И.В. Булычева², Г.Н. Мачак¹, А.Н. Махсон², М.Д. Алиев¹

¹Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

²Московская городская онкологическая больница № 62

Ключевые слова: ИЛ-6, рИЛ-6Р, щелочная фосфатаза, прогноз, саркомы костей, сыворотка крови

Цель. Представлены данные сравнительного анализа содержания ИЛ-6, рИЛ-6Р и общей активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови 159 больных опухолями костей и практически здоровых людей.

Материалы и методы. Обследовали 159 больных опухолями костей (саркомы — 135, доброкачественные новообразования — 9, гигантоклеточная опухоль кости — 15) в возрасте от 5 до 66 лет. В группу контроля вошли 38 практически здоровых людей соответствующего возраста.

Результаты. Установлено, что медианы уровней ИЛ-6 в сыворотке крови больных саркомами костей (5,3 пг/мл), доброкачественными новообразованиями (3,2 пг/мл), гигантоклеточной опухолью кости (3,9 пг/мл) были достоверно выше, чем в контрольной группе (1,2 пг/мл) ($p=0,0001$). Не обнаружено различий в уровнях рИЛ-6Р у больных саркомами, доброкачественными новообразованиями и гигантоклеточной опухолью. Наиболее низкие уровни рИЛ-6Р выявлены у больных саркомой Юинга и остеосаркомой, а степень выраженности лечебного патоморфоза и степень злокачественности опухоли были обратно пропорциональны исходному уровню рИЛ-6Р в сыворотке крови. Выявлена положительная корреляция между уровнями рИЛ-6Р и размером опухоли (Т), наиболее выраженная у больных хондросаркомой. Показаны достоверные различия в общей активности ЩФ в сыворотке крови у больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями костей. Выявлено достоверно значимое повышение активности ЩФ у больных саркомами костей при увеличении размера опухоли (Т) и наличии отдаленных метастазов ($p=0,02$), при этом активность фермента отражала степень злокачественности опухоли. Методом многофакторного анализа выявлено, что в общей группе больных саркомами костей определяющими факторами прогноза безрецидивной выживаемости были показатели Т ($p=0,03$), М ($p=0,0001$), а также сочетание уровня ИЛ-6 и общей активности ЩФ в сыворотке крови ($p=0,005$).

Заключение. Исходные уровни ИЛ-6, рИЛ-6Р, ЩФ в сыворотке крови больных саркомами костей тесно связаны с основными клинико-морфологическими характеристиками заболевания и показателями их безрецидивной выживаемости.

Саркомы костей — один из важных и трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии [1, 6, 9]. Эти заболевания объединяют группу различных морфологических вариантов опухолей, которые встречаются в основном в молодом возрасте, отличаются крайне агрессивным клиническим течением, низкой эффективностью терапии и ранним метастазированием [3–5].

Известно, что в механизмах роста, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза первичных опухолей костей участвует ряд цитокинов — низкомолекулярных пептидов, секретируемых иммунокомпетентными и

опухолевыми клетками [8, 12]. При этом большинство биологических функций цитокинов осуществляется путем ауто/паракринного, а в некоторых случаях системного (эндокринного) эффектов. Среди цитокинов особо выделяют ИЛ-6, который имеет тесную связь с развитием злокачественных новообразований. В литературе имеются сведения о том, что в сыворотке крови больных остеосаркомой и хондросаркомой наблюдается повышение уровня ИЛ-6, а его секреция возрастает при диссеминации опухолевого процесса [2, 11]. При этом биологическая активность ИЛ-6 реализуется после связывания цитокина с высокоаффинным рецепторным комплексом, состоящим из двух мембранных гликопротеинов — 80 кДа, непосредственно связывающего ИЛ-6, и 130 кДа, обеспечивающего высокую аффинность

Адрес для корреспонденции

Кушлинский Н.Е.
E-mail: biochimia@mtv-net.ru

связывающего комплекса [7, 13]. Растворимый рецептор ИЛ-6 (рИЛ-6Р) — продукт протеолиза мембраносвязанного рецептора ИЛ-6, представляет собой гликопротеин 50 кДа. Однако роль этого рецептора до конца не ясна, высказываются предположения о его способности повышать активность ИЛ-6 в условиях патологии [10, 11, 14].

Цель нашего исследования — сравнительный анализ уровней ИЛ-6 и его растворимого рецептора (рИЛ-6Р) в сыворотке крови, оценка их взаимосвязи с клинико-морфологическими и некоторыми биохимическими характеристиками и прогнозом заболевания у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями костей.

Материалы и методы

Обследовали 159 пациентов с новообразованиями костей в возрасте от 5 до 66 лет, которые получали лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Московской городской онкологической больнице № 62 с января 2001-го по декабрь 2006 г. Опухоль кости у всех выявлена впервые, и до проведения лабораторных биохимических исследований больные лечение не получали. Пациенты составили 3 группы: 1) саркомы (n=135); 2) доброкачественные опухоли (n=9); 3) гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) (n=15). В контрольную группу вошли 38 практически здоровых людей в возрасте от 5 до 60 лет, средний возраст $21,3 \pm 2,3$ года.

Первую группу составили 135 больных саркомами костей (87 мужчин, 48 женщин), средний возраст $26,2 \pm 1,2$ года: остеосаркома (61), первичная хондросаркома (34), вторичная хондросаркома (3), саркома Юинга (28), злокачественная фиброзная гистиоцитома (ЗФГ) (9). У 18 из 135 (13,3%) больных саркомами костей наряду с опухолью выявлены отдаленные метастазы. Отдаленные метастазы выявлены у 9 из 29 (32,1%) больных саркомой Юинга, у 6 из 61 (9,8%) остеосаркомой, у 2 из 34 (5,9%) хондросаркомой и у 1 из 9 (11,1%) ЗФГ.

Вторую группу составили 9 больных (7 женщин, 2 мужчин) доброкачественными новообразованиями костей (средний возраст $25,6 \pm 5,0$ года): косто-хрящевой экзостоз — 3 (1,9%), аневризмальная костная киста — 3 (1,9%), остеобластома — 1 (0,6%), хондрома — 1 (0,6%), хондробластома — 1 (0,6%).

Третью группу составили 15 больных ГКО (6 мужчин, 9 женщин), средний возраст $28,8 \pm 2,4$ года.

Больные злокачественными опухолями костей получали стандартное лечение — неоадьювантная химиотерапия, хирургическое лечение, адьювантная химиотерапия/лучевая терапия.

Степень выраженности лечебного патоморфоза опухоли после неоадьювантной полихимиотерапии определяли по A.G. Huvos (1993) у 65 больных: остеосаркомой (46), саркомой Юинга (14), ЗФГ (4), хондросаркомой (1).

Отдаленные результаты лечения прослежены у 103 из 135 (76,3%) больных саркомами костей.

Уровни ИЛ-6 и рИЛ-6Р в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом «сэндвичевого» типа с использованием реактивов компании «R&D» (США), общую активность ЩФ — оптимизированным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Roche» на автоматическом анализаторе «Hitachi 911» (Германия).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью критерия согласия Колмогорова-Смирнова. Для выявления различий средних значений применяли однофакторный и многофакторный дисперсионный анализы. Для малых выборок и для типа распределения, отличного от нормального, достоверность различия средних оценивали с помощью непараметрических критериев — медианного, Колмогорова-Смирнова, Mann-Whitney U-test. Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивали с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывали непараметрический точный критерий Фишера. Меру линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона, коэффициента корреляции рангов Spearman. При множественных сравнениях расчет уровня значимости проводили с учетом поправки Бонферрони, анализ кривых выживаемости — методом Kaplan-Mayer, сравнения кривых выживаемости — методом Log-Rank, с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений. Также рассчитывали таблицы дожития с вычислением функций рисков. Многофакторный анализ влияния признаков на безрецидивную выживаемость проводили с использованием модели Cox hazard proportional regression. Все вычисления выполняли на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ «Statistica для Windows» и SPSS.

Результаты исследования

ИЛ-6 выявили в сыворотке крови у всех 159 больных новообразованиями костей и у 11 из 38 (29%) в контроле. Медианы ИЛ-6 в общей группе больных и в контроле составили соответственно 4,8 и 1,2 пг/мл, различия высокодостоверны ($p=0,0001$). Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови 95,6% онкологических больных превышали таковые в группе контроля. При этом медиана цитокина была достоверно выше при саркомах (5,4 пг/мл), чем при доброкачественных новообразованиях (3,2 пг/мл) и ГКО (3,9 пг/мл) костей.

Возраст больных саркомами костей не был связан с уровнем ИЛ-6, однако медианы цитокина между больными мужчинами (5,7 пг/мл) и женщинами (3,8 пг/мл) достоверно различались ($p=0,047$). В группе контроля у мужчин и женщин уровни ИЛ-6 в сыворотке крови не различались.

При учете гистологического строения сарком наиболее высокие медианы ИЛ-6 отмечены при ЗФГ (15,4 пг/мл) и саркоме Юинга (10,4), при остеосаркоме (4,6 пг/мл) и хондросаркоме (4,3 пг/мл) медианы цитокина не различались (табл. 1).

В общей группе больных обнаружены достоверно более высокие медианы ИЛ-6 при размере опухоли T_2 , чем при T_1 (соответственно 7,6 и 4,9 пг/мл; $p=0,04$). Во всех группах больных саркомами костей отмечена тенденция к повышению ИЛ-6 в сыворотке крови с увеличением степени злокачественности опухоли.

У больных ОС уровни ИЛ-6 в сыворотке крови до лечения не были связаны со степенью лечебного патоморфоза и степенью злокачественности опухоли, а также размером опухоли.

Уровни ИЛ-6 в сыворотке крови больных ГКО не были связаны с полом и возрастом больных. При этом медиана ИЛ-6 у больных ГКО была достоверно ниже ($p=0,046$), чем при ЗФГ (15,4 пг/мл; $p=0,001$) и саркоме Юинга (10,4 пг/мл; $p=0,01$). Не выявлено значимых различий в содержании ИЛ-6 между больными ГКО (3,9 пг/мл) и остеосаркомой (4,6 пг/мл), ГКО и хондросаркомой (4,3 пг/мл) ($p>0,05$).

У больных ГКО при увеличении размера опухоли уровни ИЛ-6 в сыворотке крови существенно снижались и составили при T_1 и T_2 соответственно 6,7 и 2,7 пг/мл.

При рецидиве сарком костей медиана ИЛ-6 была достоверно выше (6,0 пг/мл), чем без такового (2,4 пг/мл) ($p=0,01$).

рИЛ-6Р определен в сыворотке крови у 62 больных новообразованиями костей (29 женщин,

33 мужчины), которые составили 3 группы: 1) саркомы ($n=45$); 2) доброкачественные новообразования ($n=5$); 3) ГКО ($n=12$).

Анализ средних уровней рИЛ-6Р в трех группах больных: саркомами ($29,8\pm 1,3$ нг/мл), доброкачественными новообразованиями ($30,4\pm 5,1$ нг/мл) и ГКО ($28,3\pm 1,7$ нг/мл) не выявил различий (табл. 1).

В общей группе больных мужчин, обнаружена обратная корреляция между уровнями ИЛ-6 и рИЛ-6Р ($r=-0,39$; $p=0,024$), а при саркомах костей независимо от гистологического строения опухоли эта связь усиливалась ($r=-0,44$; $p=0,024$). В то же время при саркомах костей у женщин эта зависимость не подтвердилась.

Анализ уровней рИЛ-6Р в основных группах больных с учетом их пола не выявил значимых различий. Однако уровни рИЛ-6Р при опухолях трубчатых костей ($28,3\pm 1,1$ нг/мл) были достоверно ниже, чем при опухолях плоских костей ($34,1\pm 2,6$ нг/мл) ($p=0,03$). Наиболее высокие показатели рИЛ-6Р выявлены при опухолях подвздошной кости ($36,2\pm 4,4$ нг/мл), наиболее низкие – при поражении большеберцовой кости ($25,4\pm 2,6$ нг/мл) и ребер ($23,2\pm 1,0$ нг/мл). Анализ множественных сравнений по критерию Шеффе показал, что уровни рИЛ-6Р при опухолях подвздошной кости достоверно выше, чем при опухолях большеберцовой и плечевой костей. При СЮ и ОС обнаружены наиболее низкие значения рИЛ-6Р ($27,1\pm 2,9$ и $27,6\pm 2,0$ нг/мл соответственно). Достоверно высокие значения рИЛ-6Р обнаружены при анализе множественных сравнений по критерию Шеффе у больных первичной хондросаркомой ($33,7\pm 2,6$ нг/мл) по сравнению

Таблица 1. Уровни ИЛ-6 и рИЛ-6Р в сыворотке крови больных новообразованиями костей с учетом их гистологического строения

Гистологическое строение опухоли	ИЛ-6 (пг/мл)			рИЛ-6Р (нг/мл)	
	Число больных (абс.)	$M\pm m$	Медиана	Число больных (абс.)	$M\pm m$
Остеосаркома	61	$8,8\pm 1,8$	4,6	18	$27,6\pm 2,0$
Хондросаркома первичная	34	$14,5\pm 4,6$	4,3	14	$33,7\pm 2,6$
Хондросаркома вторичная	3	$5,2\pm 2,3$	3,2	—	—
ЗФГ	9	$20,4\pm 8,2$	15,4	5	$30,6\pm 3,8$
Саркома Юинга	28	$23,4\pm 5,2$	10,4	8	$27,1\pm 2,9$
ГКО	15	$18,6\pm 13,8$	3,9	12	$28,3\pm 1,7$
Костно-хрящевой экзостоз	3	$4,0\pm 0,4$	4,2	1	26,2*
Аневризмальная костная киста	3	$3,3\pm 0,4$	3,3	1	13,9*
Остеобластома	1	1,9*	—	1	45,1*
Хондрома	1	2,3*	—	1	34,8*
Хондробластома	1	1,96*	—	1	32,1*
Всего	159	—	—	62	—

Примечание: ИЛ-6 $p_{1-4}=0,015$; $p_{1-6}=0,0005$; $p_{2-4}=0,037$; $p_{2-6}=0,004$; $p_{3-6}=0,002$; * – абсолютное значение. рИЛ-6Р $p_{1-2}=0,046$; $p_{2-5}=0,044$; * – абсолютное значение.

с остеосаркомой ($27,6 \pm 2,0$ нг/мл) и саркомой Юинга ($27,1 \pm 2,9$). В группах с однородным гистологическим строением опухоли кости не выявили статистически значимых различий в показателях рИЛ-6Р при учете пола, возраста пациентов, локализации опухоли в костях скелета.

В общей группе больных новообразованиями костей обнаружили корреляционную зависимость между значениями рИЛ-6Р и размером опухоли Т ($r=0,33$; $p=0,009$). В группе больных ОС коэффициент корреляции повышался до значения ($r=0,42$; $p=0,08$), у больных ХС ($r=0,73$; $p=0,003$) и СЮ ($r=0,83$; $p=0,04$) эта зависимость была выраженной линейной. Данная закономерность не зависела от пола пациентов и локализации опухоли. При ГКО данная зависимость отсутствовала.

В общей группе больных саркомами костей при показателе T_2 уровень рИЛ-6Р был достоверно выше ($33,0 \pm 9,9$ нг/мл; $n=20$), чем при T_1 ($25,7 \pm 5,7$ нг/мл; $n=25$; $p=0,003$). Не установлено связи содержания рИЛ-6Р со степенью злокачественности и выраженностью лечебного патоморфоза сарком, наличием отдаленных метастазов.

ЩФ в сыворотке крови больных новообразованиями костей. Активность ЩФ изучали в сыворотке крови 159 пациентов с различными новообразованиями скелета в сочетании с экспрессией ИЛ-6 и рИЛ-6Р. Учитывая связь активности ЩФ с полом и возрастом, использовали отдельные референсные значения активности ЩФ, относительно которых рассматривали изменения активности фермента у пациентов. Показатели нормы были рассчитаны с учетом рекомендованных в тест-системе и полученных в лаборатории результатов при обследовании практически здоровых детей разного пола и возраста. По собственным наблюдениям, показатели нормы ЩФ, которые были определены у здоровых людей, совпадали с литературными источниками. У обследованных больных рассчитали также частоту превышения нормы показателей активности ЩФ с учетом пола, возраста пациента, а также относительную величину превышения нормы.

В общей группе больных саркомами костей активность фермента была достоверно выше у подростков в возрасте от 13 до 17 лет, чем у взрослых мужчин ($p=0,005$). В то же время только у 19,4% подростков мужского пола активность ЩФ была выше нормы, тогда как у взрослых мужчин — у 67,3%, а у подростков женского пола — 64,3% пациентов старше 17 лет, как мужчин, так и женщин — по 73,0%. Таким образом, оценка активности ЩФ малоинформативна у подростков мужского пола с саркомами костей.

Наибольшая величина превышения нормы активности ЩФ установлена в сыворотке подростков мужского и женского пола с саркомой кости (соответственно 73,5 и 94,6% относительно верхних

пределов нормы, равных 936 и 448 Ед/л). При ГКО активность ЩФ повышена относительно нормы у больных мужчин (33,3%) и женщин (75,0%), все в возрасте старше 18 лет.

В связи с тем, что различия в активности ЩФ в сыворотке крови больных новообразованиями костей (основных обследованных групп) по полу и возрасту не были значимы, сравнительный анализ уровней активности фермента в этих группах проводили без учета этих факторов.

В общей группе больных саркомами костей ($n=135$) среднее значение ЩФ в сыворотке крови составило $680 \pm 84,4$ Ед/л, медиана 453 Ед/л, пределы колебания равнялись 144–9678 Ед/л. В группе больных ГКО ($n=15$) среднее содержание ЩФ равнялось $296 \pm 29,4$ Ед/л, медиана 290 Ед/л, пределы колебания фермента 137–490 Ед/л. В группе больных доброкачественными новообразованиями костей ($n=9$) активность ЩФ была наименьшей, среднее значение составило $231 \pm 19,1$ Ед/л, медиана 199 Ед/л, пределы колебания 157–329 Ед/л. Медиана активности ЩФ в сыворотке крови больных саркомами костей (453 Ед/л) была достоверно выше, чем при доброкачественных новообразованиях (199 Ед/л; $p=0,002$) и ГКО (290 Ед/л; $p=0,004$). Не выявлено различий в активности фермента между больными доброкачественными новообразованиями костей и ГКО ($p=0,48$).

Больные ОС. Уровень ЩФ был выше нормы в 54,7% наблюдений при ОС. При этом, если у подростков мужского пола частота превышения уровня фермента относительно нормы составляла всего 20% (у каждого пятого пациента), то у взрослых мужчин достигала 94% ($p=0,0001$). Обнаружено достоверное повышение ЩФ в сыворотке крови больных ОС при увеличении степени распространения первичной опухоли, а средние значения ЩФ при T_1 и T_2 равнялись соответственно $406 \pm 66,4$ и 1029 ± 209 Ед/л. При этом частота гиперферментемии увеличивалась незначительно (на 9%), но величина превышения активности увеличивалась в 2 раза с 48,3 до 97,3%.

Отмечена тенденция к повышению активности ЩФ в сыворотке крови больных ОС с увеличением степени злокачественности опухоли.

Не обнаружено связи активности ЩФ с уровнями ИЛ-6 и рИЛ-6Р в сыворотке крови, а также со степенью лечебного патоморфоза опухоли.

Больные хондросаркомой. Частота превышения активности ЩФ в сыворотке крови относительно верхнего предела нормы составила 70,6% у 34 больных первичной хондросаркомой.

Не обнаружено связи активности ЩФ в сыворотке крови больных первичной ХС с размером опухоли, но отмечено почти двукратное повышение активности ЩФ при развитии отдаленных метастазов. Установлена тенденция к повышению активности ЩФ в сыворотке крови больных первичной ХС при

увеличении степени злокачественности опухоли. Не выявлено достоверных различий в показателях активности ЩФ в сыворотке крови у больных ХС с поражением трубчатых (456 Ед/л) и плоских (282 Ед/л; $p=0,2$) костей.

Больные ЗФГ. В группе из 9 больных ЗФГ у 66,7% пациентов выявлено превышение активности ЩФ относительно верхнего предела нормы. Такие признаки, как тип пораженной кости, локализация опухоли, не были связаны с уровнем активности ЩФ. Однако активность ЩФ в сыворотке крови больных ЗФГ, как и остеосаркомой, хондросаркомой, заметно увеличивалась при увеличении степени злокачественности опухоли.

Больные саркомой Юинга. В группе из 28 больных саркомой Юинга частота превышения активности ЩФ верхнего предела нормы составила 50%. Не установлено статистических различий в показателях активности фермента в сыворотке крови с учетом пола и возраста пациентов. Активность ЩФ в сыворотке крови больных саркомой Юинга не была связана с показателями T_1 и T_2 , наличием отдаленных метастазов, степенью злокачественности и лечебного патоморфоза опухоли, типом пораженной кости.

Сравнительный анализ активности ЩФ у больных разных групп. В общей группе больных саркомами костей выявлены достоверные различия при дисперсионном анализе значений активности ЩФ в сыворотке крови с учетом гистологического строения новообразования ($p=0,0004$). Наиболее высокие значения медианы активности ЩФ выявлены у больных ОС (502 Ед/л), а более низкие – при первичной (299 Ед/л) и вторичной (260 Ед/л) ХС, ГКО (290 Ед/л). Достоверно выше были медианы активности ЩФ при остеобластическом варианте ОС ($n=35$; 490 Ед/л) по сравнению с хондробластическим ($n=8$; 279 Ед/л) ($p=0,029$).

У больных доброкачественными новообразованиями костей обнаружена прямая корреляция между значениями ЩФ в сыворотке крови и размером опухоли ($r=0,73$; $p=0,06$) в отличие от пациентов с саркомами костей без учета их гистологического строения ($r=0,1$; $p=0,27$).

Не выявлено связи между значениями активности ЩФ в сыворотке крови 65 больных саркомами костей до лечения и показателями степени лечебного патоморфоза в опухоли.

При разделении больных ОС с учетом уровня ИЛ-6 в сыворотке крови (<5 и ≥ 5 пг/мл) выявлена только тенденция к различию ($p=0,1$) в показателях безрецидивной выживаемости (табл. 2). При уровнях ИЛ-6 <5 пг/мл у больных ХС 5-летняя безрецидивная выживаемость была более, чем в 2 раза выше, чем при значениях цитокина ≥ 5 пг/мл ($p=0,03$) (табл. 2).

У 5 больных СЮ со значениями ИЛ-6 <5 пг/мл в сыворотке крови 1-летняя безрецидивная выживаемость составила 66,7 $\pm$ 27,1%, а у 21 больного с уровнем ИЛ-6 ≥ 5 пг/мл – 46,9 $\pm$ 11,8% ($p=0,11$). При прогностически благоприятных значениях ИЛ-6 1-летняя безрецидивная выживаемость была выше на 20%.

У больных остеосаркомой отдаленные результаты лечения при учете уровня общей активности ЩФ различались высокодостоверно ($p=0,0004$) (табл. 3).

Многофакторный анализ выявил, что активность ЩФ ($p=0,029$) значимо связана с показателями безрецидивной выживаемости больных остеосаркомой, и в меньшей степени отдаленные результаты лечения больных ОС определяли показатели ИЛ-6 ($p=0,1$), а также степень лечебного патоморфоза опухоли ($p=0,2$).

Выявлено достоверное различие в показателях безрецидивной выживаемости больных ХС с актив-

Таблица 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных остеосаркомой и первичной хондросаркомой с учетом уровней ИЛ-6 в сыворотке крови

Показатели ИЛ-6 в сыворотке крови (пг/мл)		Число больных (абс.)	Медиана (мес)	Безрецидивная выживаемость (%)		
				1-летняя	3-летняя	5-летняя
Остеосаркома	ИЛ-6<5	26	21,8	71,8±9,1	43,1±10,6	32,8±10,3
	ИЛ-6≥5	23	17,1	73,4±9,3	18,4±9,3	12,2±8,0
Хондросаркома	ИЛ-6<5	13	57,6	76,2±12,1	59,2±14,1	49,4±14,8
	ИЛ-6≥5	7	4,8	42,9±18,7	14,3±13,2	14,3±13,2

Таблица 3. Показатели безрецидивной выживаемости больных остеосаркомой с учетом уровня общей активности ЩФ в сыворотке крови

Активность ЩФ	Число больных	Медиана (мес)	Безрецидивная выживаемость (%)		
			1-летняя	3-летняя	5-летняя
ЩФ <400 Ед/л	14	—	91,7 $\pm$ 7,9	81,5 $\pm$ 11,9	61,1 $\pm$ 15,4
ЩФ ≥ 400 Ед/л	35	13,0	64,5 $\pm$ 8,3	13,8 $\pm$ 6,4	10,4 $\pm$ 5,6

ностью ЩФ в сыворотке крови в пределах нормы и при незначительном ее превышении по сравнению с группой пациентов с двукратным и более превышением активности фермента относительно верхнего порога нормы ($p=0,018$) (рис. 1).

Больные первичной хондросаркомой
(Kaplan-Meier)

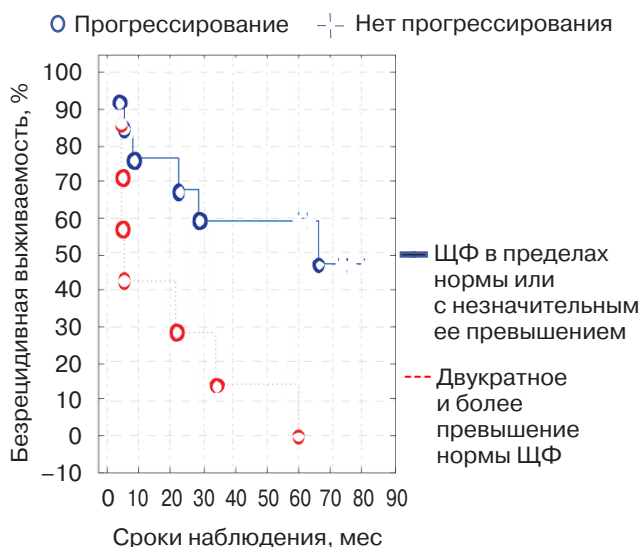


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных хондросаркомой с учетом активности ЩФ в сыворотке крови

При многофакторном анализе отдаленных результатов лечения больных ХС кости, значимо связанными с длительностью безрецидивного периода, оказались такие признаки, как критерий Т ($p=0,0053$), пол пациента ($p=0,008$), исходный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови ($p=0,006$), величина превышения относительно нормы активности ЩФ ($p=0,014$).

В то же время двукратное и более превышение верхнего предела нормы активности ЩФ также было неблагоприятным прогностическим фактором у больных СЮ, при этом 1-летняя безрецидивная выживаемость составила соответственно $79,7 \pm 9,1$ и 0% ($p=0,03$). Показано, что отдаленные результаты лечения больных СЮ не связаны со степенью выраженности лечебного патоморфоза опухоли. Многофакторный анализ выявил, что отдаленные результаты лечения больных СЮ связаны с развитием отдаленных метастазов ($p=0,001$) и величиной превышения верхнего предела нормы активности ЩФ в сыворотке крови ($p=0,015$).

Не установлено связи между показателями безрецидивной выживаемости и рИЛ-6Р в сыворотке крови и у больных саркомами костей.

Количество прослеженных пациентов с изученными уровнями только двух показателей — ИЛ-6 и общей активности ЩФ в сыворотке крови в настоящем исследовании составило 99 из 135. По значениям ИЛ-6 и ЩФ больные были разделены на 4

группы: 1-я группа — с неблагоприятными уровнями обоих показателей: ЩФ(–) — более чем двукратное превышение верхнего предела нормы и ИЛ-6(–) ≥ 5 пг/мл; 2-я группа — с благоприятными уровнями обоих показателей: ЩФ(+) в пределах нормы либо незначительное его повышение и ИЛ-6(+) < 5 пг/мл; 3-я группа — только с благоприятными уровнями общей активности ЩФ: ЩФ(+) и ИЛ-6(–); 4-я группа — только с благоприятными уровнями показателя ИЛ-6: ЩФ(–) и ИЛ-6(+).

Многофакторный анализ выявил наибольшие различия в показателях безрецидивной выживаемости у пациентов с одновременно благоприятными и неблагоприятными уровнями активности ЩФ и ИЛ-6, а показатели 3-летней безрецидивной выживаемости различались в этих группах в 7 раз ($p=0,0017$) (рис. 2). Следует отметить низкий риск возврата болезни в сроки до 72 мес наблюдения от начала терапии у больных с благоприятными значениями ИЛ-6 и ЩФ, что указывает на высокую прогностическую информативность сочетания показателей ИЛ-6 и ЩФ у больных саркомами костей ($p=0,05$).

Больные злокачественными новообразованиями
костей (Kaplan-Meier)

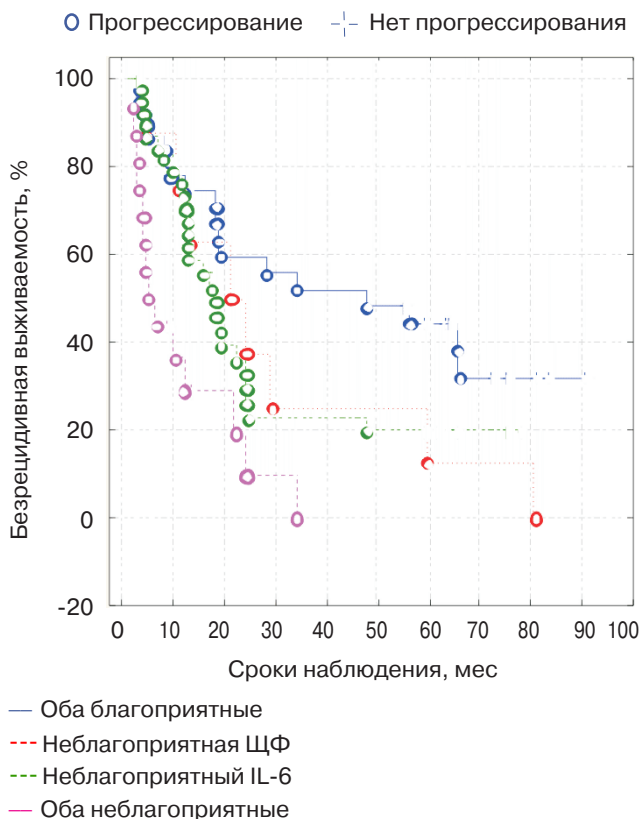


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных саркомой кости с учетом благоприятных и неблагоприятных уровней ЩФ и ИЛ-6 в сыворотке крови

Выводы

1. Медианы уровней ИЛ-6 в сыворотке крови больных саркомами, доброкачественными новообразованиями и гигантоклеточной опухолью кости достоверно выше, чем у практически здоровых людей.

2. Не обнаружено различий в уровнях рИЛ-6Р у больных саркомами, доброкачественными новообразованиями и гигантоклеточной опухолью кости.

3. Показаны достоверные различия в общей активности ЩФ в сыворотке крови между больными злокачественными и доброкачественными новообразованиями костей.

4. Выявлена связь исследуемых маркеров (ИЛ-6, рИЛ-6Р, ЩФ) в сыворотке крови больных саркомами костей с клиническими и морфологическими характеристиками заболевания.

5. Многофакторный анализ обнаружил, что определяющими факторами прогноза безрецидивной выживаемости больных саркомами костей следует считать показатели Т, М, а также сочетание уровней ИЛ-6 и общей активности ЩФ в сыворотке крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Первичные злокачественные опухоли костей. М., РОНЦ. 2008, 408 с.
2. Кушлинский Н.Е., Бабкина И.В., Соловьев Ю.Н., Алиев М.Д., Тарасова Т.А., Трапезников Н.Н. Интерлейкин-6 в сыворотке крови больных новообразованиями костей. Кремлевская медицина. 2001, № 4, с. 62-64.
3. Мачак Г.Н., Кочергина Н.В., Сенько О.В., Кузнецова А.В. Клинико-рентгенологические критерии оценки риска на фоне предоперационной химиотерапии остеосаркомы. Вопросы онкологии. 2005, т. 51, № 3, с. 322-327.

4. Соловьев Ю.Н. Опухоли и опухолеподобные поражения скелета (опыт изучения 4899 наблюдений). Вестник ОНЦ РАМН. 1998, № 1, с. 13-18.
5. Соловьев Ю.Н. Опухоли костей: классификация, номенклатура, проблемы диагностики. Архив патологии. 2003, т. 65, № 5, с. 3-6.
6. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н. и соавт. Лечение остеосаркомы конечностей на рубеже столетий (полувековой опыт исследований). Вестник РАМН. 2001, № 9, с. 46-49.
7. Тупицын Н.Н. Фундаментальные вопросы регуляции опухолевого роста, опосредованного рецепторным комплексом интерлейкина-6. В материалах IV Российской онкологической конференции. М., 2000, с. 209-214.
8. Blanchard F., Duplomb L., Baud'huin M., Brounais B. The dual role of IL-6-type cytokines on bone remodeling and bone tumors. Cytokine Growth Factor Rev. 2009, v. 20, No. 1, p. 19-28.
9. Folpe A.L., Inwards C.Y. Bone and soft tissue pathology (A volume in the series foundations in diagnostic pathology. Series editor: J.R.Goldblum) SAUNDERS Elsevier, Philadelphia. 2010, 462 p.
10. Narazaki M., Yasukawa K., Saito T. et al. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. Blood J. 1993, v. 82, p. 1120-1126.
11. Rutkowski P., Kaminska J., Kowalska M., Ruka W., Steffen J. Cytokine and cytokine receptor serum levels in adult bone sarcoma patients: correlations with local tumor extent and prognosis. J. Surg. Oncol. 2003, v. 84, p. 151-159.
12. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science. 2007.
13. Yamasaki K., Taga T., Hirata Y. et al. Cloning and expression of the human interleukin-6 (B2/INF beta 2) receptor. Science. 1998, v. 241, p. 825-828.
14. Yasukawa K., Hirano T., Watakabe Y. et al. Structure and expression of human B-cell stimulatory factor - 2 (BSF-2/ IL 6) gene. EMBO J. 1987, v. 6, No. 10, p. 2939-2945.

Статья поступила 22.11.2010 г., принята к печати 21.12.2010 г.
Рекомендована к публикации Е.В. Степанова

IL6, rIL-6R AND GENERAL ALKALINE PHOSPHOTASE ACTIVITY IN BONE TUMORS AND THEIR ROLE IN THE PROGNOSIS OF DISEASE

Kushlinsky N.E.¹, Tarasova T.A.¹, Solovjev Yu.N.¹, Ljubimova N.V.¹, Kostyleva O.I.¹, Bulytscheva I.V.¹, Machak G.N.¹, Machson A.N.², Aliev M.D.¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² 62 Oncology County Hospital, Moscow, Russia

Key words: IL-6, rIL-6R, AP, prognosis, bone sarcomas, blood serum

The comparative analysis of IL-6, rIL-6R levels and of general AP activity in blood serum of 159 patients with different malignant and benign bone tumors was carried out. Medians of serum IL-6 levels were found significantly higher in bone sarcomas (5,3 pg/ml), benign tumors (3,2 pg/ml) and also in giant cell tumors (GCT) (3,9 pg/ml) than in control group (1,2 pg/ml, p=0,0001). The highest IL-6 levels were observed in malignant fibrous histiocytomas (MFH) and also in Ewing's sarcomas. As for IL-6 receptors, no differences were observed in rIL-6R levels among bone sarcomas, benign bone tumors and also GCT. The reverse correspondence between initial rIL-6R serum levels (before treatment), treatment pathomorphosis and malignancy level were demonstrated in EwS and OS. rIL-6R serum levels correlated positively with tumor size (T) especially in chondrosarcomas (ChS). Also the positive correlation was shown between general AP activity and both of tumor size and metastasizing (p=0,02) and additionally malignancy level in patients with bone sarcomas. Reliable differences were found in AP serum activity between benign and malignant bone neoplasms. Combination of IL-6 level and of general AP activity was evaluated as the most significant for relapse-free survival prognosis in patients with bone sarcomas by multifactor analysis.