

РЕЦЕПТОРЫ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ 1- И 2-ГО ТИПОВ ПРИ ЗНАЧИМЫХ УРОВНЯХ ИНТЕРЛЕЙКИНА-16 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ КОСТЕЙ

И.В. Бабкина

д.м.н., профессор, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва)
E-mail: docbabkina@rambler.ru

Е.С. Герштейн

д.б.н., профессор, вед. науч. сотрудник,
Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

А.В. Бондарев

онколог, Московская городская онкологическая больница № 62 (Москва)

Ю.Н. Соловьев

д.м.н., профессор, академик РАН,
Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

И.В. Булычева

д.м.н., врач-патологоанатом,
Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

И.С. Черномаз

аспирант, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва)

Ю.М. Щупак

хирург-онколог, зав. хирургическим отделением, Московская городская онкологическая больница № 62 (Москва)

М.Д. Алиев

д.м.н., профессор, академик РАН,
Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Н.Е. Кушлинский

д.м.н., профессор, член-корр. РАН,
Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Проведено сравнительное изучение исходных уровней рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей со значимыми уровнями IL-16 и выявлена их роль в прогнозе сарком костей. Значимые уровни IL-16 выявлены в образцах сыворотки крови 93% обследованных больных новообразованиями костей. Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли не выявлено. При типичной остеосаркоме и саркоме Юинга уровни VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови достоверно выше, чем при хондросаркоме ($p=0,0003$ и $p=0,00009$; $p=0,032$ и $p=0,005$ соответственно). Содержание VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови пациентов с новообразованиями костей было достоверно выше при исходном уровне IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, чем у пациентов с высокими показателями IL-16 $> 33,0$ пг/мл ($p=0,027$ и $p=0,026$ соответственно). Обнаружена достоверная прямая зависимость между уровнями VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови ($r=0,34$, $p=0,002$). Общая 5-летняя выживаемость во всей группе обследованных составила 56%. При сочетании показателей IL-16 ≤ 33 пг/мл и VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл общая 5-летняя выживаемость составила 85%, тогда как при высоких значениях IL-16 > 33 пг/мл и низких показателях VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл – она равнялась 25%. Общая 5-летняя выживаемость при наличии в крови всех высоких значений показателей IL-16, VEGFR1, VEGFR2 составила 67%, при всех низких значениях маркеров – 78%. При сочетании уровней IL-16 $> 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $< 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $\geq 11,3$ нг/мл и IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $\geq 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл – показатели общей 5-летней выживаемости были максимальными – 100%. Наихудшие результаты общей 5-летней выживаемости (0%) отмечены при сочетании показателей IL-16 $> 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $\geq 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл и IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $< 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $\geq 11,3$ нг/мл. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения исследований по изучению содержания IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 в периферической крови больных новообразованиями костей для изучения возможности их использования в качестве прогностических маркеров.

Ключевые слова: IL-16, VEGFR1, VEGFR2, саркомы костей, общая выживаемость.

Для цитирования: Бабкина И.В., Герштейн Е.С., Бондарев А.В., Соловьев Ю.Н., Булычева И.В., Черномаз И.С., Щупак М.Ю., Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е. Рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1- и 2-го типов при значимых уровнях интерлейкина-16 в сыворотке крови пациентов с новообразованиями костей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 22(6): 36–52. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-06>

Результаты молекулярно-биологических исследований послужили основанием для проведения клинического изучения возможности использования антиангиогенных препаратов, таких как: софарениб [1, 2], пазопаниб [3, 4], цедираниб самостоятельно [5] и в комбинации с гефитинибом [6], сунитиниб [7], бевацизумаб [8] в лечении сарком костей. Механизм их действия состоит в ингибировании тирозинкиназ, участвующих в процессах опухолевого роста, в том числе и ингибирование связывания ключевого активатора неоангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с его рецепторами 1-го и 2-го типов, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли [9].

Кроме VEGF, к активаторам неоангиогенеза в опухоли относятся и другие биологически активные вещества, в том числе цитокин интерлейкин-16 (IL-16) [10], его участие в процессах канцерогенеза при остеосаркоме отмечено в результатах исследований зарубежных авторов [11].

В предыдущих работах были представлены результаты изучения уровней IL-16 и VEGF в сыворотке крови пациентов с новообразованиями костей. Показано, что показатели общей 3- и 5-летней выживаемости больных злокачественными опухолями костей при содержании IL-16 в сыворотке крови $>33,0$ пг/мл были значительно ниже, чем у пациентов с уровнями IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл. Общая 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови выше среднего по группе (>493 пг/мл) была выше, чем при низких уровнях этого маркера. Такие же результаты получены и при остеосаркоме, тогда как при саркоме Юинга и хондросаркоме высокие показатели 3- и 5-летней выживаемости отмечены у пациентов с содержанием VEGF в сыворотке крови менее 493 пг/мл [12].

Цель исследования – изучение исходных уровней рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей со значимыми уровнями IL-16 и их роль в прогнозе сарком костей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовали уровни IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови 138 больных опухолями костей: злокачественными (106), доброкачественными (10) и пограничными – (гигантоклеточная опухоль кости) (22) в возрасте от 14 до 50

лет. В группу злокачественных новообразований вошли 45 больных остеосаркомой (типичной – 35, паростальной – 6, периостальной – 4), а также хондросаркомой – 24, саркомой Юинга – 27, недифференцированной плеоморфной саркомой – 7, хордомой – 3.

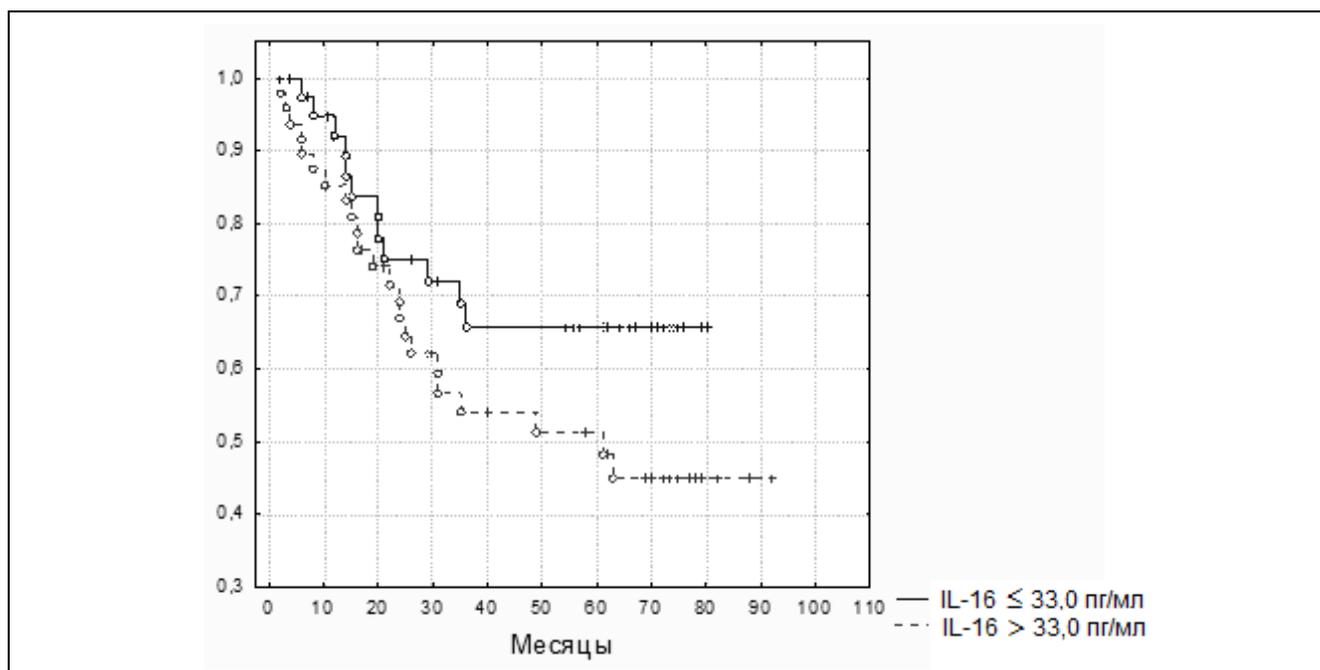
Уровни IL-16 определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови больных до начала специфического лечения реактивами фирмы «Biosource» (США), VEGFR1 и VEGFR2 – «R&D» (США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Statistica 7.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимые уровни IL-16 выявлены в образцах сыворотки крови 124 (93%) из 138 больных. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных новообразованиях костей составило $34,4 \pm 2,1$ пг/мл и достоверно не отличалось от показателей у больных пограничными ($28,9 \pm 2,3$ пг/мл) и злокачественными ($33,0 \pm 1,8$ пг/мл) опухолями. Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом гистологического строения опухоли при саркомах костей не выявлено, однако у больных периостальной остеосаркомой отмечено снижение сывороточных уровней IL-16 по сравнению с типичным и паростальным ее вариантами. Взаимосвязи между максимальным размером первичной опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови также не обнаружено ($r = 0,38$, $p = 0,94$).

Отдаленные результаты удалось проследить у 89 (83,9%) больных саркомами костей (от 6 до 92 мес.). За период наблюдения 35 пациентов умерли (39,3%), 54 – живы (60,7%). Общая 3-летняя выживаемость составила 60%, 5-летняя – 57%.

Проведен анализ общей выживаемости этих пациентов с учетом содержания IL-16 в сыворотке крови. Пациентов разделили на 2 группы: 1-я группа – 41 больной с уровнями сывороточного IL-16 ниже среднего по группе ($\leq 33,0$ пг/мл); 2-я группа – 48 пациентов, у которых IL-16 выше его среднего значения ($>33,0$ пг/мл). За период наблюдения в 1-й группе умерли 12 больных (29,2%), живы – 29 (70,8%), во 2-й группе умерли 23 пациента (47,9%), живы – 25 (52,1%). У пациентов 1-й группы общая 3-летняя выживаемость составила 69%, 5-летняя – 64%. У больных 2-й группы показатели 3- и 5-летней общей выживаемости составили соответственно 54 и 48% (рисунк).



Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей с учетом уровня IL-16 в сыворотке крови

Таблица 1. Уровни VEGFR1 в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей

Обследованная группа	Число наблюдений	VEGFR1, пг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR1	Квартили VEGFR1	Медиана VEGFR1
Злокачественные опухоли костей	57	116,1±4,5 ¹	67,8–223,2	92,7–132,0	108,5
Пограничные опухоли костей	13	96,5±4,0 ²	75,4–118,0	83,8–107,4	98,1
Доброкачественные опухоли костей	8	86,5±10,6 ³	46,0–146,5	125,9–145,5	87,2

Примечание: $p_{1vs2}=0,048$; $p_{1vs3}=0,016$.

Таблица 2. Уровни VEGFR1 в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом морфологического строения опухоли

Обследованная группа	Число наблюдений	VEGFR1, пг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR1	Квартили VEGFR1	Медиана VEGFR1
Остеосаркома типичная	11	136,3±12,8 ¹	97,6–221,3	105,8–179,5	120,8
Саркома Юинга	14	137,2±4,4 ²	113,5–169,2	125,9–145,5	135,6
Хондросаркома	19	97,5±4,1 ³	67,8–131,5	80,3–108,5	97,5
Недифференцированная плеоморфная саркома кости	4	105,2±12,6	82,4–140,9	88,6–121,8	98,8

Примечание: $p_{1vs3}=0,0003$; $p_{2vs3}=0,00009$.

В сыворотке крови 78 пациентов с новообразованиями костей (злокачественные – 57, пограничные – 13, доброкачественные – 8) выявили значимые уровни IL-16 и исследовали уровни растворимых форм рецепторов (VEGFR1, VEGFR2). Максимальные значения VEGFR1 обнаружены у больных злокачественными опухолями, они были достоверно выше, чем при пограничных и добро-

качественных новообразованиях костей ($p = 0,048$ и $p = 0,0016$ соответственно) (табл. 1).

Анализ уровней VEGFR1 с учетом морфологического строения опухоли показал, что при типичной остеосаркоме и саркоме Юинга уровни VEGFR1 в сыворотке крови были достоверно выше, чем при хондросаркоме ($p = 0,0003$ и $p = 0,00009$ соответственно) (табл. 2).

Проведен анализ содержания VEGFR2 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли (табл. 3). Следует отметить, что содержание VEGFR2 в сыворотке крови во всех исследованных группах было приблизительно в 100 раз выше, чем VEGFR1, поэтому результаты представлены в нанogramмах на миллилитр. Достоверных различий в показателях сывороточного VEGFR2 между больными злокачественными, пограничными и доброкачественными опухолями не выявили.

При анализе уровней VEGFR2 с учетом морфологического строения злокачественных опухолей оказалось, что максимальные уровни VEGFR2 как по среднему значению, так и по медиане были в группе больных саркомой Юинга, минимальные – при хондросаркоме (табл. 4). Статистический анализ показал, что при типичной остеосаркоме и

саркоме Юинга уровни VEGFR2 в сыворотке крови достоверно выше, чем при хондросаркоме ($p = 0,032$ и $p = 0,005$ соответственно) (табл. 4).

Интерес представляли исследования уровней VEGFR1 и VEGFR2 с учетом низких ($\leq 33,0$ пг/мл) и высоких ($>33,0$ пг/мл) показателей IL-16 в сыворотке крови у больных новообразованиями костей, анализ провели в общей группе пациентов, результаты представлены в табл. 5.

Как видно из данных табл. 5, содержание и VEGFR1, и VEGFR2 в сыворотке крови пациентов с новообразованиями костей было достоверно выше при исходном уровне IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, у которых по данным настоящего исследования прогноз был более благоприятный, чем у пациентов с высокими показателями маркера ($>33,0$ пг/мл) соответственно $p = 0,027$ и $p = 0,026$.

Таблица 3. Уровни VEGFR2 в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей

Обследованная группа	Число наблюдений	VEGFR2, нг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR2	Квартили VEGFR2	Медиана VEGFR2
Злокачественные новообразования	57	11,9 \pm 3,3	7,2–20,9	10,2–13,2	11,3
Пограничные новообразования	13	11,0 \pm 4,8	7,8–14,8	10,2–11,9	11,0
Доброкачественные новообразования	8	10,7 \pm 7,9	8,3–13,8	9,4–11,8	10,5

Таблица 4. Уровни VEGFR2 в сыворотке крови больных саркомами костей с учетом морфологического строения опухоли

Обследованная группа	Число наблюдений	VEGFR1, нг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR2	Квартили VEGFR2	Медиана VEGFR2
Остеосаркома типичная	11	12,7 \pm 6,3 ¹	10,0–16,4	11,3–15,0	11,7
Саркома Юинга	14	13,2 \pm 8,2 ²	8,9–20,9	11,3–14,4	13,0
Хондросаркома	19	10,6 \pm 4,0 ³	7,2–14,0	10,2–11,7	10,7
Недифференцированная плеоморфная саркома кости	4	12,4 \pm 8,9	10,9–14,9	11,1–13,7	11,9

Примечание: $p_{1vs3}=0,032$; $p_{2vs3}=0,05$.

Таблица 5. Уровни VEGFR1 и VEGFR2 с учетом содержания IL-16 в сыворотке крови общей группы больных новообразованиями костей

Обследованная группа	Число наблюдений	VEGFR1, нг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, нг/мл ($M \pm m$)	Интервалы VEGFR2, нг/мл
Концентрация IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл					
Новообразования костей	46	116,6 \pm 5,5 ¹	67,8–223,2	12,0 \pm 3,8 ³	7,2–20,9
Концентрация IL-16 $>33,0$ пг/мл					
Новообразования костей	32	99,9 \pm 3,9 ²	46,0–146,5	10,6 \pm 4,7 ⁴	7,5–14,1

Примечание: $p_{1vs2}=0,027$; $p_{3vs4}=0,026$.

Между уровнями IL-16 и VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови больных новообразованиями костей взаимосвязи не выявлено ($r = -0,12$, $p = 0,30$ и $r = -0,16$, $p = 0,17$ соответственно). Однако обнаружена достоверная прямая зависимость между уровнями показателей VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови ($r = 0,34$, $p = 0,002$).

Анализ отдаленных результатов лечения с учетом содержания рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови представлен в табл. 6. В исследование включили 53 пациента со значимыми уровнями IL-16 в сыворотке крови, которые были под наблюдением от 2 до 82 мес. За это время 21 (40%) пациент умер, 32 (60%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость составила 56%.

На первом этапе оценили общую 5-летнюю выживаемость больных злокачественными новообразованиями (саркомами) костей только с учетом уровней VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови. Пациентов разделили на группы,

учитывая медиану содержания рецептора в крови пациентов злокачественными новообразованиями костей – 108,5 пг/мл для VEGFR1 и 11,3 нг/мл для VEGFR2.

Как видно из данных, приведенных в табл. 6, отличий в показателях общей 5-летней выживаемости только с учетом уровней VEGFR1 и VEGFR2 у пациентов со значимыми уровнями IL-16 в сыворотке крови не отметили. Она равнялась 53–59%, что сопоставимо с таковыми результатами в группе, без учета уровней исследуемых маркеров.

Общая 5-летняя выживаемость у больных с уровнями IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл в крови, с учетом показателей VEGFR1, не отличалась и составила 64% при низких значениях VEGFR1 и 65% – при высоких значениях маркера. При уровнях IL-16 $> 33,0$ пг/мл у пациентов с низкими значениями VEGFR1 в крови общая 5-летняя выживаемость была равна 40%, а с высокими – в 2 раза ниже (19%).

Таблица 6. Показатели общей 5-летней выживаемости больных саркомами костей с учетом уровней IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови

Показатель			Число пациентов в группе / общая 5-летняя выживаемость, %
IL-16, пг/мл	VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, нг/мл	
>0	$\geq 108,5$	–	26/59
>0	<108,5	–	27/53
>0	–	<11,3	28/58
>0	–	$\geq 11,3$	25/54
$\leq 33,0$	<108,5	–	13/64
$\leq 33,0$	$\geq 108,5$	–	20/65
>33,0	<108,5	–	13/40
>33,0	$\geq 108,5$	–	7/19
$\leq 33,0$	–	<11,3	15/85
$\leq 33,0$	–	$\geq 11,3$	18/42
>33,0	–	<11,3	13/25
>33,0	–	$\geq 11,3$	7/42
>33,0	$\geq 108,5$	$\geq 11,3$	3/67
>33,0	$\geq 108,5$	<11,3	4/0
>33,0	<108,5	<11,3	9/38
>33,0	<108,5	$\geq 11,3$	4/100
$\leq 33,0$	<108,5	$\geq 11,3$	3/0
$\leq 33,0$	<108,5	<11,3	10/78
$\leq 33,0$	$\geq 108,5$	<11,3	5/100
$\leq 33,0$	$\geq 108,5$	$\geq 11,3$	15/50

При анализе общей 5-летней выживаемости с учетом уровней IL-16 и VEGFR2 оказалось, что, независимо от уровней сывороточного IL-16, при высоких значениях VEGFR2 ($\geq 11,3$ нг/мл) этот показатель в обеих группах был равен 42%. При сочетании показателей IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл и VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл общая 5-летняя выживаемость составила 85%, тогда как при высоких значениях IL-16 $> 33,0$ пг/мл и низких VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл – 25%.

На втором этапе оценили результаты общей 5-летней выживаемости с учетом всех трех изученных показателей IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови. Подгруппы пациентов оказались небольшие, однако при наличии в крови всех высоких показателей трех маркеров общая 5-летняя выживаемость составила 67%, а при всех трех низких показателях – 78%. Необходимо отметить, что две группы пациентов с уровнями маркеров (IL-16 $> 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $< 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $\geq 11,3$ нг/мл) и (IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $\geq 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл) имели наиболее высокие показатели общей 5-летней выживаемости (100%). В первой группе за время наблюдения умер один больной через 63 мес. от начала лечения, и таким образом удалось с помощью математических методов рассчитать значение показателя. Во второй группе все пациенты были живы на период наблюдения. Наихудшие результаты общей 5-летней выживаемости отмечены при сочетании маркеров (IL-16 $> 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $\geq 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл) и (IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, VEGFR1 $< 108,5$ пг/мл, VEGFR2 $\geq 11,3$ нг/мл). В первой из этих групп все 4 пациента умерли в период от 6 до 24 мес. от начала лечения, во второй – 2 пациента умерли через 2 и 21 мес. от начала лечения.

ВЫВОДЫ

1. Значимые уровни IL-16 выявлены в образцах сыворотки крови 93% больных новообразованиями костей. Среднее содержание IL-16 при доброкачественных новообразованиях костей достоверно не отличалось от показателей у больных пограничными и злокачественными опухолями. Различий в содержании IL-16 в сыворотке крови с учетом морфологического строения опухоли при саркомах костей не выявлено, достоверная взаимосвязь между максимальным размером первичной

опухоли и содержанием IL-16 в сыворотке крови также отсутствовала ($r = 0,38, p = 0,94$).

2. Анализ уровней рецептора VEGFR1 в крови с учетом морфологического строения опухоли показал, что при саркомах костей они достоверно выше, чем при пограничных и доброкачественных новообразованиях костей ($p = 0,048$ и $p = 0,0016$ соответственно), а среди злокачественных новообразований – при типичной остеосаркоме и саркоме Юинга уровни VEGFR1 в сыворотке крови достоверно выше, чем при хондросаркоме ($p = 0,0003$ и $p = 0,00009$ соответственно).
3. Содержание рецептора VEGFR2 в крови во всех исследованных группах было на два порядка выше, чем VEGFR1. Достоверных различий в показателях сывороточного VEGFR2 с учетом разделения пациентов на группы с учетом степени злокачественности опухоли не выявлено. При типичной остеосаркоме и саркоме Юинга уровни VEGFR2 в сыворотке крови, так же как и уровни VEGFR1, были достоверно выше, чем при хондросаркоме ($p = 0,032$ и $p = 0,005$ соответственно).
4. Показано, что содержание и VEGFR1, и VEGFR2 в сыворотке крови пациентов с новообразованиями костей, было достоверно выше при исходном содержании IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл, чем у пациентов с высокими показателями IL-16 $> 33,0$ пг/мл ($p = 0,027$ и $p = 0,026$ соответственно).
5. Между уровнями IL-16 и VEGFR1, VEGFR2 в сыворотке крови больных новообразованиями костей взаимосвязи не выявлено ($r = -0,12, p = 0,305$ и $r = -0,16, p = 0,178$ соответственно). Обнаружена достоверная прямая зависимость между уровнями VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови ($r = 0,34, p = 0,002$).
6. Общая 5-летняя выживаемость в общей группе пациентов составила 56%. Отличий в показателях общей 5-летней выживаемости, только с учетом уровней VEGFR1 и VEGFR2 у пациентов с положительными уровнями IL-16 в сыворотке крови не выявлено, она составила 53–59%, что сопоставимо с таковыми результатами в группе без учета уровней исследуемых показателей.
При сочетании показателей IL-16 $\leq 33,0$ пг/мл и VEGFR2 $< 11,3$ нг/мл общая 5-летняя выживаемость составила 85%, тогда как при высо-

ких значениях IL-16 >33,0 пг/мл и низких VEGFR2 < 11,3 нг/мл составила 25%.

Общая 5-летняя выживаемость при наличии в крови всех высоких значений показателей – IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 составила 67%, а при всех низких значениях маркера – 78%.

Необходимо отметить, что при сочетании уровней IL-16 >33,0 пг/мл, VEGFR1 <108,5 пг/мл, VEGFR2 ≥11,3 нг/мл и IL-16 ≤33,0 пг/мл, VEGFR1 ≥108,5 пг/мл, VEGFR2 <11,3 нг/мл – показатели общей 5-летней выживаемости были максимальными – 100%. Наихудшие результаты общей 5-летней выживаемости (0%) отмечены при сочетании показателей IL-16 >33,0 пг/мл, VEGFR1 ≥108,5 пг/мл, VEGFR2 <11,3 нг/мл и IL-16 ≤33,0 пг/мл, VEGFR1 <108,5 пг/мл, VEGFR2 >11,3 нг/мл.

- Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований по изучению содержания IL-16, VEGFR1 и VEGFR2 в периферической крови при новообразованиях костей для изучения возможности их использования в качестве маркеров прогноза заболевания.

Исследование поддержано РФФИ грант 18-03-00793.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Grignani G., Palmerini E., Dileo P., Asaftei S.D., D'Ambrosio L., Pignochino Y., Mercuri M., Picci P., Fagioli F., Casali P.G., Ferrari S., Aglietta M. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study // *Ann. Oncol.* 2012; 23(2):508–516.
- Raciborska A., Biliska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors // *Med. Oncol.* 2018; 35(10):126.
- Glade Bender J.L., Lee A., Reid J.M., Baruchel S., Roberts T., Voss S.D., Wu B., Ahern C.H., Ingle A.M., Harris P., Weigel B.J., Blaney S.M. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamics study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group Phase I consortium report // *J. Clin. Oncol.* 2013;31(24): 3034–3043.
- Mori Y., Kinoshita S., Kanamori T., Kataoka H., Joh T., Iida S., Takemoto M., Kondo M., Kuroda J., Komatsu H. The Successful Treatment of Metastatic Extraosseous Ewing Sarcoma with Pazopanib // *Intern. Med.* 2018; 57(18): 2753–2757.
- Fox E., Aplenc R., Bagatell R., Chuk M.K., Dombi E., Goodspeed W., Goodwin A., Kromplewski M., Jayaprakash N., Marotti M., Brown K.H., Wenrich B., Adamson P.C., Widemann B.C., Balis F.M. A phase I trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(35): 5174–5181.
- van Crujisen H., Voest E.E., Punt C.J., Hoekman K., Witteveen P.O., Meijerink M.R., Puchalski T.A., Robertson J., Saunders O., Jürgensmeier J.M., van Herpen C.M., Giaccone G. Phase I evaluation of cediranib, a selective VEGFR signalling inhibitor, in combination with gefitinib in patients with advanced tumours // *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(5):901–911.
- Dubois S.G., Shsterman S., Ingle A.M., Ahern C.H., Reid J.M., Wu B., Baruchel S., Glade-Bender J., Ivy P., Grier H.E., Adamson P.C., Blaney S.M. Phase I and pharmacokinetic study of sunitinib in pediatric patients with refractory solid tumors: a children's oncology group study // *Clin. Cancer Res.* 2011; 17:5113–5122.
- Versleijen-Jonkers Y.M., Vlenterie M., van de Luijngaarden A.C., van der Graaf W.T. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2014;91(2): 172-185.
- Sia D., Alsinet C., Newell P., Villanueva A. VEGF signaling in cancer treatment // *Curr. Pharm. Des.* 2014; 20(17):2834–2842.
- Yellapa A., Bitterman P., Sharma S., Guirguis A.S., Bahr J.M., Basu S., Abramowicz J.S., Barua A. Interleukin 16 expression changes in association with ovarian malignant transformation // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(3):272.e1–10.
- Tang Y.J., Wang J.L., Xie K.G., Lan C.G. Association of interleukin 16 gene polymorphisms and plasma IL16 level with osteosarcoma risk // *Sci. Rep.* 2016; 6:34607.
- Бабкина И.В., Бондарев А.В., Шуцак М.Ю., Кузнецов И.Н., Соловьев Ю.Н., Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е. Перспективы исследования интерлейкина-16 и фактора роста эндотелия сосудов у больных опухольями костей // *Саркомы костей, мягких тканей и кожи.* 2015; 2:23–30. (Babkina I.V., Bondarev A.V., Shchupak M.Yu., Kuznecov I.N., Soloviev Yu.N., Aliev M.D., Kushlinskii N.E. Perspektivy issledovaniya interlejkina-16 i faktora rosta endotelija sosudov u bol'nyh opuholyami kostej // *Sarkomy kostej, myagkih tkanej i kozhi.* 2015; 2:23–30)

Поступила 27 марта 2019 г.

RECEPTORS OF VESSEL ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR 1 AND 2 TYPE AT SIGNIFICANT INTERLEUKIN-16 LEVELS IN THE SERUM OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH BONE NEOPLASMS

© Authors, 2019

I.V. Babkina

Dr.Sc. (Med.), Professor, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of Russia (Moscow)
E-mail: docbabkina@rambler.ru

E.S. Gershtein

Dr.Sc. (Biol.), Professor N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

A.V. Bondarev

Oncologist, Moscow Oncological Hospital № 62 (Moscow)

Yu.N. Soloviev

Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

I.V. Boulitcheva

Dr.Sc. (Med.), Pathologist,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

I.S. Chernomaz

Post-graduate Student, Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics,

A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Yu.M. Shchupak

Oncologist, Head of Surgical Department, Moscow Oncological Hospital № 62 (Moscow)

M.D. Aliev

Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

N.E. Kushlinskii

Dr.Sc. (Med.), Professor, Correspondent Member of RAS,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Relevance. The results of molecular biological studies served as the basis for conducting a clinical study on the possibility of using antiangiogenic drugs in the treatment of bone sarcomas. Their mechanism of action is to inhibit tyrosine kinases involved in tumor growth, including inhibiting the binding of a key activator of neoangiogenesis of vascular endothelial growth factor (VEGF) with its type 1 and 2 receptors (VEGFR1, VEGFR2), which leads to a decrease in vascularization and inhibition tumor growth. In addition to VEGF, other biologically active substances, including the interleukin-16 cytokine (IL-16), are also involved in tumor neoangiogenesis activators.

Goal. Comparative study of the initial levels of VEGFR1 and VEGFR2 receptors in the serum of patients with malignant, borderline and benign bone neoplasms with significant levels of IL-16 and their role in the bone sarcomas prognosis.

Material and methods. We examined 138 patients with bone tumors (malignant – 106; benign – 10; borderline (giant cell tumor) – 22). The markers were studied by an enzyme immunoassay method in the blood serum of patients before the specific treatment with Biosource (USA) reagents – IL-16 and “R & D” (USA) – VEGFR1 and VEGFR2. Statistical processing of the results was performed using the program “Statistica 7.0”.

Results. Significant levels of IL-16 were detected in serum samples of 93% of patients with bone neoplasms. Differences in the content of IL-16 in the serum with regard to the morphological structure of the tumor was not detected. In typical osteosarcoma and Ewing's sarcoma, serum levels of VEGFR1 and VEGFR2 are significantly higher than in chondrosarcoma ($p = 0.0003$ and $p = 0.00009$; and $p = 0.032$ and $p = 0.005$, respectively). The serum levels of VEGFR1 and VEGFR2 in patients with bone tumors were significantly higher at baseline levels of IL-16 ≤ 33.0 pg / ml than in patients with high levels of IL-16 > 33.0 pg / ml ($p = 0.027$ and $p = 0.026$ respectively). A significant direct relationship was found between serum levels of VEGFR1 and VEGFR2 ($r = 0.34$, $p = 0.002$). The overall 5-year survival in the entire group was 56%. The overall 5-year survival in the entire group was 56%. With a combination of IL-16 ≤ 33 pg / ml and VEGFR2 < 11.3 ng / ml, the overall 5-year survival was 85%, whereas at high IL-16 values > 33 pg / ml and low VEGFR2 < 11.3 ng / ml - it was equal to 25%. The overall 5-year survival rate in the presence of all high values of IL-16, VEGFR1, VEGFR2 in the blood was 67%, for all low values of marker - 78%. It should be noted that with a combination of levels of IL-16 > 33.0 pg / ml, VEGFR1 < 108.5 pg / ml, VEGFR2 ≥ 11.3 ng / ml and IL-16 ≤ 33.0 pg / ml, VEGFR1 ≥ 108 , 5 pg / ml, VEGFR2 < 11.3 ng / ml - the indicators of total 5-year survival were maximum - 100%. The worst outcomes of overall 5-year survival (0%) were observed with a combination of IL-16 > 33.0 pg / ml, VEGFR1 ≥ 108.5 pg / ml, VEGFR2 < 11.3 ng / ml and IL-16 ≤ 33 , 0 pg / ml, VEGFR1 < 108.5 pg / ml, VEGFR2 ≥ 11.3 ng / ml.

Conclusion. The results indicate the promise of conducting studies on the content of IL-16, VEGFR1 and VEGFR2 in the peripheral blood of patients with bone neoplasms for studying the possibility of their use as prognostic markers.

Key words: IL-16, VEGFR1, VEGFR2, bone sarcomas, overall survival.

For citation: Babkina I.V., Gershtein E.S., Bondarev A.V., Soloviev Yu.N., Boulitcheva I.V., Chernomaz I.S., Shchupak Yu.M., Aliev M.D., Kushlinskii N.E. Receptors of vessel endothelial growth factor 1 and 2 type at significant interleukin-16 levels in the serum of the blood of patients with new bone formations. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(6):36–43. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-06>