

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ИНТЕРФЕРОНЫ АЛЬФА И ГАММА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА

© И.В. Бабкина¹⁾, Ю.С. Тимофеев¹⁾, И.Н. Кузнецов²⁾, Е.С. Герштейн¹⁾,
Ю.Н. Соловьев¹⁾, Н.А. Огнерубов²⁾, М.Д. Алиев¹⁾, Н.Е. Кушлинский¹⁾

¹⁾ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Минздрава России
115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 23

E-mail: esgershtein@gmail.com

²⁾ Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Интернациональная, 33

E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Цель работы: изучение содержания фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) и интерферонов (ИФН-альфа и ИФН-гамма) в сыворотке крови больных саркомой Юинга и практически здоровых людей соответствующего возраста для выявления возможной их взаимосвязи с клиническими характеристиками и прогнозом заболевания.

Материалы и методы: обследовали 28 больных саркомой Юинга: 24 мужчины и 4 женщины в возрасте 14–50 лет (медиана – 20), контрольная группа состояла из 14 практически здоровых людей – 8 мужчин и 6 женщин 14–30 лет (медиана – 22,5). У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли. Определение биохимических маркеров проводили до начала специфического лечения с использованием реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия) для ИФН-альфа, ИФН-гамма и «R&D» (США) – для ФРЭС.

Результаты: у больных саркомой Юинга с концентрацией ФРЭС в сыворотке крови менее 560 пг/мл показатели общей 3-летней и 5-летней выживаемости были достоверно выше ($p = 0,003$), чем у пациентов с показателями ФРЭС более 560 пг/мл. Достоверных различий в показателях общей выживаемости при саркоме Юинга с учетом содержания ИФН-гамма в сыворотке крови не обнаружили. У больных саркомой Юинга, которые умерли от прогрессирования основного заболевания, выявлена прямая зависимость между уровнями ИФН-гамма и ИФН-альфа в сыворотке крови с максимальным коэффициентом корреляции ($r = 0,88$; $p = 0,021$).

Заключение: полученные данные позволяют предположить, что маркеры ФРЭС, ИФН-гамма и ИФН-альфа в сыворотке крови имеют связь с ростом и метастазированием саркомы Юинга и могут служить предметом дальнейших исследований по определению уровней этих показателей и их значения в прогнозе заболевания.

Ключевые слова: саркома Юинга; фактор роста эндотелия сосудов; интерферон гамма; интерферон альфа

В 1921 г. Дж. Юинг выделил из группы круглоклеточных сарком опухоль, обладавшую своеобразными клиническими, биологическими и морфологическими особенностями. В настоящее время саркому Юинга рассматривают как семейство опухолей, в которое входит группа агрессивных злокачественных опухолей костей и мягких тканей со специфическими хромосомными транслокациями между 11-й и 22-й хромосомами ($t(11;22)(q24;q12)$), приводящими к синтезу патологического белка EWS/FLI1 в 90–95 % опухолевых клеток [1–2]. Определение данного генетического дефекта является патогномоничным симптомом саркомы Юинга.

Клинически саркома Юинга представляет собой злокачественную опухоль, которая поражает главным образом кости скелета детей и подростков и характеризуется ранним метастазированием в легкие и кости [3–4]. В Европе ежегодно диагностируют 900 новых случаев заболевания [5], увеличение показателей выживаемости при саркоме Юинга в течение последних 20 лет считают «скромными» [6]. В странах Азии показатели выживаемости отличаются в зависимости от центра, в котором проводили исследование и лечение пациента, и также далеки от желаемых [7]. Эксперимен-

тальные исследования показали, что опухолевые клетки способны экспрессировать большое количество разнообразных биологических маркеров, что приводит к изменениям функции клеток [8]. И хотя клиническую значимость каждого биологического маркера еще предстоит доказать, постоянное их выявление имеет большое значение с точки зрения понимания биологических процессов опухолевого роста, что позволит разработать новые рациональные таргетные методы лечения [9].

В одном из проведенных исследований австралийские ученые обнаружили белок WT1 (регуляторный белок, который влияет на транскрипцию и сплайсинг мРНК), и отметили корреляцию между экспрессией этого белка и фактором роста эндотелия сосудов (ФРЭС), металлопротеиназы 9 типа (ММП-9) и плотностью микрососудов в образцах первичной саркомы Юинга [10]. Полагают, что экспрессия WT1 регулирует процессы ангиогенеза в опухоли, контролируя работу целого ряда проангиогенных генов.

Немецкие исследователи показали наличие гиперэкспрессии про-метастатического гена *DKK2* в клетках саркомы Юинга, по сравнению с соответствующими

неизменными тканями [11]. Показали, что *DKK2* дифференцированно оказывает влияние на регуляцию генов маркеров рецидивирования, инвазии и роста клеток злокачественных опухолей костной ткани – *CXCR4*, *PTHrP*, *Runx2* и *TGF-1*, а также генов, имеющих отношение к остеолиту, – *HIF1a*, *Jag1*, *IL-6* и *VEGF*. Авторы полагают, что *DKK2* – ключевой маркер инвазии, остеолита и дифференциальной диагностики фенотипа саркомы Юинга.

По данным зарубежных исследований, за период наблюдения с 1975 по 2010 г. в США эффективность лечения саркомы Юинга заметно улучшилась – общая 5-летняя выживаемость увеличилась с 59 до 78 % для детей в возрасте до 15 лет и с 20 до 60 % – для подростков 15–19 лет [12]. Большинство клинических работ, опубликованных в доступной литературе в последние годы, посвящено методам лечения и результатам оценки выживаемости больных саркомой Юинга, но мало внимания уделено определению факторов прогноза.

В одном из европейских исследований был проведен анализ результатов лечения 359 пациентов локализованной формой саркомы Юинга кости [13]. Однофакторный анализ показал, что плохой прогноз заболевания с разной степенью достоверности сочетался со следующими характеристиками: мужской пол ($p < 0,02$), возраст старше 12 лет ($p < 0,006$), локализация опухоли в трубчатых костях ($p < 0,04$), наличие лихорадки ($p < 0,0001$), анемии ($p < 0,0025$), высокого уровня ЛДГ в плазме ($p < 0,0001$), применение только местной лучевой терапии ($p < 0,009$), режим химиотерапии ($p < 0,0001$) и низкая степень лечебного патоморфоза в опухоли ($p < 0,001$). При многофакторном анализе наиболее весомую роль в прогнозе играли такие факторы, как высокий уровень ЛДГ в крови ($p < 0,0003$), режим химиотерапии ($p < 0,0003$) и наличие лихорадки у пациентов ($p < 0,0002$). Многофакторный анализ у пациентов, получивших хирургическое лечение, показал, что независимым фактором неблагоприятного прогноза является низкая степень лечебного патоморфоза в опухоли ($p < 0,0001$).

Через 10 лет американские ученые попытались выявить факторы плохого прогноза саркомы Юинга на основании анализа результатов лечения 725 пациентов (372 детей и 352 взрослых) [14]. Самую низкую общую выживаемость отметили у взрослых пациентов латиноамериканской расы, низкого социально-экономического статуса, с опухолью больших размеров (более 8 см), наличием метастазов, а также не получивших хирургического лечения.

R. Kumar et al. [15] опубликовали результаты определения содержания ФРЭС в сыворотке крови 9 больных (7–18 лет) саркомой Юинга и 10 практически здоровых детей соответствующего возраста. Отметили достоверное повышение содержания этого фактора роста у больных ($p = 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Корреляции с возрастом, полом пациентов и размером первичной опухоли не отметили. Неoadьювантная химиотерапия способствовала достоверному снижению содержания ФРЭС в сыворотке крови ($p = 0,008$). Однако авторы не отметили взаимосвязи между прогрессированием заболевания и общей выживаемостью больных с учетом уровня ФРЭС.

Конечной целью всех как экспериментальных, так и клинических исследований является открытие и использование клинически значимых биомаркеров и разработка методик персонализированной терапии кон-

кретного пациента с саркомой Юинга [16], поэтому исследования в этой области актуальны и имеют важное практическое значение.

Цель настоящего исследования – определение содержания фактора роста эндотелия сосудов и интерферонов альфа и гамма в сыворотке крови больных саркомой Юинга и практически здоровых людей соответствующего возраста для выявления возможной взаимосвязи с клиническими характеристиками и прогнозом заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 28 больных саркомой Юинга. Среди пациентов было 24 мужчины и 4 женщины в возрасте от 14 до 50 лет (медиана – 20 лет), контрольная группа состояла из 14 практически здоровых людей: 8 мужчин и 6 женщин в возрасте от 14 до 30 лет (медиана – 22,5 года). У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли.

У 18 пациентов удалось определить максимальный размер первичной опухоли, в связи с чем они были разделены на 2 группы. В первую группу включили 11 больных с опухолями, максимальный размер которых был меньше 10 см, во вторую группу – 7 больных с опухолями, максимальный размер которых был более 10 см. Определение всех показателей проводили до начала специфического лечения с использованием реактивов фирмы «Bender MedSystems» (Австрия) для ИФН-альфа и ИФН-гамма; «R&D» (США) – для определения ФРЭС. Измерения проводили на автоматическом ридере для микропланшет «Elx 800» («Biotek Instruments Inc.»).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее содержание ФРЭС в сыворотке крови практически здоровых людей было ниже, чем у больных, и составило $156 \pm 30,4$ пг/мл (медиана – 186 пг/мл) у пациентов с саркомой Юинга – $559,9 \pm 69,4$ пг/мл (медиана – 561,1 пг/мл), однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,083$) (табл. 1). При саркоме Юинга достоверных различий в содержании ФРЭС в крови с учетом пола не выявили, однако у женщин они были ниже, чем у мужчин ($295,0 \pm 109,0$ и $625,2 \pm 74,2$ пг/мл соответственно; $p > 0,05$). Достоверной корреляционной взаимосвязи между возрастом пациентов и содержанием ФРЭС в крови не выявлено ($r = -0,24$).

При опухолях кости, размер которых превышал 10 см в диаметре, содержание ФРЭС в сыворотке крови больных было выше, чем при опухолях меньшего размера ($635,6 \pm 122,9$ и $563,64 \pm 126,9$ пг/мл соответственно, однако статистический анализ достоверности различий не подтвердил ($p = 0,69$). Корреляционной зависимости между максимальным размером первичной опухоли и содержанием ФРЭС в крови также не выявили ($r = 0,062$; $p = 0,80$).

В течение 6–88 месяцев под нашим наблюдением были 27 больных саркомой Юинга. За период наблюдения умерли 12 (44,4 %) больных, 15 (55,6 %) – живы. Общая кумулятивная 3-летняя и 5-летняя выживаемость составила 59 %. Нами проведен анализ общей выживаемости этих пациентов с учетом содержания ФРЭС в сыворотке крови.

ФРЭС в сыворотке крови больных саркомой Юинга

Обследованные группы	<i>n</i>	$M \pm m$, пг/мл	Пределы колебания, пг/мл	Квартили, пг/мл	Медиана, пг/мл
Контроль	14	$156,0 \pm 30,4$	41–267	92–213	186
Саркома Юинга	28	$578,0 \pm 68,5$	63,9–1258,9	223,1–886,5	561,1

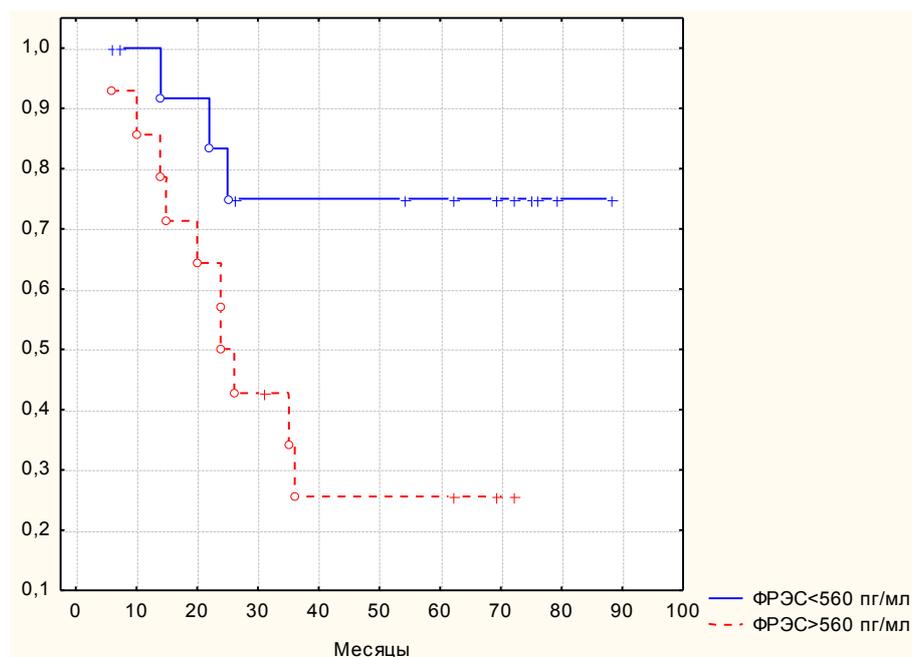


Рис. 1. Общая выживаемость больных саркомой Юинга с учетом содержания ФРЭС в сыворотке крови

Приняв во внимание средний уровень и медиану содержания ФРЭС при саркоме Юинга, всех пациентов разделили на 2 подгруппы – в первую подгруппу включили пациентов с содержанием ФРЭС <560 пг/мл (14 человек), во вторую – ФРЭС >560 пг/мл (14 человек). За период наблюдения в первой подгруппе умерли 3 больных (21,4 %), живы – 11 (78,6 %), во второй – умерли 10 пациентов (71,4 %), живы – 4 (28,6 %). У пациентов первой группы показатели кумулятивной общей 3-летней и 5-летней выживаемости – 75 %, у больных второй группы (с содержанием ФРЭС >560 пг/мл) показатели 3-летней и 5-летней выживаемости составили 26 % (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных саркомой Юинга с содержанием ФРЭС в сыворотке крови менее 560 пг/мл показатели общей 3-летней и 5-летней выживаемости были достоверно выше ($p = 0,003$), чем у пациентов с показателями ФРЭС >560 пг/мл.

ИФН-альфа и ИФН-гамма обнаружили в сыворотке крови всех обследованных практически здоровых людей и больных саркомой Юинга. Среднее содержание ИФН-гамма в сыворотке крови практически здоровых людей было выше, чем у больных, и составило $30,7 \pm 3,9$ пг/мл, (медиана – 29,4 пг/мл), а у пациентов с саркомой Юинга – $23,7 \pm 1,8$ пг/мл (медиана – 20,8 пг/мл), однако различия были статистически недостоверны ($p = 0,08$). При изучении содержания ИФН-гамма в сыворотке крови здоровых доноров с учетом пола и возраста оказа-

лось, что у мужчин уровни цитокина были достоверно ниже, чем у женщин $23,9 \pm 3,8$ пг/мл (медиана – 23,9 пг/мл) и $39,7 \pm 6,3$ пг/мл (медиана – 44,3 пг/мл) соответственно ($p = 0,045$). Кроме того, выявлена обратная корреляционная связь между возрастом и содержанием ИФН-гамма в сыворотке крови ($r = -0,66$; $p = 0,011$). У больных саркомой Юинга достоверных различий в содержании ИФН-гамма в крови с учетом пола не выявили. Не обнаружили также взаимосвязи между возрастом пациентов и содержанием ИФН-гамма ($r = 0,06$; $p = 0,76$).

При опухолях кости, размер которых превышал 10 см в диаметре, содержание ИФН-гамма в сыворотке крови пациентов не отличалось достоверно от такового при опухолях меньшего размера ($27,7 \pm 4,4$ и $22,5 \pm 3,3$ пг/мл соответственно). Взаимосвязи между максимальным размером опухоли и содержанием ИФН-гамма не отмечено ($r = 0,028$; $p = 0,91$).

Под нашим наблюдением в течение 6–88 месяцев было 27 больных, из них 12 (44,4 %) умерли от основного заболевания и 15 (55,6 %) – живы. Проведен анализ общей выживаемости этих пациентов с учетом содержания ИФН-гамма в сыворотке крови. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую включили больных с уровнями ИФН-гамма ниже среднего содержания по группе (24,0 пг/мл) – 17 больных, во вторую – выше среднего значения маркера – 10 больных. В первой группе за период наблюдения умерли 7 больных (41,2 %), живы – 10 (58,8 %), во второй – умерли

5 пациентов (50 %), живы – 5 (50 %). У пациентов первой группы кумулятивная общая 3-летняя выживаемость составила 61 %, 5-летняя – 54 %, а у больных второй группы (с содержанием ИФН-гамма >24,0 пг/мл) показатели общей 3-летней и 5-летней выживаемости составили, соответственно, 54 и 36 %. Стало быть, показатели 3-летней и 5-летней общей выживаемости больных саркомой Юинга не зависели от содержания ИФН-гамма в сыворотке крови.

У 16 больных саркомой Юинга исследовали уровни ИФН-альфа в сыворотке крови. Среднее содержание ИФН-альфа у больных саркомой Юинга и здоровых людей не отличалось и составило $54,3 \pm 5,2$ пг/мл и $63,5 \pm 7,1$ пг/мл соответственно.

Достоверных различий в содержании ИФН-альфа в сыворотке крови больных с учетом размера первичной опухоли не выявлено, корреляционной взаимосвязи между размером опухоли и уровнем ИФН-альфа в крови также не обнаружено. Корреляционный анализ не выявил достоверной корреляционной связи между содержанием ИФН-альфа и ИФН-гамма в сыворотке крови здоровых доноров ($r = 0,74$; $p = 0,155$) и достоверной положительной связи в группе больных саркомой Юинга ($r = 0,74$; $p = 0,001$).

Среди пациентов, у которых определяли содержание ИФН-альфа, 6 (37,5 %) умерли от прогрессирования заболевания, 10 (62,5 %) – живы. У пациентов, которые умерли, коэффициент корреляции между уровнями ИФН-гамма и ИФН-альфа в сыворотке был максимальным и составил $r = 0,88$ ($p = 0,021$), у больных без прогрессирования заболевания – $r = 0,65$ ($p = 0,042$).

Среднее содержание ИФН-альфа в сыворотке крови пациентов, которые умерли в период наблюдения, было недостоверно выше, чем у пациентов, которые остались живы – $66,4 \pm 12,2$ и $47,0 \pm 2,7$ пг/мл соответственно ($p = 0,07$).

Подводя итоги данным настоящего исследования, следует отметить, что, у больных саркомой Юинга с содержанием ФРЭС в сыворотке крови менее 560 пг/мл показатели общей 3-летней и 5-летней выживаемости были достоверно выше ($p = 0,003$), чем у пациентов с показателями ФРЭС >560 пг/мл. Достоверных различий в показателях общей выживаемости при саркоме Юинга с учетом содержания ИФН-гамма в сыворотке крови не обнаружили. У больных саркомой Юинга, которые умерли от прогрессирования основного заболевания, выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями ИФН-гамма и ИФН-альфа в сыворотке крови с максимальным коэффициентом корреляции ($r = 0,88$; $p = 0,021$). Полученные данные позволяют предположить, что показатели экспрессии ФРЭС, ИФН-гамма и ИФН-альфа имеют связь с ростом и метастазированием саркомы Юинга и могут служить предметом дальнейших исследова-

ований по определению уровня этих биомаркеров в прогнозе заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *de Alava E., Kawai A., Healey J.H., Fligman I., Meyers P.A., Hivos A.G., Gerald W.L., Jhanwar S.C., Argani P., Antonescu C.R., Pardo-Mindan F.J., Ginsberg J., Womer R., Lawlor E.R., Wunder J., Andrulis I., Sorensen P.H., Barr F.G., Ladanyi M.* EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma // *J. Clin. Oncol.* 1998. V. 16 (4). P. 1248-1255.
2. *Wang J., Jiang W., Yan Y., Chen C., Yu Y., Wang B., Zhao H.* Knockdown of EWSR1/FLI1 expression alters the transcriptome of Ewing sarcoma cells in vitro // *J. Bone Oncol.* 2016. V. 5 (4). P. 153-158.
3. *Mackintosh C., Madoz-Gürpide J., Ordóñez J.L., Osuna D., Herrero-Martín D.* The molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma // *Cancer Biol. Ther.* 2010. V. 9 (9). P. 655-667.
4. *Boehme K.A., Nitsch J., Riester R., Handgretinger R., Schleicher S.B., Kluba T., Traub F.* Arsenic trioxide potentiates the effectiveness of etoposide in Ewing sarcomas // *Int. J. Oncol.* 2016. V. 49 (5). P. 2135-2146.
5. *van Maldegem A.M., Hogendoorn P.C., Hassan A.B.* The clinical use of biomarkers as prognostic factors in Ewing sarcoma // *Clin. Sarcoma Res.* 2012. V. 2 (1). P. 7.
6. *Radic-Sarikas B., Tsafo K.P., Emdal K.B., Papamarkou T., Huber K.V., Mutz C., Toretsky J.A., Bennett K.L., Olsen J.V., Brunak S., Kovar H., Superti-Furga G.* Combinatorial Drug Screening Identifies Ewing Sarcoma-specific Sensitivities // *Mol. Cancer Ther.* 2017. V. 16 (1). P. 88-101.
7. *Nasaka S., Gundeti S., Ganta R.R., Arigela R.S., Linga V.G., Maddali L.S.* Impact of treatment protocol on outcome of localized Ewing's sarcoma // *South Asian J. Cancer.* 2016. V. 5 (4). P. 194-195.
8. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования / под ред. Н.Е. Кушлинского, М.А. Красильникова. М.: Изд-во РАМН, 2017. 632 с.
9. *Mariño-Enríquez A., Fletcher C.D.* Round cell sarcomas – biologically important refinements in subclassification // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2014. V. 53. P. 493-504.
10. *Katuri V., Gerber S., Qiu X., McCarty G., Goldstein S.D., Hammers H., Montgomery E., Chen A.R., Loeb D.M.* WT1 regulates angiogenesis in Ewing Sarcoma // *Oncotarget.* 2014. V. 5 (9). P. 2436-2449.
11. *Hauer K., Calzada-Wack J., Steiger K., Grunewald T.G., Baumhoer D., Plehm S., Buch T., Prazeres da Costa O., Esposito I., Burdach S., Richter G.H.* DKK2 mediates osteolysis, invasiveness, and metastatic spread in Ewing sarcoma // *Cancer Res.* 2013. V. 73 (2). P. 967-977.
12. *Smith M.A., Altekruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L.* Declining childhood and adolescent cancer mortality // *Cancer.* 2014. V. 120 (16). P. 2497-2506.
13. *Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Rimondini S., Longhi A., Bacchini P., Forni C., Manfrini M., Donati D., Picci P.* Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18 (1). P. 4-11.
14. *Lee J., Hoang B.Y., Ziogas A., Zell J.A.* Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry // *Cancer.* 2010. V. 116 (8). P. 1964-1973.
15. *Kumar R., Sankineani S., Rastogi S., Prakash S., Bakhshi S., Sharma M.C., Khan S., Sagar D.C.G., Rijal L.* Expression of vascular endothelial growth factor in Ewing's sarcoma // *Int. Orthop.* 2012. V. 36 (8). P. 1669-1672.
16. *Shukla N., Schiffman J., Reed D., Davis I.J., Womer R.B., Lesnick S.L., Lawlor E.R.* COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing Sarcoma: The Promise and Challenge of Personalized Medicine. A Report from the Children's Oncology Group // *Front. Oncol.* 2013. V. 3. P. 141.

Поступила в редакцию 25 января 2017 г.

Бабкина Ирина Валентиновна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: docbabkina@rambler.ru

Тимофеев Юрий Сергеевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, врач лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@yandex.ru

Кузнецов Игорь Николаевич, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация, кандидат биологических наук, e-mail: biochimia@yandex.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Соловьев Юрий Николаевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела патологической анатомии человека, e-mail: biochimia@yandex.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Алиев Мамед Джавадович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ детской онкологии и гематологии, e-mail: irena@boulytcheva.com

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

UDC 616-006

DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-136-141

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, INTERFERONS OF ALPHA AND GAMMA IN THE SERUM OF EWING'S SARCOMA PATIENTS

© I.V. Babkina¹, Y.S. Timofeev¹, I.N. Kuznetsov², E.S. Gershtein¹,
Y.N. Solovyev¹, N.A. Ognerubov², M.D. Aliev¹, N.E. Kushlinskii¹

¹) Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS of Ministry of Health of Russian Federation
23 Kashirskoe Rte., Moscow, Russian Federation, 115478

E-mail: esgershtein@gmail.com

²) Tambov State University named after G.R. Derzhavin
33 Internatsionalnaya St., Tambov, Russian Federation, 392000
E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Study aim: vascular endothelial growth factor (VEGF) and interferons (IFN-alpha and IFN-gamma) levels determination in blood serum of Ewing's sarcoma patients and age-matched healthy persons in order to identify possible associations with clinical features and prognosis of the disease.

Materials and methods: the study enclosed 28 Ewing's sarcoma patients: 24 men and 4 women aged 14–50 years (median – 20). The control group consisted of 14 healthy subjects, 8 males and 6 females aged 14–30 years (median – 22.5). In all patients the diagnosis was established for the first time and was confirmed by histological examination of the tumor. Identification of all parameters was carried out before the start of specific treatment using chemicals of the firm: “Bender MedSystems” (Austria) for IFN-alpha and IFN-gamma, “R&D” (USA) – for VEGF.

Results: overall 3- and 5-year's survival rate of patients with Ewing's sarcoma with serum VEGF content in less than 560 pg/ml was 3 times higher ($p = 0.003$) than of those with VEGF levels more than 560 pg/ml. No significant differences in overall survival of Ewing's sarcoma patients depending on IFN-gamma levels in blood serum were found. Positive correlation between pre-treatment IFN-gamma and IFN-alpha serum levels with the maximum correlation coefficient ($r = 0.88$; $p = 0.021$) was revealed in Ewing's sarcoma patients who subsequently died of disease progression.

Conclusion: our findings suggest that VEGF, IFN-gamma and IFN-alpha could be related to pathogenetic changes associated with growth and metastasis of Ewing's sarcoma. So, these markers may be the subject of further studies of their prognostic significance in this severe disease.

Key words: Ewing's sarcoma; IFN-gamma; IFN-alpha; VEGF

REFERENCES

1. de Alava E., Kawai A., Healey J.H., Fligman I., Meyers P.A., Huvos A.G., Gerald W.L., Jhanwar S.C., Argani P., Antonescu C.R., Pardo-Mindan F.J., Ginsberg J., Womer R., Lawlor E.R., Wunder J., Andrulis I., Sorensen P.H., Barr F.G., Ladanyi M. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J. Clin. Oncol.*, 1998, vol. 16 (4), pp. 1248-1255.
2. Wang J., Jiang W., Yan Y., Chen C., Yu Y., Wang B., Zhao H. Knockdown of EWSR1/FLI1 expression alters the transcriptome of Ewing sarcoma cells in vitro. *J. Bone Oncol.*, 2016, vol. 5 (4), pp. 153-158.
3. Mackintosh C., Madoz-Gúrpide J., Ordóñez J.L., Osuna D., Herrero-Martín D. The molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. *Cancer Biol. Ther.*, 2010, vol. 9 (9), pp. 655-667.

4. Boehme K.A., Nitsch J., Riester R., Handgretinger R., Schleicher S.B., Kluba T., Traub F. Arsenic trioxide potentiates the effectiveness of etoposide in Ewing sarcomas. *Int. J. Oncol.*, 2016, vol. 49 (5), pp. 2135-2146.
5. van Maldegem A.M., Hogendoorn P.C., Hassan A.B. The clinical use of biomarkers as prognostic factors in Ewing sarcoma. *Clin. Sarcoma Res.*, 2012, vol. 2 (1), p. 7.
6. Radic-Sarikas B., Tsafofou K.P., Emdal K.B., Papamarkou T., Huber K.V., Mutz C., Toretzky J.A., Bennett K.L., Olsen J.V., Brunak S., Kovar H., Superti-Furga G. Combinatorial Drug Screening Identifies Ewing Sarcoma-specific Sensitivities. *Mol. Cancer Ther.*, 2017, vol. 16 (1), pp. 88-101.
7. Nasaka S., Gundeti S., Ganta R.R., Arigela R.S., Linga V.G., Maddali L.S. Impact of treatment protocol on outcome of localized Ewing's sarcoma. *South Asian J. Cancer*, 2016, vol. 5 (4), pp. 194-195.
8. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования [Biological Markers of Tumours: Fundamental and Clinical Researches]. N.E. Kushlinskiy, M.A. Krasil'nikov (eds.). Moscow, Russian Academy of Medical Sciences Publ., 2017, 632 p. (In Russian).
9. Mariño-Enriquez A., Fletcher C.D. Round cell sarcomas – biologically important refinements in subclassification. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2014, vol. 53, pp. 493-504.
10. Katuri V., Gerber S., Qiu X., McCarty G., Goldstein S.D., Hammers H., Montgomery E., Chen A.R., Loeb D.M. WT1 regulates angiogenesis in Ewing Sarcoma. *Oncotarget*, 2014, vol. 5 (9), pp. 2436-2449.
11. Hauer K., Calzada-Wack J., Steiger K., Grunewald T.G., Baumhoer D., Plehm S., Buch T., Prazeres da Costa O., Esposito I., Burdach S., Richter G.H. DKK2 mediates osteolysis, invasiveness, and metastatic spread in Ewing sarcoma. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73 (2), pp. 967-977.
12. Smith M.A., Altekruze S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 2014, vol. 120 (16), pp. 2497-2506.
13. Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Rimondini S., Longhi A., Bacchini P., Forni C., Manfrini M., Donati D., Picci P. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 18 (1), pp. 4-11.
14. Lee J., Hoang B.Y., Ziogas A., Zell J.A. Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma using a population-based cancer registry. *Cancer*, 2010, vol. 116 (8), pp. 1964-1973.
15. Kumar R., Sankineani S., Rastogi S., Prakash S., Bakhshi S., Sharma M.C., Khan S., Sagar D.C.G., Rijal L. Expression of vascular endothelial growth factor in Ewing's sarcoma. *Int. Orthop.*, 2012, vol. 36 (8), pp. 1669-1672.
16. Shukla N., Schiffman J., Reed D., Davis I.J., Womer R.B., Lessnick S.L., Lawlor E.R. COG Ewing Sarcoma Biology Committee. Biomarkers in Ewing Sarcoma: The Promise and Challenge of Personalized Medicine. A Report from the Children's Oncology Group. *Front. Oncol.*, 2013, vol. 3, pp. 141.

Received 25 January 2017

Babkina Irina Valentinovna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, e-mail: biochimia@yandex.ru

Timofeev Yuriy Sergeevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@yandex.ru

Kuznetsov Igor Nikolaevich, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation, Candidate of Biology, e-mail: biochimia@yandex.ru

Gershtein Elena Sergeevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Research Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: esgershtein@gmail.com

Solovyev Yuriy Nikolaevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Main Research Worker of Pathologicoanatomic Tumors of Human Department, e-mail: biochimia@yandex.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Aliev Mamed Gavadovich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Director Scientific Research Institute of Children's Oncology and Hematology, e-mail: irena@boultycheva.com

Kushlinskiy Nikolay Evgenevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of RAMS, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of RAMS, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Информация для цитирования:

Бабкина И.В., Тимофеев Ю.С., Кузнецов И.Н., Герштейн Е.С., Соловьев Ю.Н., Огнерубов Н.А., Алиев М.Д., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и интерфероны альфа и гамма в сыворотке крови больных саркомой Юинга // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2017. Т. 22. Вып. 1. С. 136-141. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-136-141

Babkina I.V., Timofeev Y.S., Kuznetsov I.N., Gershtein E.S., Solovyev Y.N., Ognerubov N.A., Aliev M.D., Kushlinskiy N.E. Faktor rosta endoteliya sosudov i interferony al'fa i gamma v syvorotke krovi bol'nykh sarkomoy Yuinga [Vascular endothelial growth factor, interferons of alpha and gamma in the serum of Ewing's sarcoma patients]. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki – Tambov University Reports. Series: Natural and Technical Sciences*, 2017, vol. 22, no. 1, pp. 136-141. DOI: 10.20310/1810-0198-2017-22-1-136-141 (In Russian).