

УДК 576.385.5:616.71-006-037

Инсулиноподобные факторы роста и их транспортные белки в прогнозе злокачественных опухолей костей

Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С., Бабкина И.В., Рогожин Д.В.,
Роцин В.Ю., Булычева И.В., Соловьев Ю.Н.

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина», Москва, РФ, 115478, Каширское шоссе, 23а

Представлены данные исследования ключевых компонентов системы инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3) в сыворотке крови больных злокачественными, пограничными и доброкачественными опухолями костей. Выявлена связь повышенных уровней ИФР-1 со снижением безрецидивной и общей выживаемости больных саркомами костей. Показана связь высоких уровней ИФР-2 с неблагоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости, а также связь повышенных сывороточных концентраций ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 с низкой общей выживаемостью больных саркомами костей.

Ключевые слова: ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3, опухоли костей, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость

Введение

Злокачественные опухоли костей среди онкологических заболеваний встречаются достаточно редко, но при этом часто поражают пациентов детского и юношеского возраста, характеризуются трудностями ранней диагностики, крайне агрессивным течением, резистентностью к проводимой терапии и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. При этом забор материала из опухоли часто бывает затруднен, вынуждая прибегать к открытой биопсии для подтверждения диагноза и оценки злокачественного потенциала опухоли. Перед исследователями стоят задачи поиска диагностических маркеров для оценки характера новообразования костей с помощью неинвазивных методов, выявления патогенетических мишеней таргетной терапии, а также выявления новых факторов прогноза. Одним из потенциально возможных маркеров в диагностике и биологической характеристике опухолей костей может стать система инсулиноподобных факторов роста (система ИФР), которая включает: лиганды (инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа — ИФР-1, ИФР-2), связывающие их белки в сыворотке крови (ИФРСБ-1-10), а также клеточные рецепторы [3]. По данным литературы известно, что система-ИФР играет важную роль в костном метаболизме [4] и участвует в туморогенезе различных вариантов сарком костей [5, 6, 7]. Иммуногистохимические исследования указывают на связь повышенной экспрессии ИФР-1 и других компонентов системы ИФР с развитием остеосаркомы [8, 9], саркомы Юинга [10, 11] и ряда других опухолей, включая хондросаркому, недифференцированную плеоморфную саркому и ряд опухолей соединительной ткани [12]. Несмотря на достаточно показательные результаты иммуногистохимических исследований опухолей костей, результаты изучения сывороточных уровней основных компонентов системы ИФР у пациентов представлены в литературе гораздо реже.

Цель настоящего исследования — анализ связи уровней инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 типа (ИФР-1, ИФР-2), а также ИФР-связывающих белков (ИФРСБ-1, ИФРСБ-3) в сыворотке крови больных злокачественными

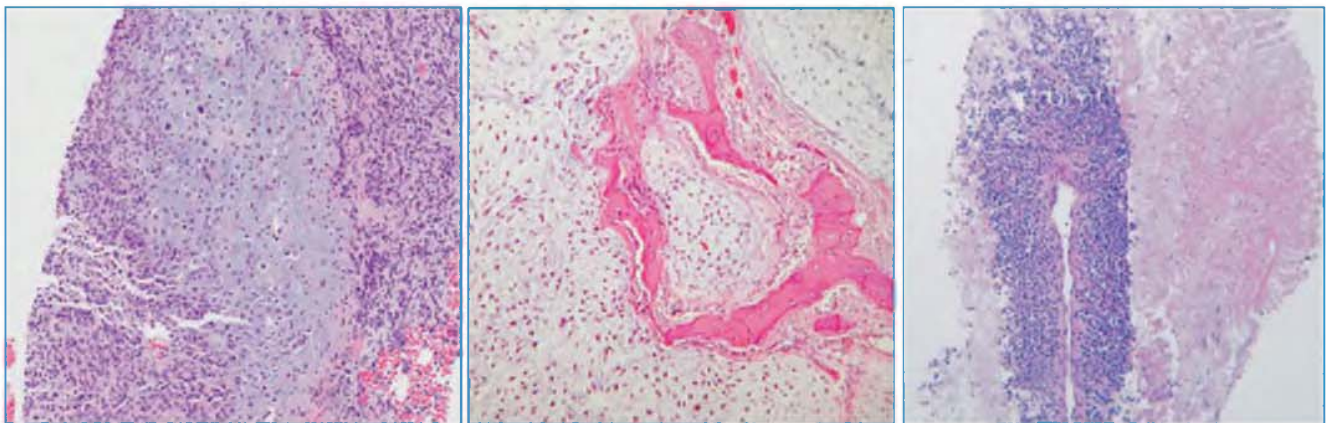
новообразованиями костей с показателями безрецидивной и общей выживаемости.

Объект и методы исследования

Обследовали 113 больных злокачественными, пограничными и доброкачественными новообразованиями костей в возрасте от 18 до 69 лет. В контрольной группе обследовали 49 практически здоровых людей соответствующего пола и возраста.

Клинико-рентгенологический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухолей, согласно Международной гистологической классификации опухолей костей (ВОЗ, 2013). Группа больных злокачественными опухолями костей представлена 74 пациентами с гистологически верифицированными новообразованиями (рис. 1): остеосаркома — 25, хондросаркома — 21, саркома Юинга — 18, недифференцированная плеоморфная саркома — 5, хордома — 5; у 14 пациентов выявлена пограничная — гигантоклеточная опухоль кости; у 25 больных обнаружены различные доброкачественные новообразования и опухолеподобные поражения костей, из которых: остеома — у четырех, хондробластома — у четырех, аневризальная костная киста — у трех, энхондрома — у трех, костно-хрящевой экзостоз — у трех, доброкачественная фиброзная гистиоцитома — у четырех, фиброзная дисплазия — у четырех больных.

Критерием отбора больных служило отсутствие проводимого противоопухолевого лечения на период исследования. Пациенты с саркомами костей получали неоадьювантную и адьювантную химиотерапию, а также подвергались хирургическому лечению. Больные остеосаркомой получали неоадьювантную и адьювантную химиотерапию по схемам AP (доксорубин, цисплатин), IE (этопозид, ифосфамид, месна). Пациентам с саркомой Юинга главным образом назначали лечение по схемам VIDE (доксорубин, этопозид, холотксан, месна, винкристин), IE. При хондросаркоме пациенты получали полихимиотерапию с использованием следующих препаратов: доксорубин, цисплатин, циклофосфан, а также адриабластин, ифосфамид, месна. Больные с пограничными и доброка-



Центральная остеосаркома, хондробластический вариант

Хондросаркома

Саркома Юинга

Рис. 1. Основные гистологические варианты сарком костей (окраска гематоксилином и эозином, ув. 200).

чественными новообразованиями костей получали только хирургическое лечение.

За период наблюдения в течение 3 лет от начала специфического лечения у 45,1% больных злокачественными и пограничными опухолями костей развились рецидивы (главным образом в виде отдаленных метастазов), а 39,6% пациентов с саркомами костей погибли от прогрессирования основного заболевания. Диагностику отдаленных метастазов проводили на основании данных, полученных общепринятыми методами лучевой диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ).

Образцы крови для биохимического исследования компонентов ИФР-системы забирали у больных утром натощак из кубитальной вены до начала специфического лечения, сыворотку крови получали по стандартной методике. Сывороточные концентрации ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 определяли прямым иммуноферментным анализом с помощью наборов реактивов компании Diagnostic System Laboratories, Inc. (США) в соответствии с инструкциями производителей. Измерения проводили на автоматическом анализаторе ВЕР-2000 (Siemens Healthcare, Германия). Статистическую обработку результатов биохимических исследований и клинических данных проводили в программе «Statistica 7.0» (StatSoft Inc.) с использованием параметрических и непараметрических методик. Анализ кривых выживаемости выполняли методом Каплан—Мейер с использованием критерия Log-rank. Различия показателей в изучаемых группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы уровни и пороговые значения ИФР-1, ИФР-2, ИФРСБ-1, ИФРСБ-3 в различных группах больных опухолями костей до начала специфического лечения и в контроле. Далее проводили анализ 1- и 3-летней общей и безрецидивной выживаемости.

ИФР-1

Согласно полученным данным, медиана ИФР-1 в общей группе больных саркомами костей составила 244,5 нг/мл (интерквартильный интервал 179,7–308,3 нг/мл), а в группе пограничных опухолей — 220,9 (149,6—320,1) нг/мл, что достоверно превышало

уровни маркера, выявленные в контроле — 142,3 (125,5—171,7 нг/мл). При пороговом значении ИФР-1, равном 243 нг/мл (диагностическая специфичность 93,6%), наибольшую диагностическую чувствительность наблюдали среди больных остеосаркомой (64%) и саркомой Юинга (72%).

Оценку прогностического значения ИФР-1 проводили с учетом порогового уровня, рассчитанного по результатам определения этого показателя в группе контроля. При анализе кривых безрецидивной выживаемости в группе злокачественных и пограничных опухолей костей, обнаружили достоверные различия ($p = 0,016$) между пациентами с низкими (менее 243 нг/мл) и высокими (более 243 нг/мл) уровнями ИФР-1. Так, у больных со значениями ИФР-1 выше порогового безрецидивная выживаемость в течение 1 года составила 66,2%, 3-летняя — 43,1%, в то время как у пациентов со значениями маркера ниже порогового уровня показатели 1- и 3-летней выживаемости были выше и составили соответственно 80,9 и 70,1%. Медиана выживаемости при низких значениях ИФР-1 составила 31,5 мес., а при высоких была значительно ниже и достигала только 14,5 мес. При анализе по гистологическим типам злокачественных опухолей костей, повышенные уровни ИФР-1 показали досто-

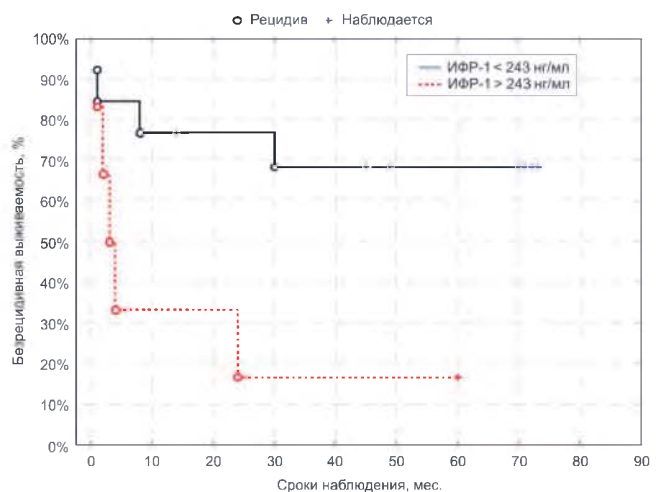


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных хондросаркомой при различных сывороточных уровнях ИФР-1.

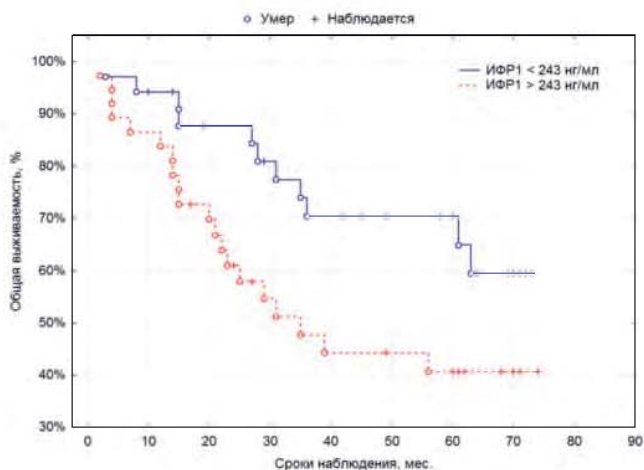


Рис. 3. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей в зависимости от уровня ИФР-1 в сыворотке крови.

верную связь с низкой безрецидивной выживаемостью и меньшими медианами безрецидивной выживаемости при хондросаркоме (рис. 2) и тенденцию к различию медиан безрецидивной выживаемости при саркоме Юинга (таблица).

Аналогичную закономерность наблюдали при анализе общей выживаемости в группе больных злокачественными опухолями костей (рис. 3). Так, у пациентов, с базальным уровнем ИФР-1 выше порогового, показатели общей выживаемости были достоверно ($p = 0,03$) ниже, в сравнении с больными, у которых выявлены низкие уровни данного фактора роста. Показатели 1- и 3-летней выживаемости при уровнях выше 243 нг/мл составили 86,8 и 48,8%, тогда как при низких уровнях ИФР-1 эти

показатели равнялись 93,9 и 73,7% соответственно. Различие медиан общей выживаемости также было достоверно и составило 47 мес. при низких значениях ИФР-1, против 25 мес. — при высоких. Высокие значения ИФР-1 были достоверно связаны с меньшей медианой общей выживаемости у больных саркомой Юинга, в то время как в группе пациентов с хондросаркомой и саркомой Юинга данный фактор проявлял только тенденцию к различию в зависимости от показателей общей выживаемости (таблица).

ИФР-2

Уровни ИФР-2 также были повышены в группах больных злокачественными и пограничными опухолями костей и достигали соответственно 1917,8 (1674,2—2258,7) и 1892,6 (1793,0—1892,6) нг/мл, что достоверно превышало уровни маркера в контрольной группе и у пациентов с доброкачественными опухолями костей, медианы которых составляли соответственно 1452,2 (1337,1—1579,4) и 1487,8 (1340,7—1784,6) нг/мл. Определили пороговое значение ИФР-2, равное 1700 нг/мл, при котором диагностическая специфичность составила 88,8%, чувствительность — 75,0% для выявления злокачественных новообразований. При этом у 90% больных хондросаркомой наблюдали значения маркера выше порогового. При анализе безрецидивной и общей выживаемости при злокачественных и пограничных опухолях костей использовали пороговое значение ИФР-2, равное 1968 нг/мл. При сравнении кривых выживаемости с использованием критерия log-rank не обнаружено достоверных различий, однако медианы безрецидивной выживаемости достоверно ($p = 0,004$) отличались между группами с высокими и низкими пороговыми значениями ИФР-2 (13,0 мес. против 43,5 мес.).

Таблица

Показатели безрецидивной и общей выживаемости больных злокачественными опухолями костей

| | Гистологический вариант | Показатель | Во всей группе | ИФР-1 | ИФР-1 | ИФР-2 | ИФР-2 | ИФРСБ-1 | ИФРСБ-1 | ИФРСБ-3 | ИФРСБ-3 |
|----------------------------|-------------------------|----------------|----------------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-------------|
| | | | | <243 нг/мл | >243 нг/мл | <1968 нг/мл | >1968 нг/мл | <31 нг/мл | >31 нг/мл | <5845 нг/мл | >5845 нг/мл |
| Безрецидивная выживаемость | Остеосаркома (n = 25) | 1-летняя (%) | 70,2 | 64,7 | 73,3 | 75,0* | 65,2* | 70,0 | 68,0 | 76,9** | 57,9** |
| | | 3-летняя (%) | 39,5 | 44,4 | 31,3 | 55,9* | 19,5* | 27,7 | 40 | 56,6** | 11,6** |
| | | Медиана (мес.) | 19 | 22 | 16,5 | 26,5* | 11* | 23 | 12,5 | 23* | 12,5* |
| | Хондросаркома (n = 21) | 1-летняя (%) | 63,1 | 76,9** | 33,3** | 58,3 | 71,4 | 87,5 | 40,0 | 56,2 | 83,3 |
| | | 3-летняя (%) | 48,9 | 64,3** | 12,0** | 46,4 | 45,3 | 51,4 | 30,0 | 39,7 | 55,5 |
| | | Медиана (мес.) | 24 | 45** | 3,5** | 37,5 | 24 | 30* | 6* | 19 | 49 |
| | Саркома Юинга (n = 18) | 1-летняя (%) | 71,4 | 80,0 | 68,0 | 72,7 | 69,2 | 77,7** | 64,7** | 71,4 | 71,0 |
| | | 3-летняя (%) | 52,0 | 52,5 | 44,3 | 52,5 | 41,5 | 66,6** | 17,9** | 55,4* | 17,8* |
| | | Медиана (мес.) | 21 | 58* | 12* | 30* | 12* | 60** | 12** | 28,5* | 11* |
| Общая выживаемость | Остеосаркома (n = 25) | 1-летняя (%) | 95,9 | 94,1 | 93,7 | 95,6* | 92,3* | 95 | 92,5 | 96,2** | 90,0** |
| | | 3-летняя (%) | 53,9 | 69,7* | 42,6* | 67,6* | 38,3* | 49,2 | 52,5 | 70,9** | 23,3** |
| | | Медиана (мес.) | 29 | 42* | 27* | 36,5** | 25** | 22,5 | 30 | 36,5* | 23* |
| | Хондросаркома (n = 21) | 1-летняя (%) | 68,4 | 84,6 | 33,3 | 58,3 | 85,7 | 87,5* | 50,0* | 62,5 | 83,3 |
| | | 3-летняя (%) | 57,2 | 68,1* | 18,8* | 46,4 | 61,3 | 67,3* | 35* | 48,9 | 38,5 |
| | | Медиана (мес.) | 35 | 40,5* | 5,5* | 38 | 25,5 | 42,5* | 11,5* | 15 | 49 |
| | Саркома Юинга (n = 19) | 1-летняя (%) | 95,0 | 90,0 | 96,1 | 95,5 | 92,8 | 94,4** | 94,3** | 96,4** | 87,5** |
| | | 3-летняя (%) | 58,9 | 64,8 | 47,4 | 60,2 | 45,5 | 78,4** | 29,9** | 68,1** | 10,9** |
| | | Медиана (мес.) | 42 | 58** | 25** | 49 | 27 | 60** | 22** | 53,5** | 18** |

Примечание. ** — различие достоверное $p < 0,05$; * — тенденция

Повышенные уровни ИФР-2 продемонстрировали тенденцию к связи с менее благоприятной безрецидивной выживаемостью при остеосаркоме, саркоме Юинга. В свою очередь, повышенные значения ИФР-2 имели достоверную связь с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости у больных остеосаркомой (таблица).

ИФРСБ-1

Уровни ИФРСБ-1 у больных при злокачественных опухолях костей достоверно превышали его значения в контроле: 31,6 (21,6–41,4) против 16,6 (5,7–35,3) нг/мл соответственно. Выявлена связь уровня данного регуляторного белка со степенью злокачественности в группе хондросарком. Дальнейший анализ показал связь базальных уровней данного белка с показателями выживаемости среди больных саркомами костей. Так, медиана безрецидивной выживаемости в группе с ИФРСБ-1 ниже 31 нг/мл составила 30 мес., что достоверно ($p = 0,0018$) выше, чем медиана в группе пациентов с более высокими уровнями ИФРСБ-1 (11 мес.). Анализ кривых безрецидивной выживаемости в группе больных саркомами костей в зависимости от уровня ИФРСБ-1 показал тенденцию ($p = 0,06$) к различию в показателях 1- и 3-летней выживаемости (при уровне ИФРСБ-1 ≥ 31 нг/мл: 1-летняя — 60,0%, 3-летняя — 40,7%; при уровне ИФРСБ-1 < 31 нг/мл — соответственно 79,1 и 56,5%). В то же время анализ кривых общей выживаемости показал достоверные различия в зависимости от базальных уровней ИФРСБ-1 ($p = 0,04$; рис. 4). При значениях ИФРСБ-1 выше порогового показатели 1- и 3-летней выживаемости были ниже, чем у пациентов с низким уровнем данного белка (соответственно 82,0 и 44,8%, против 97,0 и 73,1%).

Высокие значения ИФРСБ-1 достоверно связаны с неблагоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости при саркоме Юинга, а в группе больных хондросаркомой отмечена тенденция к этой связи. Повышение данного фактора выше порогового характерно также для пациентов с саркомой Юинга и хондросаркомой с менее благоприятным прогнозом общей выживаемости (таблица).

ИФРСБ-3

Уровень регуляторного белка ИФРСБ-3 достигал наиболее высоких значений при доброкачественных новообразованиях костей: 6031,1 (4948,4–7023,1) нг/мл, что достоверно превышало его значения как в контрольной группе — 4084,2 (3487,6–47110,9) нг/мл, так и в группе больных злокачественными опухолями костей — 4976,8 (4329,8–5920,2) нг/мл. При пороговом значении 5845 нг/мл (99% диагностическая специфичность) у 52% пациентов доброкачественными опухолями костей значения этого маркера были повышенными. В свою очередь, повышенные уровни ИФРСБ-3 в группе больных саркомами костей наблюдали главным образом у пациентов с менее благоприятным прогнозом общей выживаемости. Так, анализ кривых выживаемости выявил достоверные ($p = 0,01$) различия показателей общей выживаемости у пациентов с саркомами костей в зависимости от уровня ИФРСБ-3 (рис. 5). Показатель трехлетней выживаемости больных с уровнями ИФРСБ-3 выше порогового составил 46,0%, в то время как у пациентов с низкими

значениями ИФРСБ-3 показатель трехлетней общей выживаемости достигал 65,4%.

Ассоциация повышенных уровней ИФРСБ-3 с низкими показателями безрецидивной и общей выживаемости была достоверна для больных остеосаркомой и саркомой Юинга (таблица).

Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации базальных уровней ИФР-1 и, в меньшей степени, ИФР-2 с показателями безрецидивной выживаемости больных злокачественными и пограничными опухолями костей. ИФР-1, ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 продемонстрировали связь с общей выживаемостью пациентов с саркомами костей. Примечательно, что в литературе также описана связь как повышенных, так и, наоборот, крайне низких сывороточных уровней ИФР-1 с показателями выживаемости при различных злокачественных опухолях у людей пожилого возраста [13]. При этом в исследовании, проведенном S.C. Borinstein et. al., не выявлено связи сывороточных уровней ИФР-1, ИФРСБ-2 и ИФРСБ-3 с общей и безрецидивной выживаемостью у детей с остеосаркомой [14]. В настоящей работе анализ уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3 у пациентов детского возраста мы не проводили, однако у больных старшего возраста эти маркеры име-

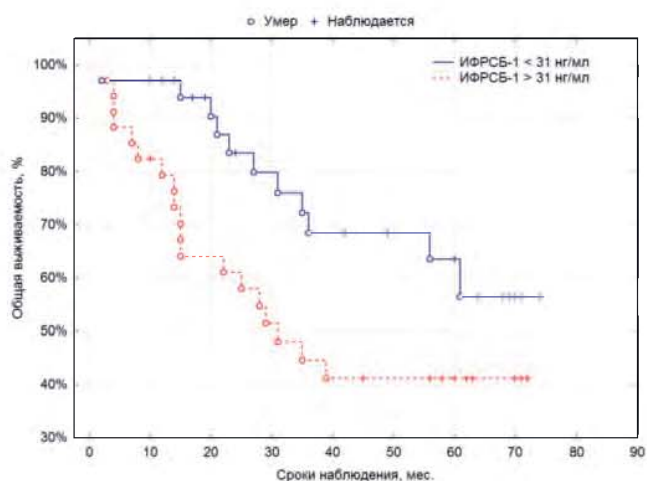


Рис. 4. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей в зависимости от уровня ИФРСБ-1 в сыворотке крови.

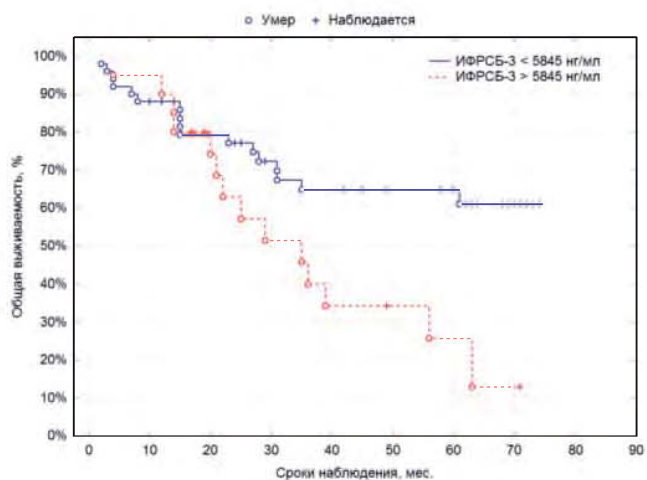


Рис. 5. Общая выживаемость больных злокачественными опухолями костей в зависимости от уровня ИФРСБ-3 в сыворотке крови.

ли связь с безрецидивной (ИФР-1) и общей (ИФР-1 и ИФРСБ-3) выживаемостью как в общей группе злокачественных опухолей костей, так и в группе с остеосаркомой.

Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность использования некоторых компонентов ИФР-системы как факторов прогноза у больных саркомами костей. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят более детально охарактеризовать прогностическое значение основных компонентов ИФР-системы при различных гистологических вариантах сарком костей с учетом основных клинико-морфологических характеристик заболевания.

Выводы

1. Уровни ИФР-1 и ИФР-2 в сыворотке крови больных злокачественными и пограничными опухолями костей достоверно выше, чем в контроле и при доброкачественных новообразованиях. Уровень ИФРСБ-1 у больных остеосаркомой повышен относительно контроля, а ИФРСБ-3 достигал наиболее высокого значения при доброкачественных опухолях костей.

2. Повышенные уровни ИФР-1 (>243 нг/мл) ассоциированы с низкой безрецидивной выживаемостью больных злокачественными и пограничными опухолями костей, а также с низкой общей выживаемостью пациентов с саркомами костей. Выявлена связь ИФР-1 с показателями безрецидивной выживаемости при хондросаркоме и общей выживаемостью при остеосаркоме, хондросаркоме, саркоме Юинга.

3. У пациентов с сывороточными уровнями ИФР-2 более 1968 нг/мл отмечен менее благоприятный прогноз безрецидивной выживаемости, чем среди больных с низким уровнем данного лиганда. Наиболее выраженный характер этой связи отмечен у пациентов с саркомой Юинга. Для ИФР-2 выявлена связь с показателями общей выживаемости при остеосаркоме.

4. Базальные значения ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 выше порогового уровня (31 и 5845 нг/мл соответственно) обнаружены у больных саркомами костей с неблагоприятным прогнозом трехлетней общей выживаемости. Наибольшую значимость как фактор прогноза общей и безрецидивной выживаемости продемонстрировали ИФРСБ-1 и ИФРСБ-3 при саркоме Юинга, а ИФРСБ-3 — при остеосаркоме.

Список литературы

1. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 10,165 Cases (6th edition) // Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. — 2010. — P. 10—98.
2. Мусаев Э.П. Первичные опухоли позвоночника: обзор литературы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, №1. — С. 19—24.
3. Weroha S.J., Haluska P. The Insulin-Like Growth Factor System in Cancer // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 2012. — Vol. 41, №2. — P. 335—350.
4. Kawai M., Rosen C.J. The insulin-like growth factor system in bone: basic and clinical implications // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 2012. — Vol. 41, №2. — P. 323—333.
5. Dupont J., Pierre A., Froment P., Moreau C. The insulin-like growth factor axis in cell cycle progression // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol. 35, №11—12. — P. 740—750.
6. Zhuang D., Ceacareanu A.C., Lin Y., Ceacareanu B., Dixit M., Chapman K.E., Waters C.M., Rao G.N., Hassid A. Nitric oxide attenuate insulin-or IGF-I-stimulated aortic smooth muscle cell motility by decrease sing H2O2 levels: Essential role of cGMP // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2004. — Vol. 286, №6. — H2103—2112.
7. Fukuda R., Hirota K., Fan F., Jung Y.D., Ellis L.M., Semenza G.L. Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells // J. Biol. Chem. — 2002. — Vol. 277, №41. — P. 38205—38211.
8. van de Luijngaarden A.C., Roefjen M.H., Leus M.A., Flucke U.E., Schreuder B.H., van der Graaf W.T., Versleijen-Jonkers Y.M. IGF signaling pathway analysis of osteosarcomas reveals the prognostic value of pAKT localization // Future Oncol. — 2013. — Vol. 9, №11. — P. 1733—1740.
9. Lin F., Shen Z., Xu X., Hu B. B., Meerani S., Tang L.N., Zheng S.E., Sun Y.J., Min D.L., Yao Y. Evaluation of the expression and role of IGF pathway biomarkers in human sarcomas // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2013. — Vol. 26, №1. — P. 169—177.
10. van de Luijngaarden A.C., Versleijen-Jonkers Y.M., Roefjen M.H., Schreuder H.W., Flucke U.E., van der Graaf W.T. Prognostic and therapeutic relevance of the IGF pathway in Ewing's sarcoma patients // Target Oncol. — 2013. — Vol. 8, №4. — P. 253—260.
11. Scotlandi K., Manara M.C., Serra M., Marino M.T., Ventura S., Garofalo C., Alberghini M., Magagnoli G., Ferrari S., Lopez-Guerreiro J.A., Llobard-Bosch A., Picci P. Expression of insulin-like growth factor system components in Ewing's sarcoma and their association with survival // Eur. J. Cancer. — 2011. — Vol. 47, №8. — P. 1258—1266.
12. Rikhof B., de Jong S., Suurmeijer A.J., Meijer C., van der Graaf W.T. The insulin-like growth factor system and sarcomas // J. Pathol. — 2009. — Vol. 217, №4. — P. 469—482.
13. Svensson J., Carlzon D., Petzold M., Karlsson M.K., Ljunggren O., Tivesten A., Mellstrom D., Ohlsson C. Both low and high serum IGF-I levels associate with cancer mortality in older men // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — Vol. 97, №12. — P. 4623—4630.
14. Borinstein S.C., Barkauskas D.A., Bernstein M., Goorin A., Gorlick R., Krailo M., Schwartz C.L., Wexler L.H., Toretsky J.A. Analysis of serum insulin growth factor-1 concentrations in localized osteosarcoma: a children's oncology group study // Pediatr. Blood Cancer. — 2014. — Vol. 61, №4. — P. 749—752.

Поступила 25.02.2014

Insulin-like growth factors and their transporting proteins in malignant bone tumors prognosis

Kushlinskii N.E., Timofeev Yu.S., Babkina I.V., Rogozin D.V., Rostchin V.Yu., Boulytcheva I.V., Soloviev Yu.N.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23a, Russian Federation

We show the study data of insulin-like growth factor system components — IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3 in 74 patients with malignant bone tumors, 14 borderline and 25 benign tumors before specific treatment. The association of elevated IGF-I basic levels with relapse-free and overall survival was detected. The connection between high IGF-II levels and unfavorable prognosis of relapse-free survival was shown in our study. High serum concentrations of IGFBP-1 and IGFBP-3 was associated with low overall survival in sarcoma patients.

Key words: IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-3, bone tumors, relapse-free survival, overall survival