



Отдаленные результаты лечения больных саркомами костей с учетом содержания металлопротеиназ в сыворотке крови

Бабкина И.В. • Бондарев А.В. • Щупак М.Ю. • Булычева И.В. • Соловьев Ю.Н. • Махсон А.Н. • Алиев М.Д. • Кушлинский Н.Е.

Бабкина Ирина Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 69.
E-mail: docbabkina@rambler.ru

Бондарев Александр Викторович – хирург-онколог, 3-е хирургическое отделение²

Щупак Михаил Юрьевич – хирург-онколог, заведующий 3-м хирургическим отделением²

Булычева Ирина Владиславовна – д-р мед. наук, врач-патологоанатом, отдел патологической анатомии опухолей человека¹

Соловьев Юрий Николаевич – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотр., отдел патологической анатомии опухолей человека¹

Махсон Анатолий Нахимович – д-р мед. наук, профессор, главный врач²

Алиев Мамед Джавадович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделом общей онкологии¹

Кушлинский Николай Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² Московская городская онкологическая больница № 62; 143423, Московская область, Красногорский район, п/о Степановское, поселок Истра, 27, Российская Федерация

Актуальность. Саркомы костей – чрезвычайно злокачественные опухоли, склонные к быстрому гематогенному метастазированию. Изучение экспрессии опухолями биологически активных веществ актуально не только для поиска новых потенциальных мишеней химиотерапии, но и в оценке прогноза заболевания.

Цель – сравнительное изучение содержания матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, -7, -9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления их возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания.

Материал и методы. Проведено сравнительное изучение содержания ММП-2, -7, -9 и ТИМП-1 в сыворотке крови 54 больных первичными опухолями костей (злокачественные опухоли отмечены у 45 пациентов: типичная остеосаркома (n=21), периостальная остеосаркома (n=4), саркома Юинга (n=11), первичная хондросаркома (n=6), недифференцированная плеоморфная саркома (n=3); пограничные – гигантоклеточная опухоль кости – у 9) и 26 условно здоровых людей иммуноферментным методом с помощью реактивов “Biosource” (США) для ТИМП-1 и “R&D” (США) для ММП-2, ММП-7, ММП-9.

Результаты. Уровни ТИМП-1 при типичной остеосаркоме и периостальной остеосаркоме были достоверно выше, чем у практически здоровых людей (p=0,038 и p=0,007 соответственно). Содержание ММП-9 при злокачественных

опухолях костей было достоверно ниже, чем у практически здоровых людей (p<0,05). Выявлена прямая корреляция между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга (r=0,37, p=0,024). Достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 и ММП-2, -7, -9 в сыворотке крови не выявлено. Однако при остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2, а при ММП-9 < 377 нг/мл – в 1,4 раза выше, чем при ММП-9 > 377 нг/мл. Минимальные показатели общей 5-летней выживаемости (33%) выявлены у пациентов с уровнями протеиназ ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 может иметь связь с патогенетическими изменениями, связанными с ростом и метастазированием сарком костей, в частности, остеосаркомы, и может служить предметом дальнейших исследований по определению уровней этих показателей и их значения в прогнозе злокачественных новообразований костей.

Ключевые слова: ТИМП-1, ММП-2, ММП-7, ММП-9, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-40-45



Саркомы костей – чрезвычайно злокачественные опухоли, склонные к быстрому гематогенному метастазированию. Общая 2-летняя выживаемость больных остеосаркомой при лечении с использованием только хирургического метода и лучевой терапии составляет 15–20% [1]. Патогенез опухолей костей до конца не изучен и заметного прогресса при использовании таргетной терапии этих заболеваний пока не отмечено. Именно поэтому изучение экспрессии биологически активных веществ клетками опухолей костей очень актуально не только для поиска новых потенциальных мишеней химиотерапии, но и в оценке прогноза заболевания.

Известно, что в механизмах инвазии и метастазирования опухолей активное участие принимают протеолитические ферменты, среди которых и матриксные металлопротеиназы (ММП) [2, 3]. В норме продукция ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) уравновешена. Во время роста новообразований равновесие может быть нарушено, в результате чего происходит повышение синтеза ММП клетками опухоли. Исследования показали, что в одной из самых распространенных опухолей костей – остеосаркоме – имеет место гиперэкспрессия металлопротеиназы 9-го типа (ММП-9), известной в качестве мишени для химиотерапии при других злокачественных новообразованиях [4]. Отмечена корреляционная связь между содержанием ММП-9 в опухоли и активностью щелочной фосфатазы в сыворотке крови [5] и между содержанием ММП-9 в опухоли и прогнозом заболевания [6, 7]. В ткани остеосаркомы также обнаружены ММП-2, -8, -13, -26 и ТИМП-1 [8, 9].

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение содержания ММП-2, -7, -9 и ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными новообразованиями костей и практически здоровых людей для выявления их возможной взаимосвязи с гистологическим строением опухоли и прогнозом заболевания.

Материал и методы

Обследовали 54 больных опухолями костей (мужчин было 29, женщин – 25) в возрасте от 14 до 59 лет и 26 практически здоровых людей (мужчин – 14, женщин – 12) соответствующего возраста. У всех больных диагноз установлен впервые и подтвержден данными гистологического исследования опухоли. Злокачественные опухоли диагностированы у 45 (84%) больных, в том числе типичная остеосаркома – у 21 (47%), саркома

Юинга – 11 (24%), первичная хондросаркома – 6 (13%), периостальная остеосаркома – 4 (9%), недифференцированная плеоморфная саркома – 3 (7%). Пограничная опухоль – гигантоклеточная опухоль кости – выявлена у 9 (16%) пациентов.

У 48 пациентов опухоль локализовалась в трубчатых костях, у 6 – в плоских. Следует отметить, что остеосаркома выявлена только в трубчатых костях.

У 28 больных удалось определить размер первичной опухоли, в связи с чем пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 12 больных с опухолями кости, максимальный размер которых был равен 8 см или меньше, во 2-ю – 16 больных с максимальным размером опухоли, превышающим 8 см.

Концентрацию ТИМП-1 определяли в образцах сыворотки крови до лечения натошак иммуноферментным методом с помощью реактивов фирмы “Biosource” (США), ММП-2, ММП-7, ММП-9 – фирмы “R&D” (США) при использовании автоматического ридера Elx 800 (“Biotek Instruments Inc.”, США).

Результаты и обсуждение

ММП-2, ММП-7, ММП-9 и ТИМП-1 обнаружили в сыворотке крови всех обследованных практически здоровых людей и больных опухолями костей (табл. 1).

Уровни ТИМП-1 у практически здоровых людей были в пределах 352–571 нг/мл (медиана – 436 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 369–701 нг/мл (медиана – 484 нг/мл), при периостальной остеосаркоме – 571–637 нг/мл (медиана – 609 нг/мл), при хондросаркоме – 294–569 нг/мл (медиана – 455 нг/мл), при саркоме Юинга – 357–662 нг/мл (медиана – 486 нг/мл), при гигантоклеточной опухоли кости – 339–702 нг/мл (медиана – 457 нг/мл), при недифференцированной плеоморфной саркоме – 367–785 нг/мл (медиана – 584 нг/мл). Достоверные различия получены только при сравнении содержания ТИМП-1 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных остеосаркомой ($p=0,038$) и периостальной остеосаркомой ($p=0,007$).

Различий в содержании ТИМП-1 в сыворотке крови с учетом пола, возраста, локализации и размера первичной опухоли не обнаружили.

Тридцать семь больных злокачественными опухолями костей, у которых определяли ТИМП-1 до начала лечения, были под нашим наблюдением от 6 до 110 месяцев. За период наблюдения 14 (38%) пациентов умерли, 23 (62%) – живы. Нами проведен анализ общей выживаемости

**Таблица 1.** Матриксные металлопротеиназы и ТИМП-1 в сыворотке крови больных первичными злокачественными опухолями костей и у практически здоровых людей

Обследованные группы	Количество пациентов, абс.	ТИМП-1, нг/мл	ММП-2, нг/мл	ММП-7, нг/мл	ММП-9, нг/мл
Практически здоровые люди	26	436 (352–571) ¹	196 (144–318)	2,35 (1,07–5,1)	501 (92–915) ⁶
Опухоли костей	54	490 (295–785)	160 (92–262)	2,95 (1,2–8,17)	377 (169–1057) ⁷
типичная остеосаркома	21	484 (369–701) ²	158 (92–243)	2,94 (1,75–5,56)	372 (210–1057)
периостальная остеосаркома	4	609 (571–637) ³	149 (130–193)	2,88 (2,16–8,18)	552 (495–593) ⁸
саркома Юинга	11	486 (357–662)	161 (116–203) ⁵	2,62 (1,2–4,49)	378 (221–558)
хондросаркома	6	455 (294–569)	168 (117–262)	3,32 (1,79–6,15)	311 (169–428) ⁹
недифференцированная плеоморфная саркома	3	584 (367–785)	149 (142–178)	2,97 (2,24–3,98)	435 (283–491)
гигантоклеточная опухоль кости	9	457 (339–702)	159 (117–241) ⁴	3,41 (2,21–5,97)	377 (259–612)

Данные представлены в виде медианы, в скобках указаны пределы колебаний

Различия статистически значимы: $p_{1vs2} < 0,05$, $p_{1vs3} < 0,05$, $p_{4vs5} < 0,05$, $p_{6vs7} < 0,05$, $p_{8vs9} < 0,05$

этих пациентов с учетом содержания ТИМП-1 в сыворотке крови (табл. 2). Пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 18 больных с уровнями ТИМП-1 ниже значения медианы по группе (490 нг/мл), во 2-ю – выше значения медианы ($n = 19$). В 1-й группе за период наблюдения умерли 6 (33%) больных, живы – 12 (67%), во 2-й умерли 8 (42%) пациентов, живы – 11 (58%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 61%, у больных 2-й группы (с содержанием ТИМП-1 > 490 нг/мл) – 53%. В связи с небольшим числом наблюдений провести анализ выживаемости с учетом гистологического строения опухоли оказалось возможным только при остеосаркоме. Под наблюдением были 19 пациентов: в 1-й группе (ТИМП-1 < 490 нг/мл) – 10, во 2-й (ТИМП-1 > 490 нг/мл) – 9. За время наблюдения в 1-й группе умерли 3 (30%) больных, 7 (70%) – живы, во 2-й группе умерли 4 (44%), 5 (56%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме была такой же, как и в общей группе, и составила 61% при ТИМП-1 < 490 нг/мл и 53% при ТИМП-1 > 490 нг/мл. Таким образом, достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 в сыворотке крови не выявлено.

Содержание ММП-2 в сыворотке крови практически здоровых людей было в пределах

144–318 нг/мл (медиана – 196 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 92–243 нг/мл (медиана – 158 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 130–193 нг/мл (медиана – 149 нг/мл), хондросаркоме – 117–262 нг/мл (медиана – 168 нг/мл), саркоме Юинга – 116–203 нг/мл (медиана – 161 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 117–241 нг/мл (медиана – 159 нг/мл), недифференцированной плеоморфной саркоме – 142–178 нг/мл (медиана – 149 нг/мл). Достоверных различий в содержании ММП-2 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных опухолями костей, а также при сравнении значений с учетом гистологического строения опухоли не выявлено.

В общей группе больных медиана содержания ММП-2 в сыворотке крови составила 160 нг/мл. Тридцать девять больных саркомами костей, у которых определяли ММП-2 до начала лечения, были под нашим наблюдением от 6 до 110 месяцев. За период наблюдения 15 (38%) пациентов умерли, 24 (62%) – живы. По медиане ММП-2 пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю включили 19 больных с уровнем ММП-2 < 160 нг/мл, во 2-ю – 20 пациентов при уровне ММП-2 > 160 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 10 (53%) больных, живы – 9 (47%), во 2-й умерли 5 (25%) пациентов, живы – 15 (75%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 48%, у больных

**Таблица 2.** Показатели общей 5-летней выживаемости больных саркомами костей с учетом уровней ТИМП-1, ММП-2, -7, -9

Показатель, нг/мл	Саркомы костей		Остеосаркома	
	количество пациентов, абс.	общая кумулятивная выживаемость, %	количество пациентов, абс.	общая кумулятивная выживаемость, %
ТИМП-1				
< 490	18	61	10	61
> 490	19	53	9	53
ММП-2				
< 160	19	48	10	44
> 160	20	71	9	71
ММП-7				
< 2,95	20	58	9	55
> 2,95	19	62	10	57
ММП-9				
< 337	17	60	8	69
> 337	22	60	11	51

2-й группы – 71%. Из 19 пациентов с остеосаркомой в 1-й группе (ММП-2 < 160 нг/мл) оказалось 10 пациентов, во 2-й (ММП-2 > 160 нг/мл) – 9. За время наблюдения в 1-й группе умерли 5 (50%) больных, 5 (50%) – живы, во 2-й группе умерли 2 (22%), 7 (78%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме в случае ММП-2 < 160 нг/мл была несколько ниже, чем в общей группе, – 44%, а при ММП-2 > 160 нг/мл такой же, как в общей группе, – 71%. Таким образом, у пациентов с саркомами костей общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,5, а при остеосаркоме в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2.

Уровни ММП-7 в сыворотке крови практически здоровых людей были в пределах 1,07–5,1 нг/мл (медиана – 2,35 нг/мл), при типичной остеосаркоме – 1,75–5,56 нг/мл (медиана – 2,94 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 2,16–8,18 нг/мл (медиана – 2,88 нг/мл), хондросаркоме – 1,79–6,15 нг/мл (медиана – 3,32 нг/мл), саркоме Юинга – 1,2–4,49 нг/мл (медиана – 2,62 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 2,21–5,97 нг/мл (медиана – 3,41 нг/мл), недифференцированной

плеоморфной саркоме – 2,24–3,98 нг/мл (медиана – 2,97 нг/мл). Достоверных различий в содержании ММП-7 в сыворотке крови у практически здоровых людей и больных опухолями костей не выявлено. При сравнении значений с учетом гистологического строения опухоли статистически значимые различия отмечены только при сравнении содержания ММП-7 в сыворотке крови пациентов с гигантоклеточной опухолью кости и саркомой Юинга ($p = 0,046$).

В общей группе больных медиана содержания ММП-7 в сыворотке крови составила 2,95 нг/мл. По медиане ММП-7 пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 20 больных с уровнями ММП-7 < 2,95 нг/мл, во 2-ю – 19 пациентов с ММП-7 > 2,95 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 (35%) больных, живы – 13 (65%), во 2-й умерли 8 (42%) пациентов, живы – 11 (58%). У пациентов 1-й группы общая 5-летняя выживаемость составила 58%, у больных 2-й группы (с содержанием ММП-7 > 2,95 нг/мл) – 62%. Из 19 пациентов с остеосаркомой в 1-й группе (ММП-7 < 2,95 нг/мл) оказалось 9 пациентов, во 2-й (ММП-7 > 2,95 нг/мл) – 10. За время

наблюдения в 1-й группе умерли 3 (33%) больных, 6 (67%) – живы, во 2-й группе умерли 4 (40%), 6 (60%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме достоверно не отличалась от показателей в общей группе и составила 55% при ММП-7 < 2,95 нг/мл и 57% при ММП-7 > 2,95 нг/мл.

Содержание ММП-9 в сыворотке крови практически здоровых людей было в пределах 92–915 нг/мл (медиана – 501 нг/мл), у больных опухолями костей – 169–1057 нг/мл (медиана – 377 нг/мл). При типичной остеосаркоме уровни протеазы были равны 210–1057 нг/мл (медиана – 372 нг/мл), периостальной остеосаркоме – 495–593 нг/мл (медиана – 552 нг/мл), хондросаркоме – 169–428 нг/мл (медиана – 311 нг/мл), саркоме Юинга – 221–558 нг/мл (медиана – 378 нг/мл), гигантоклеточной опухоли кости – 259–612 нг/мл (медиана – 377 нг/мл), недифференцированной плеоморфной саркоме – 283–491 нг/мл (медиана – 435 нг/мл). Статистический анализ показал, что у практически здоровых людей содержание ММП-9 в сыворотке крови было достоверно выше, чем у больных опухолями костей ($p < 0,05$). Кроме того, достоверные различия выявлены при сравнении содержания ММП-9 в сыворотке крови больных хондросаркомой и периостальной остеосаркомой ($p < 0,05$).

В общей группе больных медиана содержания ММП-9 в сыворотке крови составила 377 нг/мл. По медиане ММП-9 пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю включили 17 больных с уровнями ММП-9 < 377 нг/мл, во 2-ю – 22 пациента с ММП-9 > 377 нг/мл. В 1-й группе за период наблюдения умерли 7 (41%) больных, живы – 10 (59%), во 2-й умерли 8 (36%) пациентов, живы – 14 (64%). У пациентов обеих групп общая 5-летняя выживаемость составила 60%. Из 19 пациентов с остеосаркомой 1-ю группу (ММП-9 < 377 нг/мл) составили 8 больных, 2-ю (ММП-9 > 377 нг/мл) – 11. За время наблюдения в 1-й группе умерли 2 (25%) больных, 6 (75%) – живы, во 2-й группе умерли 5 (45%), 6 (55%) – живы. Общая 5-летняя выживаемость при остеосаркоме с ММП-9 < 377 нг/мл составила 69%, при ММП-9 > 377 нг/мл – 51%, однако различия статистически не достоверны.

Как видно из представленных данных, у больных остеосаркомой максимальные результаты общей 5-летней выживаемости при анализе с одним из определяемых показателей получены в случае ММП-9 < 377 нг/мл (69%) и ММП-2 > 160 нг/мл (71%), а минимальные – при ММП-2 < 160 нг/мл (44%).

Дальнейшее разделение пациентов с остеосаркомой на подгруппы с учетом значений

нескольких показателей позволило установить, что у больных при значениях ММП-2 > 160 нг/мл, независимо от уровня ММП-9, общая 5-летняя выживаемость составила 71%, а при ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл – 33%.

Корреляционный анализ выявил наличие прямой достоверной зависимости между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга ($r = 0,37$, $p = 0,024$). Анализ общей 5-летней выживаемости при остеосаркоме с учетом содержания ММП-9 и ТИМП-1 показал, что при ММП-9 < 377 нг/мл и ТИМП-1 < 490 нг/мл она была равна 71%, а при ММП-9 > 377 нг/мл и ТИМП-1 < 490 нг/мл – 53%. Определить выживаемость больных при других значениях показателей не удалось ввиду небольшого числа пациентов.

Таким образом, уровни ТИМП-1 при типичной остеосаркоме и особенно при периостальной остеосаркоме были достоверно выше, чем у практически здоровых людей, что, возможно, связано с участием ТИМП-1 в механизмах инвазии и метастазирования опухоли. Кроме того, при злокачественных опухолях костей содержание ММП-9 в сыворотке крови было достоверно ниже, чем у практически здоровых людей. Выявлена прямая корреляция между содержанием ТИМП-1 и ММП-9 в сыворотке крови при типичной остеосаркоме, периостальной остеосаркоме и саркоме Юинга. Достоверных различий в показателях общей 5-летней выживаемости при саркомах костей, в частности, при остеосаркоме, с учетом содержания ТИМП-1 и ММП-2, -7, -9 в сыворотке крови не выявлено. Однако при остеосаркоме общая 5-летняя выживаемость при содержании ММП-2 > 160 нг/мл в сыворотке крови была в 1,6 раза выше, чем при более низких значениях ММП-2, а при ММП-9 < 377 нг/мл – в 1,4 раза выше, чем при ММП-9 > 377 нг/мл. Минимальные показатели общей 5-летней выживаемости (33%) выявлены у пациентов с уровнями ММП-2 < 160 нг/мл и ММП-9 > 377 нг/мл – 33%.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что экспрессия ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 может иметь связь с патогенетическими изменениями, связанными с ростом и метастазированием сарком костей, в частности, остеосаркомы, и может служить предметом дальнейших исследований по определению уровней этих показателей и их значения в прогнозе злокачественных новообразований костей. ©



Литература (References)

1. Wu D, Chen K, Bai Y, Zhu X, Chen Z, Wang C, Zhao Y, Li M. Screening of diagnostic markers for osteosarcoma. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2415–20. doi: 10.3892/mmr.2014.2546.
2. Mohammed MA, Seleim MF, Abdalla MS, Sharada HM, Abdel Wahab AH. Urinary high molecular weight matrix metalloproteinases as non-invasive biomarker for detection of bladder cancer. *BMC Urol.* 2013;13:25. doi: 10.1186/1471-2490-13-25.
3. Weng Y, Cai M, Zhu J, Geng J, Zhu K, Jin X, Ding W. Matrix metalloproteinase activity in early-stage lung cancer. *Onkologie.* 2013;36(5):256–9. doi: 10.1159/000350304.
4. Kojima T, Wang X, Fujiwara K, Osaka S, Yoshida Y, Osaka E, Taniguchi M, Ueno T, Fukuda N, Soma M, Tokuhashi Y, Nagase H. Inhibition of human osteosarcoma cell migration and invasion by a gene silencer, pyrrole-imidazole polyamide, targeted at the human MMP9 NF- κ B binding site. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(9):1460–5.
5. Han J, Yong B, Luo C, Tan P, Peng T, Shen J. High serum alkaline phosphatase cooperating with MMP-9 predicts metastasis and poor prognosis in patients with primary osteosarcoma in Southern China. *World J Surg Oncol.* 2012;10:37. doi: 10.1186/1477-7819-10-37.
6. Li H, Zhang K, Liu LH, Ouyang Y, Bu J, Guo HB, Xiao T. A systematic review of matrix metalloproteinase 9 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5487–91. doi: 10.1007/s13277-014-1717-3.
7. Zhang Q, Li J, Liu F, Li Z. Comments on Li H et al. “A systematic review of matrix metalloproteinase 9 as a biomarker of survival in patients with osteosarcoma”. *Tumour Biol.* 2015;36(1):5–6. doi: 10.1007/s13277-014-2857-1.
8. Korpi JT, Hagström J, Lehtonen N, Parkkinen J, Sorsa T, Salo T, Laitinen M. Expression of matrix metalloproteinases-2, -8, -13, -26, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in human osteosarcoma. *Surg Oncol.* 2011;20(1):e18–22. doi: 10.1016/j.suronc.2010.08.004.
9. Yang SF, Lee WJ, Tan P, Tang CH, Hsiao M, Hsieh FK, Chien MH. Upregulation of miR-328 and inhibition of CREB-DNA-binding activity are critical for resveratrol-mediated suppression of matrix metalloproteinase-2 and subsequent metastatic ability in human osteosarcomas. *Oncotarget.* 2015;6(5):2736–53.

Long-term treatment results of bone sarcoma patients with consideration of serum metalloproteinase levels

Babkina I.V. • Bondarev A.V. • Shchupak M.Yu. • Boulytcheva I.V. • Soloviev Yu.N. • Makhson A.N. • Aliev M.D. • Kushlinskii N.E.

Background: Bone sarcomas are extremely malignant prone to rapid hematogenic metastasing. Evaluation of biological marker expression by the tumor is important not only for the search of new potential chemotherapy targets, but for the assessment of the disease prognosis.

Aim: A comparative evaluation of matrix metalloproteinases (MMP)-2, -7, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in the serum of patients with primary bone tumors and in healthy people to identify their potential association with the histological characteristics of the tumor and the disease prognosis.

Materials and methods: A comparative study of serum MMP-2, -7, -9, and TIMP-1 levels was performed in 54 patients with primary bone tumors (malignant, 45 patients, including central osteosarcoma in 21, periosteal osteosarcoma in 4, Ewing's sarcoma in 11, primary chondrosarcoma in 6, undifferentiated pleomorphic sarcoma in 3, and borderline giant cell tumors in 9) and in 26 healthy individuals with the use of the immunoenzyme technique (Biosource, USA, for TIMP-1 and R&D, USA, for MMP-2, -7, and -9).

Results: The TIMP-1 levels in the serum of patients with central and periosteal osteosarcomas were significantly higher than in the serum of healthy controls ($p=0.038$ and $p=0.007$, respectively). The MMP-9 levels in patients with bone malignancies

were significantly lower than that in the normal controls ($p<0.05$). There was a positive correlation between serum TIMP-1 and MMP-9 levels in patients with central, periosteal and Ewing's sarcomas ($r=0.37$, $p=0.024$). No significant differences in the 5-year survival rates related to serum TIMP-1, MMP-2, -7, -9 levels were found in patients with bone sarcomas. However, in those with osteosarcoma and serum MMP-2 > 160 ng/ml, the overall 5-year survival rate was 1.6-fold higher than in those with lower MMP-2 levels, and in those with MMP-9 levels < 377 ng/ml, the 5-year survival rate was 1.4-fold higher than in patients with MMP-9 > 377 ng/ml. The worst 5-year survival (33%) was found in the patients with serum MMP-2 levels of less than 160 ng/ml and MMP-9 of more than 377 ng/ml.

Conclusion: The results obtain suggest that the expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 could be associated with pathophysiological changes related to growth and metastatic process of bone sarcomas and osteosarcoma, in particular. This area could be an object for further studies on levels of these biomarkers and their prognostic value in bone malignancies.

Key words: TIMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma.

doi: 10.18786/2072-0505-2015-41-40-45

Babkina Irina Valentinovna – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Clinical Biochemistry Laboratory¹

✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 69. E-mail: docbabkina@rambler.ru

Bondarev Aleksandr Viktorovich – Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department²

Shchupak Mikhail Yur'evich – Orthopaedic Surgeon, Head of Orthopaedic Department²

Boulytcheva Irina Vladislavovna – MD, PhD, Surgical Pathologist, Pathology Department¹

Soloviev Yuriy Nikolaevich – MD, PhD, Professor, Academician RAS, Chief Research Fellow, Pathology Department¹

Makhson Anatoliy Nakhimovich – MD, PhD, Professor, Chief Surgeon²

Aliev Mamed Dzavadovich – MD, PhD, Professor, Academician RAS, Chief of Department of General Oncology¹

Kushlinskii Nikolay Evgen'evich – MD, PhD, Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Moscow Municipal Oncologic Hospital No. 62; 27 Istra poselok, p/o Stepanovskoe, Krasnogorskiy rayon, Moskovskaya oblast', 143423, Russian Federation