

Цитокины — диагностические и прогностические показатели опухолевого процесса у больных с урологической патологией

В.Н.Комаревцев, Рами Мухам мед Салим Юсеф,
Е.В.Комаревцева, А.Е.Мазник, К.В.Хворостяной, М.Л.Стратович

Луганский государственный медицинский университет,
Луганск, Украина

Интерлейкин-6 — плеiotропный цитокин иммунного ответа с проопухолевой активностью. ИЛ-6 принимает участие в опухолевой трансформации и прогрессии большинства опухолей. Целью данного исследования было определение уровня ИЛ-6 в плазме крови больных раком мочевого пузыря по сравнению с группами больных раком предстательной железы (всего 247 больных). Уровень ИЛ-6 у больных раком урологической сферы был значительно выше, чем у здоровых людей. ИЛ-6 в плазме крови рос с диссеминацией опухолевого роста и был в несколько раз выше у больных с метастазами. Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о ведущей роли ИЛ-6 в опухолевом генезе тканей мочевого пузыря и предстательной железы, что дает возможность использовать его как прогностический фактор при выборе адекватного метода помощи больным с урологическими опухолями.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-6, рак мочевого пузыря, рак простаты, доброкачественная гиперплазия простаты.

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины (ЦТ) являются внеклеточными паракринными регуляторами жизнедеятельности клетки. Механизм их воздействия на клетку реализуется через геном клеток. В результате этого действия ЦТ влияют на пролиферацию, дифференцировку, функции, апоптоз и трансформацию клеток в злокачественные [9].

Интерлейкин-6 — плеiotропный цитокин, продуцируется многими клетками: моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, кератиноцитами, гепатоцитами, нейроглиальными клетками и стромальными клетками костного мозга. Его синтез индуцируют интерлейкины-1, -2, TNF-альфа, инсулиноподобный фактор роста и ингибируют интерлейкины-4 и ИЛ-13. Важная биологическая функция ИЛ-6 — его способность стимулировать заключительные стадии созревания В-лимфоцита. Под влиянием ИЛ-6 В-лимфоциты дифференцируются в зрелые плазматические клетки и стимулируются для секреции иммуноглобулинов. ИЛ-6 вызывает активацию Т-клеток, их роста и дифференцировку, включая дифференцировку цитотоксических Т-клеток. В дополнение к стимуляции пролиферации лимфоцитов ИЛ-6 разделяет несколько действий с ИЛ-1, включая индукцию гипертермии и острофазового ответа. ИЛ-6 рассматривается наиболее важным индуктором синтеза гепатоцитом острофазовых белков типа С-реактивного белка, фибриногена, гаптоглобина и амилоидного белка. ИЛ-6 может проявлять антивирусную активность и, подобно TNF-альфа и ИЛ-1, оказывает противоопухолевые эффекты [1].

С другой стороны, имеются данные о том, что ИЛ-6 вовлекается в процессы опухолевой трансформации, прогрессии, метастазирования и раковой кахексии через аутокринные механизмы [2].

Исходя из данных посылок, целью данного исследования было изучение уровня ИЛ-6 у больных с опухолями простаты и мочевого пузыря различного гистотипа, стадии, метастазирования для оценки ИЛ-6 в качестве возможного диагностического и прогностического маркера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные всех клинических групп находились на обследовании в специализированных областных стационарах, а здоровые добровольцы — амбулаторно и частично в стационаре. В период обследования была проведена углубленная биохимически-инструментальная диагностика с внедрением предложенных нами иммуноферментных и биохимических методов. Для синхронизации научного анализа имеющих патологических процессов наше обследование начиналось со вторых суток пребывания в стационаре всегда в одно и то же время (9 ч утра) до начала терапевтических или хирургических мероприятий, в период клинико-лабораторных и инструментально-диагностических методов обследования. Обычно это были стандартные общепринятые методы обследования, но наряду с ними, в зависимости от профилизации, применялись и специфические методы исследования. Например, всем больным с урологической патологией была проведена ультразвуковая диагностика почек трансабдоминальным секторальным датчиком (3,5 и 5 Гц) фирмы «Brul&Kaer» (Дания) в сопоставлении с хромоцистоскопией и экскреторной урографией. В отдельных случаях, при затрудненном диффдиагнозе, больные обследовались на ЯМР-томографе фирмы «Bruker» (ФРГ).

В процессе работы мы обследовали 169 больных раком мочевого пузыря и 78 больных раком простаты.

Больные раком мочевого пузыря имели стадии опухолевого роста: $T_1N_0M_0$ — 25 (14,8%); $T_2N_0M_0$ — 53 (31,4%); $T_2N_xM_0$ — 3 (1,8%); $T_3N_0M_0$ — 1 (0,6%); $T_3N_3M_0$ — 1 (0,6%); $T_{3A}N_0M_0$ — 42 (24,9%); $T_{3B}N_0M_0$ — 11 (6,5%); $T_{3B}N_xM_0$ — 6 (3,6%); $T_4N_0M_0$ — 1 (0,6%); $T_4N_xM_1$ — 1 (0,6%); $T_{4A}N_0M_0$ — 3 (1,8%); $T_{4A}N_xM_0$ — 2 (1,2%); $T_{4B}N_0M_0$ — 8 (4,7%); $T_{4B}N_1M_0$ — 1 (0,6%); $T_{4B}N_2M_0$ — 1 (0,6%); $T_{4B}N_xM_0$ — 9 (5,3%); $T_{4B}N_xM_1$ — 1 (0,6%).

Больные раком простаты имели стадии опухолевого процесса: $T_2N_0M_0$ — 20 (25,3%); $T_2N_3M_1$ — 1 (1,3%); $T_3N_0M_0$ — 28 (35,4%); $T_3N_1M_1$ — 1 (1,3%); $T_3N_xM_0$ — 10 (12,7%); $T_4N_0M_0$ — 6 (7,6%); $T_4N_1M_0$ — 2 (2,5%); $T_4N_2M_0$ — 1 (1,3%); $T_4N_xM_0$ — 1 (1,3%); $T_4N_xM_1$ — 4 (5,1%); $T_{4B}N_0M_0$ — 4 (5,1%); $T_{4B}N_xM_0$ — 1 (1,3%).

При скрининг-диагностике по программе ВОЗ больных с заболеваниями предстательной железы в анализ было взято 78 больных. Из них рак простаты был диагностирован у 28 больных, аденома предстательной железы —

у 24 больных, хронический простатит — у 26 больных.

Контрольную группу (25 чел.) составили больные, оперированные по поводу других урологических заболеваний неопухолевого и генеза, у которых для исследования бралась ткань во время операции.

Забор крови как у больных, так и здоровых доноров осуществлялся всегда в 9 ч утра в пластиковые пробирки и бутылки. Для дальнейшего определения в плазме ИЛ-6 использовали гепаринизированные пробирки.

Количественное определение ИЛ-6 проводили иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Amersham» (Англия) на базе НИЦ ЛГМУ и в Научно-исследовательской лаборатории кафедры терапии Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург).

Все полученные результаты обрабатывались статистически на персональном компьютере «Schneider» (ФРГ) с помощью пакетов статистических программ «Super-Cal» и «Start Graf». Корреляционный анализ проводился программой «Start Graf» (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных раком простаты уровень ИЛ-6 в плазме крови также увеличивался со стадией заболевания, прогрессированием и метастазированием опухолевого процесса. Количественно его уровень у больных раком простаты превышал таковой у больных раком мочевого пузыря (табл. 1). Плазменный уровень ИЛ-6 у больных раком простаты коррелировал с содержанием в плазме простат-специфического антигена. Кроме ПСА, ИЛ-6 коррелирует с другими показателями, характеризующими клиническое течение онкопроцесса: уменьшением гематокрита, гемоглобина, увеличением активности лактатдегидрогеназы даже в отсутствии сопутствующей инфекции [3, 7, 8]. Все эти данные указывают на медиаторную роль ИЛ-6 в онкогенезе рака простаты и дают возможность использовать динамику его плазменного уровня как прогностический маркер стадирования и метастазирования рака простаты [7]. А установленный высокий его уровень в плазме крови у больных с гормон-рефрактерным раком простаты делает его маркером и андроген-зависимого фенотипа рака простаты [4].

Дифференцировка эпителиальных клеток простаты находится под двойным контролем: нейроэндокринным и экзокринным. Эти уровни регуляции определяют развитие различных фенотипов рака простаты — нейроэндокринно-

го и андрогензависимого. ИЛ-6 и ИЛ-1 являются промоторами нейроэндокринного пути, и, соответственно, при нейроэндокринном фенотипе наблюдается повышенная экспрессия этих цитокинов. ИЛ-2 — промотор экзокринного пути регуляции роста эпителиальных клеток, и его уровень экспрессии растет при андрогензависимом фенотипе рака простаты [8]. Плазменный уровень ИЛ-6 коррелирует с нейроэндокринными факторами рака простаты (хромогранинном А, бомбезином), а высокий уровень плазменного ИЛ-6 детерминирует высокую смертность у больных с андрогензависимым раком простаты [6]. При этом оперативное удаление опухоли не изменяет уровень экспрессии ИЛ-6 [6].

В нашем исследовании после операции у больных раком простаты содержание ИЛ-6 в плазме достоверно не изменялось (табл. 1). Имеются данные о том, что на послеоперационный уровень ИЛ-6 влияет вид проведенного оперативного вмешательства: абдоминальный или трансуретральная резекция простаты [6], а именно ирригационный водный объем, который создается при трансуретральной резекции простаты.

Уровень плазменного ИЛ-6 у больных раком простаты оказался повышенным уже на стадии $T_2N_0M_0$, рос с прогрессированием опухолевого процесса и у больных со стадией $T_3N_0M_0$ составил $64,2 \pm 8,1$ пг/мл (почти в 6 раз по сравнению с контрольной группой здоровых доноров) (табл. 1).

Такая направленность роста уровня ИЛ-6 характерна для онкологических заболеваний, как гематологических, так и для солидных опухолей [5]. При этом плазменный уровень ИЛ-6 растет с диссеминацией опухолевого процесса [2], что наблюдалось у наших больных с метастазами рака простаты.

У некоторых обследованных нами больных, которые были прооперированы и прошли полный курс химиотерапии, уровень ИЛ-6 в плазме крови снижался. Но были и больные, которые оставались резистентными к изменению плазменного уровня ИЛ-6. После лечения мы разделили больных на две группы: 1 группа — больные, у которых уровень ИЛ-6 в плазме снизился ниже 25,0 пг/мл; 2 группа — больные, у которых концентрация ИЛ-6 в плазме осталась выше 25,0 пг/мл. При этом и в 1-ю, и во 2 группы попали больные с различными стадиями заболевания. Далее у этих больных в течение 24 месяцев оценивалась выживаемость (рис. 1). Оказалось, что уже через 6 месяцев наметилась разница в продолжительности жизни больных этих групп: в 1 группе она составила 100%, а во 2 группе — 90%. С течением времени разница ста-

ТАБЛИЦА 1

Уровень плазменного содержания ИЛ-6 (пг/мл) у больных раком мочевого пузыря и простаты

Клинические группы	До операции	После операции
Контроль (n=162)	10,1±0,8	10,1±0,8
Рак мочевого пузыря $T_1N_0M_0 - T_2N_0M_0$ (n=81)	21,7±2,1	15,1±2,6
Рак мочевого пузыря $T_3N_0M_0 - T_4N_0M_1$ (n=88)	42,6±5,8	24,8±3,5
Рак простаты $T_2N_0M_0 - T_2N_3M_1$ (n=21)	45,1±6,9	44,6±7,1
Рак простаты $T_3N_0M_0 - T_4N_3M_1$ (n=58)	64,2±8,1	62,8±7,4

ла еще более значительной: через 12 месяцев в 1 группе — 90%, во 2 группе — 30%; через 18 месяцев в 1 группе — 60%, во 2 группе — 15%; а через 24 месяца в 1 группе — 30%, во 2 группе — 1%.

Аналогичную динамику в продолжительности жизни в зависимости от плазменного уровня ИЛ-6 наблюдал Vita F. с соавт. у больных раком желудка и раком толстого кишечника, хотя базальный уровень ИЛ-6 у больных с этими опухолями был значительно ниже [9].

У здоровых людей ИЛ-6 в норме не определяется, но его уровень повышается в результате острого или хронического стресса, при сепсисе, травме, воспалительных заболеваниях, хирургических вмешательствах [1].

ВЫВОДЫ

1. Плазменный уровень ИЛ-6 растет синергично со стадией, прогрессированием и метастазированием опухолевого процесса у больных

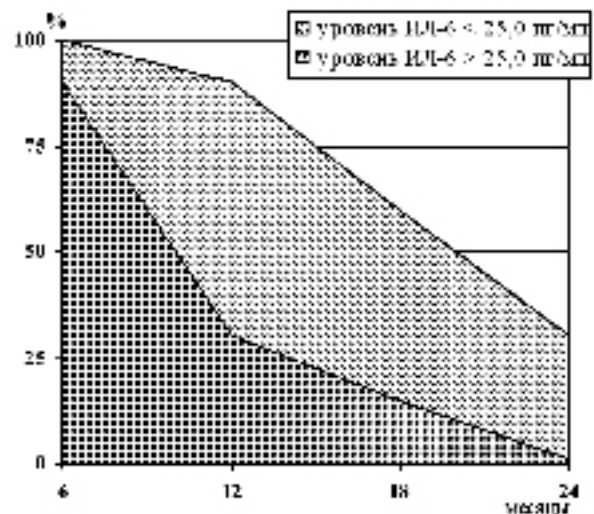


Рис. 1. Продолжительность жизни больных раком мочевого пузыря в зависимости от плазменного уровня ИЛ-6.

раком мочевого пузыря и простаты. Количественные показатели ИЛ-6 селективны для каждой онкоурологической патологии: ИЛ-6 рака простаты > ИЛ-6 рака мочевого пузыря.

2. Снижение уровня плазменного ИЛ-6 после операции у больных раком мочевого пузыря и отсутствие его плазменной динамики после операции у больных раком простаты свидетельствует о различных механизмах онкогенеза рака мочевого пузыря и простаты, в которые включены не только экзокринные факторы регуляции пролиферации и апоптоза в уротелии и простате, но и нейроэндокринные (в простате).

3. ИЛ-6 является надежным маркером диссеминации опухолевого роста, его плазменный уровень коррелирует с метастазированием опухоли: максимальная концентрация ИЛ-6 в плазме крови наблюдалась у больных с метастазами в лимфоузлы или с отдаленными метастазами, превышая уровень ИЛ-6 у больных без метастазирования в 1,5-2 раза.

4. Плазменная концентрация ИЛ-6 25,0 пг/мл является пороговым показателем резистентности проведенного противоопухолевого лечения (оперативное удаление, химио- и радиотерапия), что дает возможность прогнозирования сроков выживаемости больного раком мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф. Цитокины / Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. — К.: Наукова думка, 1998. — 317 с.
2. Dosquet C. TNF-alfa, IL-1 beta and IL-6 in patients with renal cell carcinoma / Dosquet C. // Eur. J. Cancer. — 1998. — Vol. 30A. — №2. — P. 162-167.
3. Elevated levels of circulating interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 in patients with metastatic prostatic carcinoma / [Adler H.L., McCurdy M.A., Kattan M.W. et al.] // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — №1. — P. 182-187.
4. Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer / [Drachenberg D.E., Elgamel A.A., Rowbotham R., Peterson M., Murphy G.P.] // Prostate. — 1999. — Vol. 41. — №2. — P. 127-133.
5. Hamao T. Serum levels and gene expressions of IL-1 beta, IL-6 and TNF-alfa in human renal cell carcinomas / Hamao T., Kanayama H., Kan M. // Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. — 1994. — Vol. 85. — №4. — P. 563-570.
6. Elevation of serum and urine tumor necrosis factor levels after transurethral resection of the prostate / [Irie A, Lee K.E., Kadowaki K. et al.] // Nippon. Hinyokika. Gakkai. Zasshi. — 1999. — Vol. 90. — №4. — P.502-508.
7. Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer / [Nakashima J., Tachibana M., Horiguchi Y. et al.] // Cancer Res. — 2000. — Vol. 6. — №7. — P.2702-2706.
8. Interleukin-6: a candidate mediator of human prostate cancer morbidity / [Twilley D.A., Eisenberger M.A., Carducci M.A. et al.] // Urology. — 1995. — Vol. 45. — №3. — P.542-549.
9. Vita de F. IL-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator / Vita de F., Romano C. // J. Interferon and Cytokine Res. — 2001. — Vol. 21. — P. 45-52.

В.М.Комаревцев, Рамі Мухам мед Салім Юсеф, К.В.Комаревцева, О.Є.Мазник, К.В.Хворастяний, М.Л.Стратович. Цитокини — діагностичні і прогностичні показники пухлинного процесу у хворих на урологічну патологію. Луганськ, Україна.

Ключові слова: інтерлейкін-6, рак сечового міхура, рак передміхурової залози.

Інтерлейкін-6 — плейотропний цитокін імунного відгуку, має пропухлинну активність. ІЛ-6 бере участь у пухлинній трансформації та прогресуванні багатьох пухлин. Метою дослідження було визначити рівень ІЛ-6 у плазмі крові хворих на рак сечового міхура в порівнянні з групами хворих на рак передміхурової залози (247 хворих). Рівень ІЛ-6 у хворих на урологічні пухлини був значно вище, ніж у здорових людей. Більш того, рівень ІЛ-6 у плазмі крові зростав з диссемінацією пухлинного росту і був у кілька разів вище у хворих з метастазами. Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про значну роль ІЛ-6 у пухлиногенезі тканин сечового міхура та передміхурової залози, що дає змогу використовувати його як прогностичний фактор при визначенні адекватного методу допомоги хворим з урологічними пухлинами.

V.N.Komarevtsev, Rami Mucham med Salim Yusef, K.V.Komarevtseva, A.E.Maznik, K.V.Chvorastyanoy, M.L.Stratovich. Cytokines as diagnostic and prognostic indicator in patients with urologic pathology. Lugansk, Ukraine.

Key words: interleukin-6, bladder cancer, prostate cancer.

Interleukin-6 (IL-6) is a pleiotropic cytokine that has been shown to regulate immune defense mechanisms and hematopoiesis. IL-6 may also be involved in malignant transformation and tumor progression. The aim of this study was to assess IL-6 serum levels in 247 advanced patients with urologic diseases. IL-6 serum levels were found to be significantly elevated in cancer patients with respect to controls and others urologic diseases. Moreover, patients with disseminated cancer displayed significantly higher IL-6 serum levels than patients without apparent metastases. Our results suggest that IL-6 plays an important role in the progression of bladder cancer and prostate cancer, and that measurement of IL-6 in patients with urologic cancer may be useful clinically.

Надійшла до редакції 6.09.2009 р.