

ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ ФАКТОРА МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ICAM-1 В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Принькова Т.Ю., Яковлева В.Н., Таганович А.Д.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Опухолеассоциированные белки играют важную роль в росте и дифференцировке опухоли. В статье представлены результаты исследования информативности растворимой формы фактора межклеточной адгезии — sICAM-1 — при оценке прогрессирования опухоли у пациенток, страдающих раком тела матки. Данный маркер является диагностически значимым при выявлении пациенток, страдающих распространенным раком тела матки (III–IV стадии), и пациенток с умеренно- и низкодифференцированными опухолями (G2, G3). Диагностическая эффективность sICAM-1 составила 83,2 и 72,9% соответственно. Установленные пороговые значения ($>430,8$ мкг/л, $>321,6$ мкг/л) могут использоваться для клинико-лабораторной оценки стадии и степени дифференцировки опухоли на дооперационном этапе.

Ключевые слова: рак тела матки, сыворотка крови, фактор межклеточной адгезии sICAM-1.

Summary. Tumor-associated proteins undergo quantitative changes in tumor growth. The research demonstrates the results of studying the diagnostic value of soluble form of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the assessment of tumor stage and tumor grade in serum of 107 uterine cancer patients. The correlation between the means of sICAM-1 and tumor stage of the disease ($R = 0.62$; $p < 0.01$) and between the means of sICAM-1 and tumor grade was revealed ($R = 0.47$; $p < 0.01$). The diagnostic efficiency of sICAM-1 calculated on the basis of its diagnostic sensitivity and specificity for identification of patients with advanced disease (III–IV stages) is 83.2% and for identification of patients with high and intermediate tumor grade is 72.9%. The determined cut-off – 430.8 $\mu\text{g/l}$ and 321.6 $\mu\text{g/l}$ may be used as additional criteria in clinicolaboratory assesment of tumor stage and tumor grade respectively in uterine cancer patients.

Keywords: uterine cancer, serum, intercellular adhesion factor sICAM-1.

Введение. Рак тела матки (РТМ) относится к распространенным злокачественным опухолям женской половой системы. В Республике Беларусь РТМ занимает второе место среди онкологических заболеваний женщин, уступая лишь раку молочной железы, и первое место — среди всей онкогинекологической патологии. За период с 2000 по 2014 гг. заболеваемость РТМ в Беларуси выросла на 51% и составляет на сегодняшний день 34,6 на 100000 женщин [1].

В настоящее время остается актуальным поиск наиболее значимых опухолевых маркеров для дооперационной оценки прогрессирования РТМ. Молекулы адгезии, участвующие в межклеточных взаимодействиях, вовлечены в прогрессирование опухоли и ее метастазирование. Одной из таких молекул является трансмембранный гликопротеин — ICAM-1, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов. В норме ICAM-1 экспрессируется клетками иммун-

ной системы — Т-лимфоцитами и моноцитами, а также представлен на поверхности ряда других клеток, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки [2, 4]. Изменения уровня экспрессии молекулы ICAM-1 на мембране клеток наблюдаются при активации иммунной системы, воспалительных и опухолевых процессах. Повышенная экспрессия ICAM-1 может как подавлять развитие опухоли, так и способствовать агрессивному опухолевому росту и усилению метастатического потенциала [3].

Помимо изменений экспрессии на поверхности опухолевых клеток наблюдаются изменения сывороточного уровня растворимого ICAM-1 (sICAM-1). Образование растворимой формы происходит либо за счет схода с мембраны путем протеолитического расщепления, либо путем альтернативного сплайсинга матричной РНК [5].

Цель исследования — сравнительный анализ уровня растворимой формы sICAM-1 в сыворотке крови пациенток с различной распространенностью и степенью дифференцировки РТМ, с тем чтобы оценить возможность использования sICAM-1 в качестве маркера прогрессирования опухоли.

Материалы и методы. Материалом для исследования служила сыворотка крови 107 пациенток с установленным диагнозом «рак тела матки». Заключительный диагноз выставлялся после гистологического подтверждения злокачественности процесса. Группу сравнения составили 20 женщин без онкологической патологии в анамнезе. Возраст пациенток варьировал в пределах от 24 до 90 лет (медиана — 59 лет), в группе сравнения — 38–71 год (медиана — 57 лет).

Распространение опухолевого процесса определяли в соответствии с Международной классификацией злокачественных новообразований TNM. Для оценки взаимосвязи уровня sICAM-1 со степенью распространенности опухолевого процесса были сформированы 2 группы пациенток. Первую группу составили женщины с I–II стадиями ($n = 87$), во вторую группу вошли пациентки с III–IV стадиями болезни ($n = 20$). Для оценки связи концентрации sICAM-1 со степенью злокачественности опухоли пациентки также были разделены на 2 группы. Одну группу составили женщины с низкой степенью злокачественности опухоли ($n = 40$), во вторую группу вошли лица, имеющие умеренную или высокую степень злокачественности ($n = 67$).

У всех пациенток до начала стационарного курса лечения в сыворотке крови определяли концентрацию sICAM-1 методом иммуноферментного анализа на автоматическом плащечном иммуноферментном анализаторе открытого типа Alisei «Seac» (Италия) с использованием коммерческих наборов реагентов DRG (США).

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica 8.0. О диагностической значимости sICAM-1 в качестве маркера распространенности и злокачественности опухоли судили на основании пороговых значений, чувствительности, специфичности и диагностической эффективности. Пороговые значения определялись в ходе анализа ROC-кривых. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5%.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в сыворотке крови пациенток, страдающих РТМ, концентрация фактора межклеточной адгезии sICAM-1 увеличена на 54% по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). У пациенток с локальным опухолевым процессом (I–II стадии) значительно увеличена концентрация sICAM-1 (на 74,2%) по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$). Еще большее увеличение концентрации sICAM-1 по отношению к группе сравнения (в 3,2 раза) наблюдалось в группе пациенток с распространенным РТМ ($p < 0,05$). При этом уровень sICAM-1 в 1,8 раза выше в группе пациенток с распространенным РТМ (III–IV стадии) по сравнению с группой пациенток с нераспространенным опухолевым процессом (I–II стадии) ($p < 0,05$). Выявлена заметная корреляционная связь концентрации растворимого фактора межклеточной адгезии sICAM-1 в крови онкологических пациенток со стадией РТМ ($R = 0,62$; $p < 0,01$).

Результаты исследования sICAM-1 были также проанализированы у пациенток, имеющих различную степень злокачественности РТМ. У пациенток с низкой степенью злокачественности

выявлено достоверное возрастание уровня sICAM-1 в 1,5 раза по сравнению с контролем, у пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности — в 2 раза ($p < 0,05$). При этом уровень sICAM-1 выше у пациенток в группе с умеренной и высокой степенью злокачественности по сравнению с группой пациенток с низкой степенью злокачественности РТМ в 1,3 раза. Дальнейший корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной связи концентрации sICAM-1 со степенью злокачественности рака тела матки ($R = 0,47$; $p < 0,01$).

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить sICAM в ROC-анализ. sICAM-1 в качестве маркера для определения степени распространенности опухоли имел очень хорошую прогностическую ценность согласно экспертной шкале AUC [6]. Площадь под ROC-кривой (AUC) была равна 0,871. Установленное пороговое значение концентрации sICAM-1 составило 430,8 мкг/л. Концентрация sICAM-1 выше 430,8 мкг/л является предиктором распространенного РТМ III–IV стадии с чувствительностью 85,0% и специфичностью 82,8%. Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с распространенным РТМ составляет 83,2%. sICAM-1 в качестве маркера для определения степени злокачественности опухоли имел хорошую прогностическую ценность согласно экспертной шкале AUC. Площадь под ROC-кривой составила 0,794. Установленное пороговое значение концентрации sICAM-1 было равным 321,6 мкг/л. Уровень sICAM-1 выше 321,6 мкг/л является предиктором РТМ с умеренной и высокой степени злокачественности опухоли с чувствительностью 77,9% и специфичностью 69,2%. Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности составляет 72,9%.

Заключение. Таким образом, на основании полученных результатов можно сформулировать следующие выводы:

1. Уровень фактора межклеточной адгезии-sICAM-1 в сыворотке крови увеличен у пациенток, страдающих раком тела матки.
2. Увеличение концентрации фактора межклеточной адгезии-sICAM-1 в сыворотке крови сопряжено с прогрессированием рака тела матки, его уровень выше у пациенток с более поздними стадиями болезни (III–IV).
3. Концентрация фактора межклеточной адгезии-sICAM-1 в сыворотке крови зависит от степени дифференцировки клеток опухоли и повышается по мере увеличения степени злокачественности рака тела матки.
4. sICAM-1 обладает высокой диагностической эффективностью при выявлении пациенток с прогрессированием рака тела матки. Установленные пороговые значения sICAM-1 могут использоваться при клинико-лабораторной оценке степени распространенности и злокачественности рака тела матки на дооперационном этапе.

Литература

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. — Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. — 373 с.
2. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review / X. Gu [et al.] // *Transl. Lung Cancer Res.* — 2012. — Vol. 1, № 1. — P. 36–44.
3. Serum adhesion molecule-1 (ICAM-1) as a potential prognostic marker for cholangiocarcinoma patients / M. Janan [et al.] // *Asian Pacific. J. Cancer Prev.* — 2012. — Vol.13. — P. 107–114.
4. Clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer / B. Nakata [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2006. — Vol. 6, № 3. — P. 1175–1179.
5. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and the ex-pression of ICAM-1 mRNA in uterine cervical cancer / K. Nasu [et al.] // *Gynecol. Oncol.* — 1997. — Vol. 65, № 2. — P. 304–308.
6. Zweig, M.H. Receiver-operating (ROC) plot: a fundamental evaluation tool in clinical medicine / M.H. Zweig, G. Campbell // *Clin. Chem.* — 1993. — Vol. 39, № 4. — P. 561–577.