

## ICAM-1 В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Яковлева В.Н., Принькова Т.Ю.

Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра биологической химии, г. Минск

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

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования информативности растворимой формы фактора межклеточной адгезии – sICAM-1 для оценки прогрессирования опухоли у пациенток, страдающих раком тела матки. Установлено, что 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).

**Resume.** The article presents the results of studying the diagnostic value of the soluble form of intercellular adhesion factor – sICAM-1 in the assessment of tumor progression in uterine cancer patients. This marker is diagnostically significant in identification the patients with progressive cancer (III-IV stages) and moderate and low differentiated uterine cancer (G2, G3).

**Актуальность.** Рак тела матки (РТМ) представляет собой злокачественное поражение эндометрия и занимает первое место в мире среди онкогинекологической патологии. Ежегодно в мире регистрируется свыше 180 000 новых случаев РТМ. За период с 2000 по 2014 гг. заболеваемость РТМ в Беларуси увеличилась на 51% и составляет на сегодняшний день 34,6 на 100 000 женщин [1].

В настоящее время остается актуальным поиск наиболее значимых опухолевых маркеров для дооперационной оценки прогрессирования РТМ, которые позволили бы до начала хирургического лечения составить представление о распространенности опухоли, и помогли бы своевременно выявить пациенток с высоким риском опухолевой прогрессии. 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 иммунной системы – Т-лимфоцитами и моноцитами, а также представлен на поверхности ряда других клеток. [3]. Изменения уровня экспрессии молекулы ICAM-1 на мембране клеток наблюдаются при активации иммунной системы, воспалительных и опухолевых процессах [2]. Повышенная экспрессия ICAM-1 может, как подавлять развитие опухоли, так и способствовать агрессивному опухолевому росту и усилению метастатического потенциала [4].

Помимо изменений экспрессии на поверхности опухолевых клеток, наблюдаются изменения сывороточного уровня растворимого ICAM-1 (sICAM-1). Образование растворимой формы происходит либо за счёт схода с мембраны путём

протеолитического расщепления, либо путём альтернативного сплайсинга матричной РНК [5].

**Цель:** провести сравнительный анализ уровня растворимой формы ICAM-1 (sICAM-1) в сыворотке крови пациенток с различной распространенностью и степенью злокачественности РТМ и оценить возможность его использования в качестве маркера прогрессирования опухоли.

**Задачи:**

1. Определить концентрацию ICAM-1 в сыворотке крови пациенток с РТМ и группе здоровых лиц;

2. Оценить уровень ICAM-1 в сыворотке крови пациенток в зависимости от стадии РТМ и от степени дифференцировки клеток опухоли.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служила сыворотка крови 107 пациенток, проходивших лечение на базе РНПЦ «Онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова». Группу контроля составили 20 человек без онкологической патологии в анамнезе. Возраст пациенток колебался в пределах от 24 до 90 лет (медиана – 59 лет), в контрольной группе – 50-71 лет (медиана – 58 лет). Критерием для включения пациенток в исследование был диагноз – рак тела матки по данным клинико-инструментального обследования. Окончательный диагноз устанавливался после гистологического и цитологического подтверждения злокачественности процесса. У всех пациенток гистологическим методом подтверждена эндометриоидная аденокарцинома различной степени злокачественности. Контингент больных РТМ имел следующее распределение по стадиям: I – 54 человека, II – 12 человек, III – 17 человек и IV – 3 человека.

У всех пациенток до начала хирургического лечения в сыворотке крови определяли концентрацию sICAM-1 методом иммуноферментного анализа на 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. и представлены в виде медиан и интерквартильных размахов. Оценку достоверности различий между независимыми группами проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U-тест). Для изучения связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (R). 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. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**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 контроля ( $p < 0,05$ ). (Таблица. 1).

**Таблица. 1.** Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови пациенток, страдающих раком тела матки, с разной степенью распространенности опухоли

Исследуемый показатель	Группы сравнения			
	Контроль (n=20)	Рак тела матки (n=107)	Распространенность РТМ	
			I-II стадии (n=87)	III-IV стадии (n=20)
sICAM-1, нг/мл	195,4 (169,2; 223,1)	362,8* (295,1; 501,9)	344,4* (280,4; 400,5)	620,4*# (465,3; 708,5)

Примечание: n – объем выборки; \* – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); # – различия достоверны по сравнению с группой «I-II стадии» ( $p < 0,05$ )

У пациенток с локальным опухолевым процессом (I-II стадии) значительно увеличена концентрация sICAM-1 (на 74,2%) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Еще большее увеличение концентрации sICAM-1 по отношению к контролю (в 3,2 раза) наблюдалось в группе пациенток с распространенным РТМ (III-IV стадии) ( $p < 0,05$ ). 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) ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследования sICAM-1 были также проанализированы у пациенток, имеющих различную степень злокачественности РТМ. Концентрация sICAM-1 у пациенток с низкой степенью злокачественности опухоли возросла, в среднем, в 1,5 раза, с умеренной степенью злокачественности – в 1,9 раза и с высокой – в 2,8 раза в сравнении с группой контроля. Данные исследования также свидетельствуют о том, что концентрация sICAM-1 достоверно выше у пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности опухоли (G2-3) по сравнению с пациентками с низкой злокачественностью (G1) и группой контроля ( $p < 0,05$ ) (Таблица. 2).

**Таблица. 2.** Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови пациенток, страдающих раком тела матки, с разной степенью злокачественности опухоли

Исследуемый показатель	Группы сравнения			
	Контроль (n=20)	Рак тела матки (n=107)	Злокачественность РТМ	
			G1 (n=40)	G2+G3 (n=67)
sICAM-1, нг/мл	195,4 (169,2; 223,1)	362,8* (295,1; 501,9)	300,2* (243,8; 359,1)	400,5*# (338,5; 615,4)

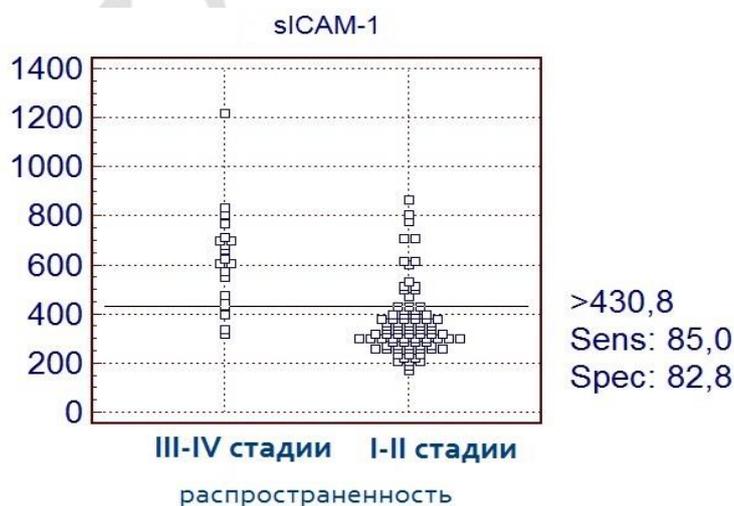
Примечание: n – объем выборки; \* – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); # – различия достоверны по сравнению с группой «G1» ( $p < 0,05$ )

Проведенный в дальнейшем корреляционный анализ подтвердил наличие связи концентрации sICAM-1 со степенью злокачественности и со стадией

патологического процесса. Коэффициент корреляции Спирмена (R) составил 0,47 (связь умеренная) и 0,62 (связь заметная) соответственно.

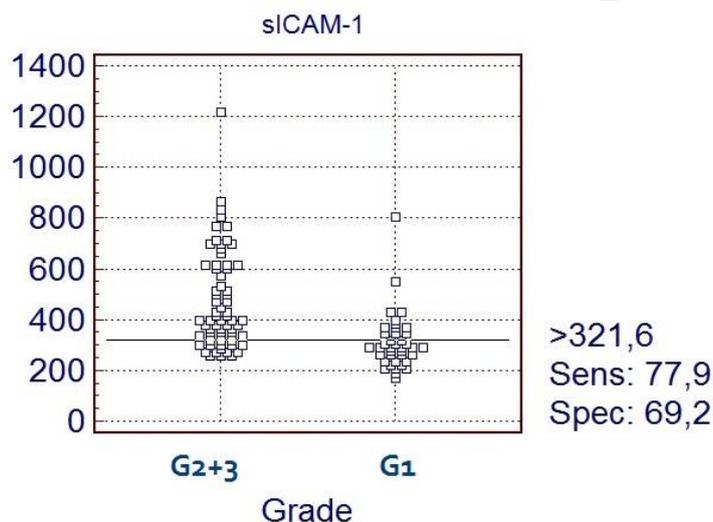
Обнаруженная взаимосвязь концентрации sICAM-1 со стадией и степенью злокачественности РТМ дала основание включить этот показатель в ROC-анализ с целью оценки его диагностических характеристик в качестве маркера прогрессирования опухоли.

Установлено, что sICAM-1 в качестве маркера для определения степени распространенности опухоли имеет очень хорошую прогностическую ценность, согласно экспертной шкале AUC [6]. Площадь под ROC-кривой составляет 0,871. Установленное пороговое значение его концентрации равно 430,8 мкг/л. Концентрация sICAM-1 выше 430,8 мкг/л является предиктором РТМ III-IV стадии с чувствительностью 85,0% и специфичностью 82,8% (рисунок 1). Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с распространенным РТМ составляет 83,2%.



*Рис. 1* – sICAM-1 в качестве предиктора распространенности опухоли

sICAM-1 в качестве маркера для определения степени злокачественности опухоли имеет хорошую прогностическую ценность, согласно экспертной шкале AUC [6]. Площадь под ROC-кривой составляет 0,794. Установленное пороговое значение его концентрации равно 321,6 мкг/л. Уровень sICAM-1 выше 321,6 мкг/л с чувствительностью 77,9% и специфичностью 69,2% является предиктором РТМ с умеренной и высокой степенью злокачественности опухоли (рисунок 2). Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности составляет 72,9%.



*Рис. 2* – sICAM-1 в качестве предиктора злокачественности опухоли

#### **Выводы:**

1. Уровень фактора межклеточной адгезии sICAM-1 в сыворотке крови увеличен у пациенток, страдающих раком тела матки;
2. Концентрация sICAM-1 в сыворотке крови зависит от распространенности рака тела матки, а также от степени дифференцировки клеток опухоли и повышается по мере прогрессирования заболевания;
3. sICAM-1 обладает высокой диагностической эффективностью для выявления 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., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2013. – 373 с.
2. Clinical significance of serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in gastric cancer / B. Nakata [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2006. – № 6. – P. 1175–1179.
3. Increased expression of surface activation markers on neutrophils following migration into the nasal lumen / J. Kinhult [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, № 8. – P. 1141–1146.
4. 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.
5. Synchronous elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlates with gastric cancer progression / N.C. Yoo [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 1998. – № 39. – P. 27–36.
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.