

В. Н. Яковлева

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ICAM-1 ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И СТАДИИ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Научный руководитель канд. биол. наук, ассист. Т. Ю. Принькова

Кафедра биологической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

***Резюме.** 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.*

***Resume.** Tumor proteins play an important role in tumor growth and differentiation. 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). Its diagnostic efficiency is 83.2% and 72.9% respectively. The cuts-off (>430.8 µg/l, >321.6 µg/l) may used in the laboratory diagnosis of tumor stage and tumor grade in uterine cancer patients.

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

Актуальность. Рак тела матки (РТМ) по уровню заболеваемости остается важнейшей проблемой онкологии и занимает первое место в мире среди злокачественных новообразований женских половых органов. Ежегодно в мире регистрируется свыше 180 000 новых случаев РТМ. За период с 2000 по 2013 гг. заболеваемость РТМ в Беларуси выросла на 51% и составляет на сегодняшний день 34,6 на 100 000 женщин [1]. Особую тревогу вызывает то, что большое число случаев рака женских гениталий выявляется в запущенной форме, когда заболевание уже представляет опасность для жизни пациенток. В связи с этим онкологи считают необходимым развивать методы ранней диагностики опухолей женских гениталий. 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 иммунной системы – Т-лимфоцитами и моноцитами, а также представлен на поверхности ряда других клеток, включая фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. 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 [2].

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.

Цель: провести 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.

Задачи:

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

2. Оценить уровень sICAM-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», и 20 человек без онкологической патологии в анамнезе. Возраст больных 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 дифференцировки.

Для оценки взаимосвязи уровня sICAM-1 со степенью распространенности опухолевого процесса были сформированы 2 группы пациенток. Первую группу составили пациентки 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 пакета 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). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. 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.

Результаты и их обсуждение. Результаты проведенных исследований показали, что в крови пациенток, страдающих РТМ, наблюдается достоверное увеличение концентрации фактора межклеточной адгезии sICAM-1 по сравнению с группой клинически здоровых лиц на 54% (таблица 1).

Таблица 1. Изменение концентрации 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 ($p < 0,05$). Исследование уровня sICAM-1 в зависимости от степени распространенности опухоли выявило существенные различия между его величиной в группе пациенток с I-II стадиями РТМ и группой пациенток с III-IV стадиями (таблица 1). Уровень sICAM выше у пациенток с распространенным РТМ в 1,8 раза ($p < 0,05$). Выявлена заметная корреляционная связь концентрации растворимого фактора межклеточной адгезии sICAM-1 в крови онкологических пациенток со стадией РТМ ($R=0,62$; $p < 0,01$).

Были также проанализированы концентрации sICAM-1 у пациенток с различной степенью злокачественности опухолевого процесса. 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 по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Данные исследования также свидетельствуют о том, что концентрация sICAM-1 достоверно выше у пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности опухоли (G2+G3) по сравнению с пациентками с низкой злокачественностью (G1) и группой контроля ($p < 0,05$) (таблица 2).

Проведенный в дальнейшем корреляционный анализ подтвердил наличие умеренной связи концентрации sICAM-1 со степенью злокачественности рака тела матки ($R=0,47$; $p < 0,01$).

Таблица 2. Изменение концентрации 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» ($p < 0,05$)

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.

Проведенный анализ показал, что sICAM-1 в качестве маркера для определения распространенности опухоли имеет очень хорошую прогностическую ценность, согласно экспертной шкале AUC [3]. 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 с чувствительностью 85,0% и специфичностью 82,8% является предиктором РТМ III-IV стадии (рисунок 1). Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с распространенным РТМ составляет 83,2%.

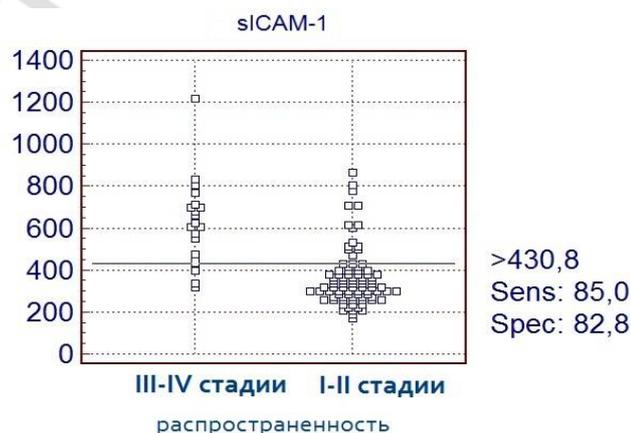


Рисунок 1 – sICAM-1 в качестве предиктора распространенности опухоли

sICAM-1 в качестве маркера для определения степени злокачественности опухоли имеет хорошую прогностическую ценность, согласно экспертной шкале AUC. Площадь под ROC-кривой составляет 0,794. Установленное пороговое значение концентрации sICAM-1 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 степени злокачественности опухоли (рисунок 2). Диагностическая эффективность его определения для выявления пациенток с умеренной и высокой степенью злокачественности составляет 72,9%.

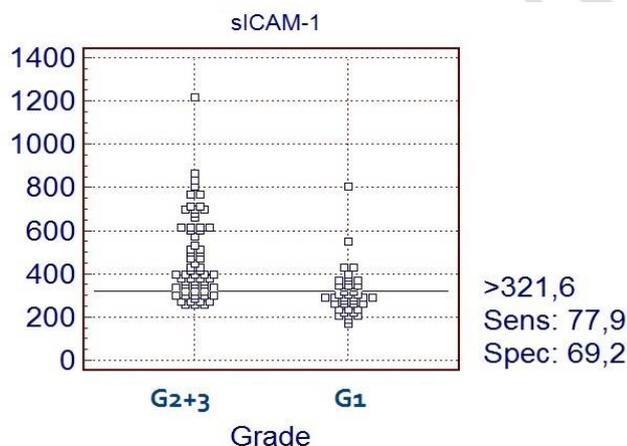


Рисунок 2 – sICAM-1 в качестве предиктора злокачественности опухоли

Выводы:

1. Уровень фактора межклеточной адгезии sICAM-1 в сыворотке крови увеличен у пациенток, страдающих раком тела матки.
2. 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.

V. N. Yakovleva

ROLE OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE - ICAM-1 IN EVALUATION OF TUMOR STAGE AND GRADE IN UTERINE CANCER PATIENTS

Tutor Assistant T. Y. Prinkova

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Океанов, А.Е. Моисеев П.И., Левин Л.Ф. 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. 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.

3. 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.