Южно-российский онкологический журнал 2020, т.1, №1, с. 6-22
https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

CC BY 4.0

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННОМ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ

А.Н. Шевченко, А.А. Бреус*, И.В. Нескубина, Е.А. Дженкова, Е.В. Филатова, Д.А. Швырёв

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. С помощью ROC-анализа оценить прогностическую значимость биологических факторов VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

Материалы и методы. В исследовании включены две группы больных. Первая — 50 больных с локальным раком почки ($T_{1-3}N_0M_0$), вторая группа — 50 больных с метастатическим раком почки ($T_{1-4}N_0M_1$). В работе использовали 10% цитозольные фракции опухолевой ткани почки. Содержание ростовых факторов — VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга определяли методом ИФА с использованием стандартных тест-систем. Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на генерализацию опухолевого процесса, применили бинарную логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты. С помощью ROC-анализа обнаружены диагностически значимые биомаркеры прогрессии и их критические значения при светлоклеточном раке почки (для условно интактной ткани эти значения VEGF-A ≤ 9107,9 пг/г ткани, VEGF-R1 ≤ 122,8 нг/г ткани, FGF ≤ 364,7 пг/г ткани, IGF-2 ≤ 148 нг/г ткани, для ткани перифокальной зоны VEGF-A ≤ 5839,6 пг/г ткани и для ткани опухоли VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани, FGF ≤ 435,1 пг/г ткани, СТГ ≤ рилизинг-158,6 нг/г ткани). Полученные данные могут способствовать оптимизации прогноза заболевания.

Заключение. Таким образом, найдены наиболее прогностически значимые маркеры прогрессии светлоклеточного рака почки — VEGF-A, FGF, СТГ-рилизинг, что может быть дополнительным критерием дифференциальной диагностики прогрессирования и мониторинга светлоклеточного рака почки.

Ключевые слова:
ROC-анализ, светлоклеточный рак почки, локальный рак, генерализованный рак, факторы роста, прогноз

Для корреспонденции:
Бреус Анна Александровна — соискатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: annabreus999@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-8725

Информация о финансировании: работа проведена при поддержке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:
Шевченко А.Н., Бреус А.А., Нескубина И.В., Дженкова Е.А., Филатова Е.В., Швырёв Д.А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(1):6-22. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1

Статья поступила 26.11.2019, принята к печати 09.12.2019, опубликована 10.03.2020

South Russian Journal of Cancer 2020, v.1, №1, p. 6-22
https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1
ORIGINAL ARTICLE

EVALUATION OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SOME BIOLOGICAL FACTORS IN LOCAL AND GENERALIZED CLEAR CELL RENAL CANCER

Aleksei N. Shevchenko, Anna A. Breus*, Irina V. Neskubina, Elena A. Dzhenkova, Elena V. Filatova, Dmitrii A. Shvyrev

National Medical Research Centre for Oncology,
63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the prognostic significance of biological factors VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, somatotropin-releasing factor (GHRH) in kidney tissues (tumour tissue, tissue of the perifocal zone and conditionally intact tissue) in local and generalized clear cell renal cancer using ROC analysis.

Materials and methods. Two groups of patients were included in the study. Group 1 comprised 50 patients with local kidney cancer ($T_{1-3}N_0M_0$), while group 2 comprised 50 patients with metastatic kidney cancer ($T_{1-4}N_0M_1$). 10% cytosolic fractions of the kidney tumour tissue were examined. The content of growth factors — somatotropin-releasing factor (GHRH), somatotropin-releasing factor (GHRH) — was determined by the ELISA assay using standard test systems. An assessment of prognostically unfavourable factors that significantly affect the generalization of the tumour process was carried out using binary logistic regression and ROC analysis.

Results. The performed ROC analysis revealed diagnostically significant progression biomarkers and their critical values for clear cell renal cancer (for conditionally intact tissue, these values were: VEGF-A ≤ 9107.9 pg/g of tissue; VEGF-R1 ≤ 122.8 ng/g of tissue; FGF ≤ 364.7 pg/g of tissue; IGF-2 ≤ 148 ng/g of tissue; for perifocal tissue, VEGF-A ≤ 5839.6 pg/g of tissue; for tumour tissue, VEGF-A > 9622.5 pg/g of tissue, FGF ≤ 435.1 pg/g of tissue, somatotropin-releasing factor (GHRH) ≤ 158.6 ng/g of tissue). The obtained data contribute to optimization of the disease prognosis.

Conclusion. It is established that the most prognostically significant markers of clear cell renal cancer progression include VEGF-A, FGF, somatotropin-releasing factor (GHRH), which can serve as an additional criterion for the differential diagnosis of progression and monitoring of clear cell renal cancer.

Keywords:
ROC analysis, clear cell renal cancer, local cancer, generalized cancer, growth factors, prognosis

For correspondence:
Anna A. Breus — Doctoral Candidate, National Medical Research Centre for Oncology. Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation.
E-mail: annabreus999@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-8725

Information about funding: this work was supported by the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Conflict of interest: the authors report no conflict of interest.

For citation:
Shevchenko A.N., Breus A.A., Neskubina I.V., Dzhenkova E.A., Filatova E.V., Shvyrev D.A. Evaluation of the prognostic significance of some biological factors in local and generalized clear cell renal cancer. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(1):6-22. https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-1

Submitted 26.11.2019, Accepted for publication 09.12.2019, Published 10.03.2020

ВВЕДЕНИЕ

В 2018 г. в России впервые рак почки был установлен 23157 человек, летальность на первом году жизни составляет 14,5%. Рак почки составляет 4,7% в структуре онкологической заболеваемости, занимая 9 место. Абсолютный прирост заболеваемости за 10 лет постоянно растет и занимает лидирующую позицию и составляет 42,63%. Около 40% впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию заболевания. В течение последних десятилетий ежегодный прирост частоты развития РП в мире составляет 2%. Увеличение числа выявления случаев заболевания определено как подлинными факторами, так и усовершенствованием методов диагностики.

Сейчас 5-летняя выживаемость в группе больных с I–II стадией заболевания составляет 80–90%, с III стадией 50–60%. При IV стадии 5 лет живут всего 5–10% пациентов [1]. Светлоклеточный рак почки из всех гистологических типов наиболее распространен и составляет 85%. В последние годы благодаря многочисленным экспериментальным и клиническим исследованиям изучена роль ангиогенных факторов в развитии ПКР, а также выявлены взаимосвязи со стадией, что дает возможность определения прогноза. Так, было установлено, что уровень экспрессии VEGF коррелировал с размером опухоли, особенно в случае папиллярного рака. Кроме того, было показано, что разные гистологические типы рака почки экспрессируют VEGF в различном объеме. Так, более высокая частота экспрессии VEGF в цитоплазме клеток обнаружена в случае папиллярного рака (67%) по сравнению со светлоклеточным (29%) [2]. В своих работах [3] в 90% случаях светлоклеточного РП наблюдали гиперэкспрессию гена VEGF. В тех случаях, когда при светлоклеточном раке почки обнаруживался низкий уровень фактора VEGF, данный факт оказывался, связан с плохим прогнозом течения заболевания. Ген VEGF создает благоприятные условия для проникновения белков плазмы крови во внеклеточное пространство ткани, что усиливает проницаемость сосудов. Это приводит к миграции клеток эндотелия и протеолизу внеклеточного матрикса, что, возможно, способствует образованию очагов метастазирования [4, 5]. Факт метастазирования подтверждается рядом авторов, указывающих на существующую связь VEGF с плотностью микрососудов и метастазированием и отмечающих экспрессию VEGF при всех разновидностях опухолей почек [6, 7].

По данным обзора [8], существуют системы регуляции роста опухолевой ткани. Эти системы обнаружены во всех опухолях почки независимо от гистологического типа. В настоящее время наиболее изученным фактором является эпидермальный фактор роста -EGF. Повышение этого фактора указывает на то, что эти системы приобретают защиту от управления и контроля опухолевым ростом. Уровень повышения маркера прямо пропорционален стадии опухоли, является показателем агрессивного роста опухоли и, соответственно, неблагоприятным прогностическим фактором. Ряд авторов в своих работах отмечают повышение содержания EGF-R именно в почечноклеточных опухолях и указывают на их взаимосвязь с размером опухоли [9].

Особое место среди факторов роста занимает система инсулиноподобных факторов. Она включает инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 типа (ИФР-1 (IGF-1) и ИФР-2 (IGF-2)) — митогенные пептиды, высокогомологичные друг другу и инсулину, синтезирующиеся в печени и некоторых других тканях под влиянием гормона роста гипофиза (соматотропный гормон СТГ) и воздействующие на периферические ткани, распространяясь по организму с кровью (центральный или эндокринный механизм действия), их трансмембранные клеточные рецепторы и связывающие белки крови (ИФРСБ). ИФР-1 и ИФР-2 синтезируются также клетками различных опухолей и являются ауто/паракринными медиаторами, опосредующими рост, метастазирование и антиапоптотические ответы злокачественных клеток [10]. В экспериментах *in vivo* сниженная экспрессия как ИФР-I, так и ИФР-II ассоциировалась с активацией апоптоза [11].

Так, было показано, что белки семейства ИФР, являясь мощными митогенами, стимулируют не только пролиферативную, но и инвазивную и ангиогенную активность клеток, а ИФРСБ, напротив, оказывают подавляющее действие на эти процессы [12]. Таким образом, все компоненты ИФР-зависимого сигнального пути, так или иначе, вовлечены в процессы клеточной адгезии и миграции, что свидетельствует об их участии в инвазивном росте и метастазировании.

Эпидермальный фактор роста (EGF) — белок, стимулирующий клеточный рост и клеточную диф-

ференцировку эпителиального покрова с помощью рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). EGF действует путем связывания с рецептором эпидермального фактора роста на поверхности клеток, после чего стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ, а они, в свою очередь, передают сигнал внутрь клетки, что приводит к различным биохимическим изменениям и далее к делению клетки. В результате деление клетки в присутствии EGF происходит быстрее, чем деление клетки без EGF [13]. Данный фактор роста также играет важную роль в канцерогенезе. В определенных условиях он может вызывать малигнизацию клеток, индуцировать протоонкогены c-fos и c-myc. Рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R) — продукт гена c-erbB1 — осуществляет внутриклеточную передачу митогенных сигналов ряда наиболее активных ауто/паракринных регуляторов пролиферации клеток рака [14, 15]. Нарушение сигнальной системы EGF — EGF-R приводит к тому, что рецептор действует как онкобелок, и, соответственно, «неисправность» клеточной сигнальной сети приводит к развитию рака и другим пролиферативным заболеваниям. Показано, что нарушение функциональной активности EGF и EGF-R обусловливает более 70% всех злокачественных опухолей [16]. А частота экспрессии EGF-R при раке почки составляет 50–90% [17]. Повышенная экспрессия EGF усиливает инвазию и метастазирование опухоли, запуская целый каскад внутриклеточных процессов, инициирующих клеточную пролиферацию и ряд других биологических эффектов, ответственных за опухолевую прогрессию: адгезию и инвазию трансформированных клеток, включение антиапоптических механизмов.

Факторы роста фибробластов — многофункциональные белки, играющие важнейшую роль как в эмбриогенезе, так и в жизнедеятельности взрослого организма. Они участвуют в процессах дифференцировки и пролиферации клеток различных типов, а также в регуляции клеточной миграции и выживания, регенерации тканей, в процессах ангиогенеза и нейрогенеза. Множество данных также свидетельствует о том, что нарушенный сигнальный путь FGF может приводить к канцерогенезу [18–20]. Факторы роста фибробластов воздействуют на клетки через группу рецепторов (FGFRs).

В работе авторов [21] показано влияние СТГ-рилизинг гормона на онкогенез при раке толстой кишки. Данные результаты подтверждают важное влияние соматотропного-гормона рилизинга на канцерогенез, вызванный воспалением. Одним из ограничений этого исследования является то, что общее отсутствие СТГ-рилизинга в организме приводит к серьезному дефициту гормона роста. В заключение авторы утверждают, что тотальное отсутствие СТГ-рилизинга увеличивает чувствительность к канцерогенезу толстой кишки у мышей-самцов. Результаты указывают на важную роль соматотропной оси в борьбе с раком, связанным с воспалением. Является ли это результатом отсутствия гормона роста или СТГ-рилизинга, еще предстоит установить.

На данный момент остается много неясных и противоречивых моментов насчет диагностической значимости биологических факторов при прогрессировании светлоклеточного рака почки.

Цель исследования: с помощью ROC-анализа оценить прогностическую значимость маркеров VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были ткани опухоли почки, ее перифокальной зоны, условно интактные ткани, полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак ($T_{1-3}N_0M_0$) (n = 50), среди них 15 (30%) пациентов составили лица женского пола, 35 (70%) пациентов мужского пола, и генерализованный ($T_{1-4}N_0M1$) (n = 50), 31 (62%) пациент — лица мужского пола, 19 (38%) пациентов женского пола). Все больные не получали неоадьювантного лечения. У больных в группе с генерализованным раком метастазы локализовались в легких — 34 больных, в костях — 15 больных, в печени — 3 больных, в надпочечнике — 4 больных, в поджелудочной железе — 1 больной.

Соматический статус по индексу Карновского 80–100% наблюдался у 35 больных, 70–80% — у 10 больных, 50–60% — у 5 больных. При оценке прогноза больных диссеминированым ПКР по модели IDMC (Heng) нами было установлено: 7 (14%)

пациентов относились к группе благоприятного прогноза, 39 (78%) больных составили группу промежуточного прогноза и 4 (8%) больных имели плохой прогноз.

Критерием отбора больных являлся морфологически подтвержденный светлоклеточный рак почки. Средний возраст больных составил 57,8 ± 7,9 лет. В настоящее время существует необходимость в применении методических подходов, позволяющих количественно оценивать прогностическую значимость используемых тестов для диагностики и прогноза заболевания.

В 10% цитозольных фракций ткани почки, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень следующих биохимических показателей: VEGF-A, VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-D (R&D System. США), EGF, EGFR (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай), IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3 (Mediagnost Германия), СТГ-рилизинг (Peninsula Laboratories International США). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Данные таблиц представлены в виде M ± m, где M — среднее арифметическое значение, а m — стандартная ошибка среднего. Разницу отличий оценивали по критерию Стьюдента и считали достоверной при $p < 0,05$.

Для оценки прогностически неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на генерализацию опухолевого процесса, применялись бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ, выполненные с помощью программы MedCalc Statistics 15.8. В связи с этим для математической оценки прогностической значимости исследуемых факторов роста при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки было проведено построение и сравнение ROC-кривых для каждого из биомаркеров (VEGF-A, sVEGF-R1, VEGF-D, FGF, EGF, EGFR, IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2, СТГ-рилизинга). В качестве зависимой переменной был определен бинарный признак 1 — генерализованный рак почки и 0 — локальный рак почки. Отбор независимых переменных для включения в модели осуществлялся при помощи оценки значимости различий между группами пациентов с генерализованным и локальным раком почки. Для построения прогностических моделей были выбраны признаки с $P < 0,05$. При интерпретации показателя площади под кривой (AUC — Area Under Curve) использовали общепризнанную экспертную шкалу (табл. 1) [22].

Использование метода ROC-анализа позволяет выбрать критерий, обладающий наибольшей предсказательной способностью. С помощью метода трапеций вычислялся численный ППК — показатель площади под ROC-кривой. Теоретически AUC варьирует в диапазоне от 0,5 до 1,0, причем чем выше этот показатель, тем качественнее модель (табл. 1).

Для определения качества бинарного классификатора рассчитывают два показателя: диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность модели. Само по себе исследование таких характеристик модели, как чувствительность и специфичность, дают возможность определить два очень важных показателя модели: 1 — оптимальный порог отсечения, то есть это точка, в которой чувствительность и специфичность модели максимальна; 2 — точку баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают. Эта величина характеризует способ-

Таблица 1. Соотношение интервалов ППК (AUC) и диагностической значимости
Table 1. The ratio of the AUC and diagnostic significance intervals

Интервал ППК (AUC) / AUC interval	Диагностическая значимость маркера / Diagnostic marker significance
0,9–1,0	Отличная / Excellent
0,8–0,9	Очень хорошая / Very good
0,7–0,8	Хорошая / Good
0,6–0,7	Средняя / Medium
0,5–0,6	Неудовлетворительная / Unsatisfactory

ность теста как можно точнее отфильтровывать пациентов с сомнительным наличием болезни. Чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике — максимальном предотвращении пропуска больных, а специфичный диагностический тест диагностирует только доподлинно больных. Критерий нулевого значения Z логистической регрессии — это критерий, при котором порог выставляется в точку, где значение Z логистической регрессии равно нулю. Чем выше значение Z, тем ниже вероятность ложного результата — ошибки. Понятие «95% доверительный интервал» соответствует значениям площади ROC-кривой, находящейся в определенном диапазоне значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По мнениям различных авторов [23, 24], активатор неоангиогенеза VEGF-A в опухолевом очаге характеризуется гиперэкспрессией в сравнении с неизмененными тканями. По результатам нашего исследования, при сравнении VEGF-A в ткани локального рака и генерализованного диагностической точкой разделения, или точкой «cut-off», между локальной формой рака почки и генерализованной для VEGF-A был уровень 9622,5 пг/г ткани, а для sVEGF-R1–46,7 нг/г ткани (табл. 2). Если VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью (ДЧ) — 90,9% и специфичностью (ДС) — 78,6% можно диагностировать

Таблица 2. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A и sVEGF-R1, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани
Table 2. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A and sVEGF-R1, the area under the ROC curves in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани / VEGF-A > 9622.5 pg/g of tissue	90,91	78,57	0,883 ± 0,0773	0,692–0,976	4,9	p < 0,0001
sVEGF-R1 ≤ 46,7 нг/г ткани / sVEGF-R1 ≤ 46.7 ng/g of tissue	75,00	64,29	0,726 ± 0,102	0,517–0,991	2,218	p < 0,0265

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

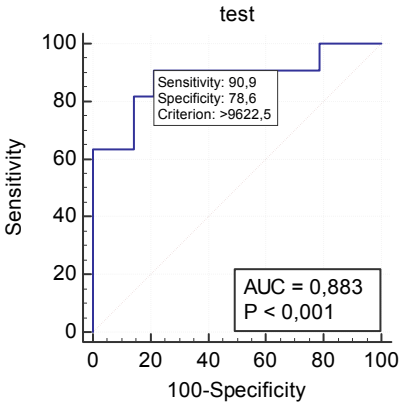

Рис. 1. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 1. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in the tissues of local and generalized kidney cancer

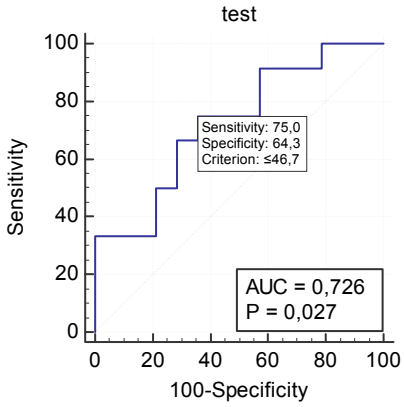

Рис. 2. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-R1 в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 2. The ratio of sensitivity, specificity specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-R1 in tissues of local and generalized kidney cancer

Таблица 3. Оценка диагностической информативности определения FGF, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани
Table 3. Assessment of the prognostic significance of FG, the area under the ROC curve (AUC) in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
FGF ≤ 435,1 пг/г ткани / FGF ≤ 435.1 pg/g of tissue	90,91	78,57	0,877 ± 0,0695	0,684–0,973	5,419	$p < 0,0001$

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

Таблица 4. Оценка диагностической информативности определения СТГ-рилизинга, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани
Table 4. Assessment of the prognostic significance of somatotropin-releasing factor (GHRH), the area under the ROC curves in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumor tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation criteria	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
СТГ-рилизинг нг/г ткани / Somatotropin-releasing factor (GHRH) ng/g of tissue	81,82	100,0	0,950 ± 0,042	0,765–0,998	10,730	$p < 0,0001$

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

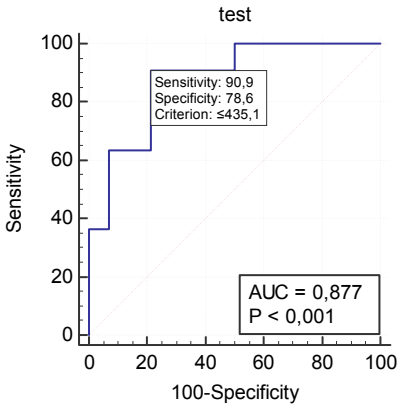

Рис. 3. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении FGF в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 3. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining FGF in tissues of local and generalized kidney cancer

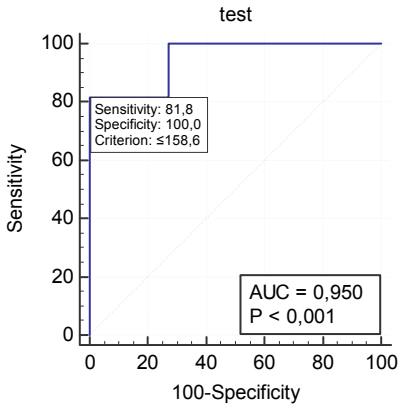

Рис. 4. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении СТГ-рилизинга в тканях локального и генерализованного рака почки

Fig. 4. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve in determining somatotropin-releasing factor (GHRH) in the tissues of local and generalized kidney cancer

генерализованный процесс (p < 0,0001) (рис. 1). Если sVEGF-R1 ≤ 46,7 нг/г ткани, то можно диагностировать генерализованноый рак с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 64,29% (p < 0,0265) (рис. 2). Следовательно, если VEGF-A > 9622,5 пг/г ткани, то диагноз «генерализованный рак почки» можно поставить с бóльшей диагностической чувствительностью и специфичностью, чем по показателю sVEGF-R1 ≤ 46,7 нг/г ткани.

AUC для диагностики генерализованного рака посредством анализа VEGF-A составила 0,883 ± 0,0773 (p < 0,0001) (табл. 2, рис. 1), а z-критерий был равен 4,9, что свидетельствует о высокой диагностической ценности такого подхода.

AUC для диагностики генерализованного рака посредством анализа sVEGF-R1 составила 0,726 ± 0,102 (p < 0,0265) (табл. 2, рис. 2), а z-критерий был равен 2,218, что свидетельствует о хорошей диагностической значимости, однако это не позволяет точно диагностировать генерализацию опухолевого процесса в почках.

При оценке диагностических параметров фактора роста FGF определили, что оптимальное пороговое значение, т. е. точка cut-off для FGF, — уровень 435,1 пг/г ткани (табл. 3).

Если FGF ≤ 435,1 пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью 90,91% и специфичностью 78,57% диагностируется генерализованный процесс (p < 0,0001) (табл. 3, рис. 3).

Таблица 5. Оценка диагностической информативности определения EGF и EGFR, показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани
Table 5. Evaluation of the prognostic significance of EGF and EGFR, indicators of the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
EGF ≤ 153,9 пг/г ткани / EGF ≤ 153.9 pg/g of tissue	60,0	91,7	0,792 ± 0,098	0,567–0,933	2,954	p < 0,0031
EGF-R ≤ 112,7 нг/г ткани / EGF-R ≤ 112,7 ng/g of tissue	66,67	57,14	0,583 ± 0,117	0,375–0,772	0,713	p < 0,4760

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

Таблица 6. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в опухолевой ткани
Table 6. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in tumour tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 ≤ 105 нг/г ткани / IGF-1 ≤ 105 ng/g of tissue	58,33	85,71	0,768 ± 0,0946	0,562–0,909	2,833	p < 0,0046
IGF-2 ≤ 10,3 нг/г ткани / IGF-2 ≤ 10.3 ng/g of tissue	58,33	78,57	0,664 ± 0,114	0,453–0,835	1,435	p < 0,1514
IGFBP-1 > 1,6 нг/г ткани / IGFBP-1 > 1.6 ng/g of tissue	50,0	76,92	0,604 ± 0,124	0,381–0,799	0,839	p < 0,4012
IGFBP-2 > 20 нг/г ткани / IGFBP-2 > 20 ng/g of tissue	77,78	69,23	0,739 ± 0,112	0,510–0,901	2,139	p < 0,0325
VEGF-D > 609,4 пг/г ткани / VEGF-D > 609.4 pg/g of tissue	0,0	71,43	0,529 ± 0,124	0,316–0,733	0,231	p < 0,8174

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

AUC для диагностики посредством анализа FGF составила 0,877 ± 0,0695 (p < 0,0001), z-критерий был равен 5,419, все это свидетельствует о высоком качестве модели (рис. 3). Следовательно, определение FGF в опухолевой ткани почки является диагностически ценным признаком для выявления генерализованного процесса.

Еще один диагностически значимый маркер — СТГ-рилизинг, определение которого позволяет диагностировать генерализацию, если СТГ-рилизинг ≤ 158,6 нг/г ткани. Точкой разделения является величина 158,6 нг/г ткани, такое пороговое значение оптимально. Данному факту соответствуют высокие значения диагностической чувствительности и специфичности (табл. 4).

Диагностическая чувствительность определения СТГ-рилигинга составляет 81,82%, а диагностическая специфичность — 100% (p < 0,0001) (рис. 4). Параметры, характеризующие высокую степень значимости (z statistic = 10,730 и 95% доверительный интервал 0,765–0,998), также отличались высокими значениями.

Площадь под кривой (AUC) для диагностики генерализованного рака посредством анализа СТГ-рилизинга составила 0,950 ± 0,0420 (p < 0,0001) (табл. 4, рис. 4), что свидетельствует о высокой

Таблица 7. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A, VEGF-R1, IGF-2 и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в перифокальной ткани
Table 7. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A, VEGF-R1, IGF-2 and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in perifocal tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A ≤ 5839,6 пг/г ткани / VEGF-A ≤ 5839.6 pg/g of tissue	84,62	78,57	0,808 ± 0,0903	0,611–0,933	3,409	p < 0,0007
sVEGF-R1 ≤ 125,5 нг/г ткани / sVEGF-R1 ≤ 125.5 ng/g of tissue	92,31	64,29	0,780 ± 0,0939	0,580–0,915	2,983	p < 0,0029
IGF-2 ≤ 139 нг/г ткани / IGF-2 ≤ 139 ng/g of tissue	84,62	71,43	0,761 ± 0,0993	0,559–0,903	2,629	p < 0,0086

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

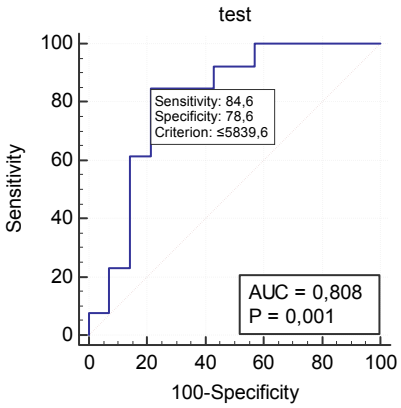

Рис. 5. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 5. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

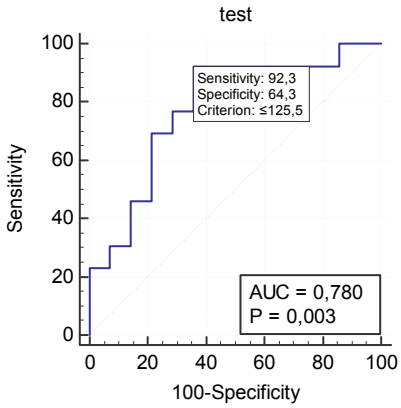

Рис. 6. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении sVEGF-R1 в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 6. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining sVEGF-R1 in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

диагностической значимости и позволяет диагностировать генерализацию опухолевого процесса при светлоклеточном раке почки.

Применение метода ROC-анализа позволило выявить среди всех биохимических показателей истинно информативные, однако был ряд показателей, диагностическая информативность которых не дала возможности их использования в качестве диагностического критерия генерализации.

Так, при проведении анализа данных в системе EGF — EGFR ROC-анализ показал, что значения диагностической чувствительности и специфичности были статистически значимы, однако их уровень не являлся максимальным и не может свидетельствовать о высокой диагностической ценности такого подхода.

К числу мало информативных биологических маркеров, определяемых в опухолевом очаге, относятся в IGF-1, IGF-2, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D. Анализ ROC-кривых показал отсутствие их диагностической ценности при определении генерализации процесса (табл. 6).

В результате полученных данных ROC-анализа были выявлены диагностические параметры генерализации светлоклеточного рака почки в опухолевой ткани, к которым относятся VEGF-A, FGF и СТГ-рилизинг.

Интересные результаты были получены авторами [25] по экспрессии факторов роста в перифокальной и условной интактной ткани при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

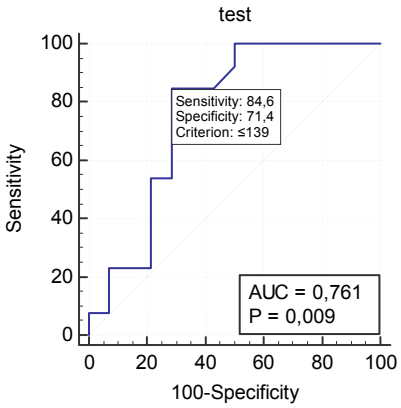

Рис. 7. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении IGF-2 в тканях перифокальной зоны при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 7. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining IGF-2 in the tissues of the perifocal zone with local and generalized kidney cancer

Для оценки диагностической значимости исследуемых факторов роста в тканях перифокальных зон локального и генерализованного рака почки с выявлением признаков генерализации было показано, что для VEGF-A критической точкой является значение 5839,6 пг/г ткани, а для sVEGF-R1 был уровень 125,5 нг/г ткани. Если VEGF-A ≤ 5839,6 пг/г ткани, то с диагностической чувствительностью 84,62% и специфичностью 78,57% можно диагностировать генерализацию процесса (p < 0,0007) (табл. 7, рис. 5). При условии sVEGF-R1 ≤ 125,5 нг/г ткани свойства генерализованной перифокальной зоны можно поставить с диагностической чувствительностью 92,31%, специфичностью 64,29% (p < 0,0029) (табл. 7, рис. 6). При значении IGF-2 ≤ 139 нг/г можно диагностировать генерализацию процесса (p < 0,0086) с диагностической чувствительностью 84,62 %, специфичностью 71,43 % (табл. 7, рис. 7).

AUC для диагностики генерализованного процесса по средствам ROC-анализа VEGF-A составил 0,808 ± 0,0903 (p < 0,0007), для VEGF-R1 – 0,780 ± 0,0939 (p < 0,0029) и IGF-2 – 0,761 ± 0,0993 (p < 0,0086), что свидетельствует в случае VEGF-A об очень хорошей диагностической значимости. Для sVEGF-R1 и IGF-2 диагностическая значимость была хорошей, но она не позволяет точно диагностировать признаки генерализации, т. к. при диагностической чувствительности sVEGF-R1 – 92,31% показатель диагностической специфичности составил 64,29%, а для IGF-2 диагностическая чувствительность составила 84,6% и специфичность — 71,4%.

По результатам математического анализа выявлено, что определение IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF и СТГ-рилизинга не позволяет использовать данные биомаркеры в качестве высокоточных показателей генерализации в перифокальной ткани почки (табл. 8), поскольку отсутствовала их диагностическая ценность.

В результате проведенного ROC-анализа биомаркеров, определяемых в перифокальных зонах локального и генерализованного рака почки, выявили, что о генерализации процесса в перифокальной зоне можно судить по VEGF-A с пороговым значением 5839,6 (пг/г ткани), при достижении данной величины можно говорить о том, что перифокальная зона перестраивается в сторону генерализации.

Таблица 8. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGFR, FGF, СТГ-рилизинга и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в перифокальной ткани
Table 8. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGFR, FGF, Somatotropin-releasing factor (GHRH) and the area under the ROC curve in the diagnostics of generalized kidney cancer in perifocal tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 > 1891 нг/г ткани / IGF-1 > 1891 ng/g of tissue	30,77	100,0	0,544 ± 0,122	0,343–0,735	0,359	*p* < 0,7193
IGFBP-1 > 18,1 нг/г ткани / IGFBP-1 > 18.1 ng/g of tissue	45,45	71,43	0,526 ± 0,123	0,318–0,727	0,211	*p* < 0,8327
IGFBP-2 ≤ 41,4 нг/г ткани / IGFBP-2 ≤ 41.4 ng/g of tissue	45,45	78,57	0,562 ± 0,124	0,351–0,757	0,497	*p* < 0,6194
VEGF-D > 328,1 пг/г ткани / VEGF-D > 328.1 pg/g of tissue	81,8	50,0	0,584 ± 0,124	0,372–0,776	0,682	*p* < 0,4953
FGF ≤ 364,7 пг/г ткани / FGF ≤ 364.7 pg/g of tissue	27,27	100	0,545 ± 0,130	0,336–0,744	0,349	*p* < 0,7269
СТГ-рилизинг > 53,3 нг/г ткани / Somatotropin-releasing factor (GHRH) > 53.3 ng/g of tissue	40,0	92,3	0,524 ± 0,138	0,321–0,749	0,306	*p* < 0,7595
EGF > 2700 пг/г ткани / EGF > 2700 pg/g of tissue	84,62	71,43	0,632 ± 0,124	0,426–0,808	1,063	*p* < 0,2877
EGF-R ≤ 91,5 нг/г ткани / EGF-R ≤ 91.5 ng/g of tissue	83,33	53,85	0,596 ± 0,122	0,383–0,786	0,790	*p* < 0,4297

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

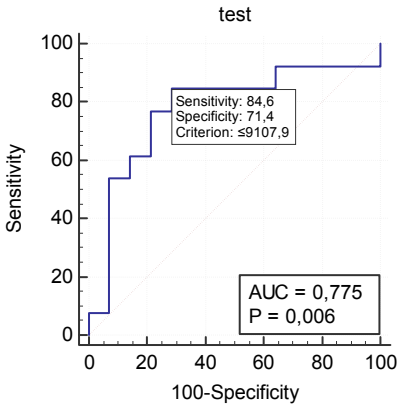

Рис. 8. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении VEGF-A в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 8. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining VEGF-A in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

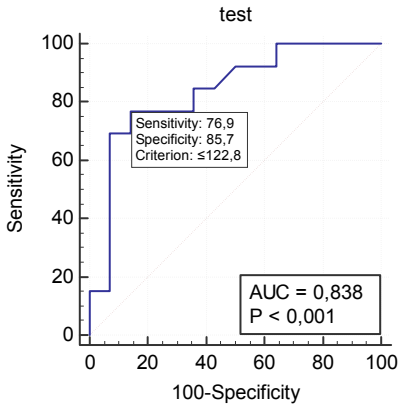

Рис. 9. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении sVEGF-R1 в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 9. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining sVEGF-R1 in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

По результатам работы авторов [26] были получены различия инсулиноподобных факторов относительно стадии опухолевого процесса, поэтому необходимо более детально изучить значимость этих факторов относительно тканевого профиля почки. Проведение ROC-анализа исследуемых биомаркеров в условно интактной ткани почки при локальном и генерализованном раке выявило, что диагностической точкой разделения для VEGF-A был уровень 9107,9 пг/г ткани, для FGF — 364,7 пг/г ткани, IGF-2–148 нг/г ткани и для sVEGF-R1–122,8 нг/г ткани (табл. 9).

Если VEGF-A ≤ 9107,9 пг/г ткани, с диагностической чувствительностью 84,6% и специфичностью 71,43% (p < 0,0064) (рис. 8), если FGF ≤ 364,7 пг/г ткани, с диагностической чувствительностью 72,73% и специфичностью 85,71% (p < 0,0014) (рис. 10), то диагностируется генерализация процесса. Если sVEGF-R1 ≤ 122,8 нг/г ткани с диагностической чувствительностью 76,92%, специфичностью 85,71% (p < 0,0001) (рис. 9), IGF-2 ≤ 148 нг/г ткани с диагностической чувствительностью 76,92%, специфичностью 92,3% (p < 0,0011) (рис. 11), то можно утверждать, что условно интактная ткань

Таблица 9. Оценка диагностической информативности определения VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2, и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в условно интактной ткани
Table 9. Assessment of the prognostic significance of VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2, and the area under the ROC analysis curves in the diagnosis of generalized kidney cancer in conditionally intact tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
VEGF-A ≤ 9107,9 пг/г ткани / VEGF-A ≤ 9107.9 pg/g of tissue	84,6	71,43	0,775 ± 0,101	0,574–0,912	2,729	p < 0,0064
sVEGF-R1 ≤ 122,8 нг/г ткани / sVEGF-R1 ≤ 122.8 ng/g of tissue	76,92	85,71	0,838 ± 0,081	0,646–0,950	4,160	p < 0,0001
FGF ≤ 364,7 пг/г ткани / FGF ≤ 364,7 pg/g of tissue	72,73	85,71	0,799 ± 0,093	0,591–0,931	3,200	p < 0,0014
IGF-2 ≤ 148 нг/г ткани / IGF-2 ≤ 148 ng/g of tissue	76,9	92,3	0,820 ± 0,098	0,620–0,941	3,259	p < 0,0011

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

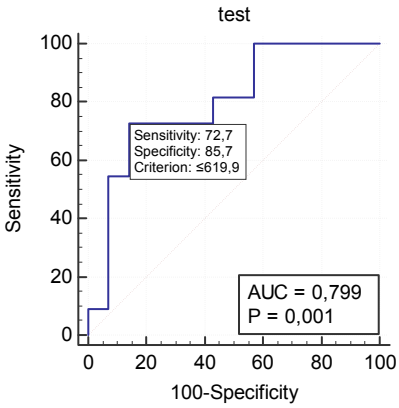

Рис. 10. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении FGF в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 10. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining FGF in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

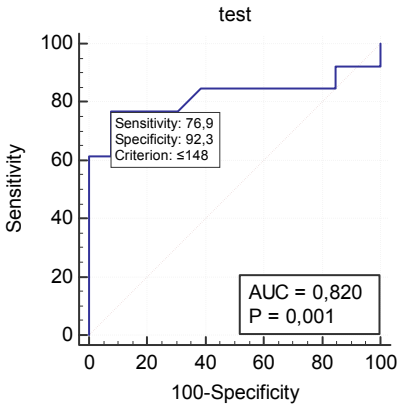

Рис. 11. Соотношение чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity) и AUC — показатель площади под ROC-кривой (ППК) при определении IGF-2 в условно интактных тканях при локальном и генерализованном раке почки

Fig. 11. The ratio of sensitivity, specificity and AUC - an indicator of the area under the ROC curve when determining IGF-2 in conditionally intact tissues in local and generalized kidney cancer

при локальном раке почки способна перестроиться и принять черты условно интактной ткани при генерализованном раке. Это дает основание считать, что VEGF-A, FGF, IGF-2 и sVEGF-R1 с достаточно высокой долей вероятности связаны с перестроением работы органа с локального на генерализованный процесс, кроме того, определение данных показателей имеет диагностическую ценность при выборе тактики лечения данного заболевания.

AUC посредством анализа VEGF-A составила 0,775 ± 0,101 (p < 0,0064), для FGF — 0,799 ± 0,0934 (p < 0,0014), для sVEGF-R1–0,838 ± 0,081 (p < 0,0001) и для IGF-2–820 ± 0,0980 (p < 0,0011), что свидетельствует о хорошей и очень хорошей диагностической ценности всех выбранных биомаркеров. Параметры, характеризующие высокую степень значимости у вышеперечисленных биомаркеров (z statistic и 95% доверительный интервал), также соответствовали высоким значениям (табл. 9).

Как видно из рисунков 8–10, ROC-кривые для уровней VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2 не проходят через верхний левый угол, но находятся достаточно близко к идеальной форме, что позволяет построить достаточно качественный классификатор диагноза с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью.

Не все из исследованных биомаркеров в условно интактной ткани оказались диагностически значимыми. Так, IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R и СТГ-рилизинг продемонстрировали низкую диагностическую ценность (табл. 10).

Несмотря на уже известные классические представления [27–29] об экспрессии факторов роста при патологических процессах в почках, нам удалось получить новые результаты для улучшения мониторинга прогноза заболевания. Таким образом, в тканевом профиле почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке была проведена оценка прогностического значения факторов роста с выявлением факторов, диагностирующих генерализацию процесса. А именно: в условно интактной ткани выявлено, что информативными показателями являются VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2; в ткани перифокальной зоны —

Таблица 10. Оценка диагностической информативности определения IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF, СТГ-рилизинга и показатели площади под кривыми ROC-анализа при диагностике генерализованного рака почки в условно интактной ткани
Table 10. Assessment of the prognostic significance of IGF-1, IGFBP-2, IGFBP-1, VEGF-D, EGF, EGF-R, FGF, somatotropin-releasing factor (GHRH) and the area under the ROC curve in the diagnosis of generalized kidney cancer in conditionally intact tissue

Биомаркер и критерий разграничения / Biomarker and demarcation creterion	ДЧ % / DS %	ДС % / DSP %	Интервал ППК (AUC) / AUC interval	95% доверительный интервал / 95 % confidence interval	z statistic	P (vs AUC = 0,5)
IGF-1 > 1862 нг/г ткани / IGF-1 > 1862 ng/g of tissue	53,85	100,0	0,637 ± 0,127	0,431–0,812	1,079	p < 0,2807
IGFBP-1 > 18,1 нг/г ткани / IGFBP-1 > 18.1 ng/g of tissue	30,0	92,3	0,515 ± 0,133	0,300–0,726	0,116	p < 0,9077
IGFBP-2 ≤ 222,5 нг/г ткани / IGFBP-2 ≤ 222.5 ng/g of tissue	72,7	0,0	0,503 ± 0,132	0,298–0,707	0,0245	p < 0,984
VEGF-D > 281,3 пг/г ткани / VEGF-D > 281.3 pg/g in tissue	90,91	28,57	0,581 ± 0,118	0,369–0,773	0,690	p < 0,4905
СТГ-рилизинг > 58,3 нг/г ткани / GHRH > 58.3 ng/g of tissue	60,0	92,9	0,729 ± 0,121	0,510–0,888	1,893	p < 0,0584
EGF ≤ 2717,9 пг/г ткани / EGF ≤ 2717.9 pg/g in tissue	84,62	50,0	0,676 ± 0,108	0,470–0,842	1,632	p < 0,1026
EGF-R ≤ 87,2 нг/г ткани / EGF-R ≤ 87.2 ng/g of tissue	84,62	57,14	0,720 ± 0,102	0,515–0,874	2,153	p < 0,0313

Примечание: ДЧ — диагностическая чувствительность, ДС — диагностическая специфичность, интервал ППК (AUC) — показатель площади под ROC-кривой
Note: DS – diagnostic sensitivity, DSP – diagnostic specificity, AUC interval –an indicator of the area under the ROC curve

VEGF-A и в ткани опухоли — VEGF-A, FGF, СТГ-рилизинг. Критической точкой для формирования перехода с локального на генерализованный процесс в опухолевой ткани для VEGF-A — 9622,5 пг/г ткани, FGF-435,1 пг/г ткани, СТГ-рилизинг-158,6 нг/г ткани. В условно интактной ткани VEGF-A — 9107,9 пг/г ткани, sVEGF-R1–122,8 нг/г ткани, FGF — 364,7 пг/г ткани, IGF-2–148 нг/г ткани. В ткани перифокальной зоны VEGF-A — 5839,6 пг/г ткани. Применение современных математических методов статистической обработки способствовало формированию диагностических параметров прогрессии светлоклеточного рака почки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным результатам по диагностической ценности ROC-анализа в опухолевой ткани наиболее диагностически значимыми оказались VEGF-A, FGF, СТГ-рилизинг; в ткани перифокальной зоны — VEGF-A; в условно интактной ткани почки — VEGF-A, VEGF-R1, FGF, IGF-2.

Наибольшая чувствительность и специфичность при комбинации данных биомаркеров в диагностике распространенности опухолевого процесса позволяет предложить их использование для прогнозирования светлоклеточного рака почки.

Участие авторов:

Шевченко А. Н. — концепция и дизайн исследования.

Бреус А. А. — ассистенция на операциях, сбор операционного материала, подготовка статьи.

Нескубина И.В. — проведение иммуноферментного анализа и интерпретация результатов.

Дженкова Е.А. — научное редактирование статьи.

Филатова Е.В. — техническое редактирование статьи.

Швырёв Д.А. — оформление библиографии, написание текста статьи.

Authors contribution:

Aleksei N. Shevchenko — concept and design of research.

Anna A. Breus — Assistance in operations, collection of operational material, preparation of an article.

Irina V. Neskubina — enzyme immunoassay and interpretation of the results.

Elena A. Dzhenkova — scientific editing of the article.

Elena V. Filatova — technical editing of the article.

Dmitrii A. Shvyrev — design of the bibliography, writing the text of the article.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Петровой Г. В. М., 2019. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf

2. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int. 2004 Feb;93(3):297–302. https://doi.org/10.1111/j.1464–410X.2004.04605.x

3. Igarashi H., Esumi M., Ishida H., Okada K. Vascular endothelial growth factor overexpression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. Cancer. 2002 Jul 1;95(1):47–53. https://doi.org/10.1002/cncr.10635

4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. Eur Cytokine Netw. 2009 Dec;20(4):158–163. https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170

5. Paradis V., Lagha N. B., Zeimoura L., Blanchet P., Eschwege P., Ba N., et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. Virchows Arch. 2000 Apr;436(4):351–356. https://doi.org/10.1007/s004280050458

6. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Винтизенко С. И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2008;4:65–69.

7. Yagasaki H., Kawata N., Takimoto Y., Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. Int J Urol. 2003 Apr;10 (4):220–227. https://doi.org/10.1046/j.0919–8172.2003.00608.x

8. Маслякова Г. Н., Медведева А. В. Изучение факторов агрессивности для диагностики и прогнозирования течения опухолей почек (анализ литературных данных). Бюллетень Медицинских Интернет-Конференций. 2013;3(4):845–848.

9. Matsumoto K., Suzuki K., Koike H., Okamura K., Tsuchiya K., Uchida T., et al. Prognostic significance of plasma placental growth factor levels in renal cell cancer: an association with clinical characteristics and vascular endothelial growth factor levels. Anticancer Res. 2003 Dec;23(6D):4953–4958.

10. Морозов А. П., Шибаев А. Н., Кушлинский Н. Е. Клиническое значение инсулиноподобных факторов роста и белка типа 1, связывающего инсулиноподобные факторы роста, при раке предстательной железы. Клиническая Геронтология. 2008;14(10):28–31.

11. Бочкарева Н. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Мунтян А. Б. Инсулиноподобные факторы роста в патогенезе и прогнозе рака яичников. Сибирский Онкологический Журнал. 2011;3:74–81.

12. Bustin S. A., Dorudi S., Phillips S. M., Feakins R. M., Jenkins P. J. Local expression of insulin-like growth factor-I

affects angiogenesis in colorectal cancer. Tumour Biol. 2002 Jun;23(3):130–138.
13. Almhanna K., Meredith K. L., Hoffe S. E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. Cancer Control. 2013 Apr;20(2):111–116. https://doi.org/10.1177/107327481302000204
14. Герштейн Е. С., Андросова Л. А., Летягин В. П., Кушлинский Н. Е. Клиническое значение рецепторов эпидермального фактора роста у больных распространенным раком молочной железы: результаты 6-летнего наблюдения. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2000;11(1):27–33.
15. Щербаков А. М., Красильников М. А., Кушлинский Н. Е. Молекулярные механизмы гормональной резистентности рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(3):363–376.
16. Гапеенко Е. В., Державец Л. А., Антоненкова Н. Н. Опухолевые маркеры, факторы роста, регуляторы ангиогенеза в диагностике и мониторинге рака молочной железы. Онкологический журнал. 2013;7(3 (27)):86–95.
17. Тимаков М. А., Козлов И. Г., Белохвостов А. С., Румянцев А. Г. Лекарственные препараты, направленные на рецепторы эпидермального фактора роста, в биотерапии рака различной локализации. Российский иммунологический журнал. 2010;4(13) (1):3–13.
18. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010 Feb;10(2):116–129. https://doi.org/10.1038/nrc2780
19. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. Med Res Rev. 2014 Mar;34 (2):280–300.
20. Федянин М. Ю., Мелькова Д. Н., Серебрийская Т. С., Никольская Т. А., Тюляндин С. А. Рецепторы фактора роста фибробластов при злокачественных опухолях. Злокачественные опухоли. 2014;4(11):19–34.
21. Leone S., Chiavaroli A., Recinella L., Di Valerio V., Veschi S., Gasparo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis. Pharmacol Res. 2019 Dec 23;152:104614. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104614.
22. Metz CE. Fundamental ROC Analysis. 2000 Feb 16;751–170. https://doi.org/10.1117/3.832716.ch15
23. Хоченкова Ю. А., Чкадуа Г. З., Маливанова Т. Ф., Степанова Е. В. VEGF и противоопухолевый иммунитет. Иммунология. 2013;34(3):172–175.
24. Тырсина Е. Г., Никулицкий С. И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы). Онкогинекология. 2015;(4):4–12.
25. Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Бреус А. А., Погорелова Ю. А., Нескубина И. В. Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF при светлоклеточном раке почки. Известия высших учебных заведений Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018;1 (197):124–129.
26. Бреус А. А., Кит О. И., Франциянц Е. М., Шевченко А. Н., Нескубина И. В., Дженкова Е. А. и др. Половые различия в содержании компонентов инсулиноподобного сигнального пути в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Современные проблемы науки и образования. 2019;5:81. https://doi.org/10.17513/spno.29168
27. Кит О. И., Франциянц Е. М., Димитриади С. Н., Шевченко А. Н., Каплиева И. В., Трипитаки Л. К. Экспрессия маркеров неоангиогенеза и фибринолитической системы в динамике экспериментальной ишемии почки у крыс. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;1:20–23.
28. Нефедова Н. А., Давыдова С. Ю. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:51.
29. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Винтизенко С. И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. Сибирский онкологический журнал. 2008;4:65–70.

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2018. Eds. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Moscow, 2019. (In Russian). Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
2. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int. 2004 Feb;93 (3):297–302. https://doi.org/10.1111/j.1464–410X.2004.04605.x
3. Igarashi H., Esumi M., Ishida H., Okada K. Vascular endothelial growth factor overexpression is correlated with von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. Cancer. 2002 Jul 1;95(1):47–53. https://doi.org/10.1002/cncr.10635
4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. Eur Cytokine Netw. 2009 Dec;20(4):158–163. https://doi.org/10.1684/ecn.2009.0170
5. Paradis V., Lagha N. B., Zeimoura L., Blanchet P., Eschwege P.,

Ba N., et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. Virchows Arch. 2000 Apr;436(4):351–356. https://doi.org/10.1007/s004280050458

6. Spirina L. V., Kondakova I. V., Usynin Y. A., Vintizenko S. I. Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers. Siberian Oncology Journal. 2008;4:65–69 (In Russian).

7. Yagasaki H., Kawata N., Takimoto Y., Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma. Int J Urol. 2003 Apr;10(4):220–227. https://doi.org/10.1046/j.0919–8172.2003.00608.x

8. Maslyakova G. N., Medvedeva A. V. The study of aggressiveness factors for the diagnosis and prognosis of the course of kidney tumors (analysis of literature data). Bulletin of medical Internet conferences. 2013;3(4):845–848 (In Russian).

9. Matsumoto K., Suzuki K., Koike H., Okamura K., Tsuchiya K., Uchida T., et al. Prognostic significance of plasma placental growth factor levels in renal cell cancer: an association with clinical characteristics and vascular endothelial growth factor levels. Anticancer Res. 2003 Dec;23(6D):4953–4958.

10. Morozov A. P., Shibaev A. N., Kushlinsky N. E. Clinical significance of insulin-like growth factor and 1ftub1nd1ng protein 1 in prostate cancer. Clinical Gerontology. 2008;14(10):28–31 (In Russian).

11. Bochkareva N. V., Kondakova I. V., Kolomiyets L. A., Muntyan A. B. The system of insulin-like growth factors in pathogenesis and prognosis of epithelial ovarian cancer. Siberian Oncological Journal. 2011;3:74–81 (In Russian).

12. Bustin S. A., Dorudi S., Phillips S. M., Feakins R. M., Jenkins P. J. Local expression of insulin-like growth factor-I affects angiogenesis in colorectal cancer. Tumour Biol. 2002 Jun;23(3):130–138.

13. Almhanna K., Meredith K. L., Hoffe S. E., Shridhar R., Coppola D. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 in esophageal cancer. Cancer Control. 2013 Apr;20(2):111–116. https://doi.org/10.1177/107327481302000204

14. Gershtein E. S., Androsova L. A., Letyagin V. P., Kushlinsky N. E. Clinical Significance of Epidermal Growth Factor Receptors in Patients with Advanced Breast Cancer: Results of a 6-Year Follow-Up. Bulletin of the Russian Research Center. N. N. Blokhina RAMS. 2000;11(1):27–33 (In Russian).

15. Shcherbakov A. M., Krasilnikov M. A., Kushlinsky N. E. Molecular mechanisms of hormone resistance of breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(3):363–376 (In Russian).

16. Gapeenko E. V., Derzhavets L. A., Antonenkova N. N. Tumor markers, growth factors, angiogenesis regulators in the diagnosis and monitoring of breast cancer. Oncology magazine. 2013;7(3 (27)):86–95 (In Russian).

17. Timakov M. A., Kozlov I. G., Belokhvostov A. S., Rumyantsev A. G. Medicines aimed at epidermal growth factor receptors in cancer biotherapy of various localization. Russian Immunological Journal. 2010;4(13) (1):3–13 (In Russian).

18. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010 Feb;10(2):116–129. https://doi.org/10.1038/nrc2780

19. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. Med Res Rev. 2014 Mar;34(2):280–300.

20. Fedyanin M.Yu., Melkova D. N., Serebriyskaya S., Nikolskaya T. A., Tyulyandin S. A. Receptors of fibroblast growth factor in malignant tumors. Malignant Tumors. 2014;4(11):19–34 (In Russian).

21. Leone S., Chiavaroli A., Recinella L., Di Valerio V., Veschi S., Gasparo I., et al. Growth hormone-releasing hormone (GHRH) deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis. Pharmacol Res. 2019 Dec 23;152:104614. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104614

22. Metz CE. Fundamental ROC Analysis. 2000 Feb 16;751–170. https://doi.org/10.1117/3.832716.ch15

23. Khochenkova Yu. A., Chkadua G. Z., Malivanova T. F., Stepanova E. V. VEGF and antitumor immunity. Immunology. 2013;34(3):172–175 (In Russian).

24. Tyrsina E. G., Nikulitsky S. I. The role of regulatory VEGF/VEGF-R1 — systems in tumor angiogenesis. Oncogynecology. 2015;4:4–12 (In Russian).

25. Kit O. I., Frenchman E. M., Shevchenko A. N., Breus A. A., Pogorelova Yu. A., Neskubina I. V. The level of some growth factors of the VEGF family in clear cell kidney cancer. News of Higher Education Institutions of the North Caucasus Region. Series: Natural Sciences. 2018;1(197):124–129 (In Russian).

26. Breus A. A., Kit O. I., Frantsuz E. M., Shevchenko A. N., Neskubina I. V., Dzhenkova E. A., et al. Sexual differences in the content of components of the insulin-like signaling pathway in kidney tissue with local and generalized clear cell renal cancer. Modern problems of science and education. 2019 5:81 (In Russian). https://doi.org/10.17513/spno.29168

27. Kit O. I., Frenchman E. M., Dimitriadi S. N., Shevchenko A. N., Kaplieva I. V., Tripitaki L. K. Expression of markers of neoangiogenesis and fibrinolytic system in the dynamics of experimental kidney ischemia in rats. Experimental and clinical urology. 2015;1:20–23 (In Russian).

28. Nefedova N. A., Davydova S.Yu. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) and hypoxia inducible factor (HIF) in tumor angiogenesis. Modern problems of science and education. 2015;3:51 (In Russian).

29. Spirina L. V., Kondakova I. V., Usynin E. A., Vintizenko S. I. Regulation of angiogenesis in malignant neoplasms of the kidney and bladder. Siberian Oncology Journal. 2008;4:65–70 (In Russian).

Информация об авторах:

Шевченко Алексей Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий отделением онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9468-134X

Бреус Анна Александровна* — соискатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-8725

Нескубина Ирина Валерьевна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Дженкова Елена Алексеевна — д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 6206-6222

Филатова Елена Валерьевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7904-4414

Швырёв Дмитрий Александрович — к.м.н., научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Information about authors:

Aleksei N. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of oncourology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-9468-134X

Anna A. Breus* — Doctoral Candidate National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0252-8725.

Irina V. Neskubina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Elena A. Dzhenkova — Dr. Sci. (Biol.), associate Professor, scientific Secretary National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. SPIN: 6206-6222

Elena V. Filatova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the Department of oncourology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: http://orcid.org/0000-0002-7904-4414

Dmitrii A. Shvyrev — Cand. Sci. (Med.), researcher of the Department of oncourology National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.