

ID: 2013-04-1276-A-2685

Оригинальная статья

Дурнов Д.А., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Никольский Ю.Е.

Биомаркеры ангиогенеза при раке почки*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Durnov D.A., Zacharova N.B., Ponukalin A.N., Nikolsky J.E.

Biomarkers of angiogenesis in renal cell carcinoma*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology***Резюме**

Проведен анализ результатов исследования биомаркеров ангиогенеза у 155 пациентов с объёмными образованиями почек, получавших лечение в ГКБ им. С.Р. Миротворцева. Установлено, что наибольшее диагностическое значение при дифференциальной диагностике между опухолью почки и кистами почек, а также при стадировании опухолевого процесса по TNM имеет определение содержания в сыворотке крови ФРЭС.

Ключевые слова: рак почки, фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), биомаркеры

Abstract

The results of research of angiogenesis biomarkers in 155 patients with space-occupying lesions of kidneys treated in MCH n.a. S.R. Mirotvortsev were analyzed. It was determined that VEGF value detection in blood serum has the most diagnostic importance in differential diagnostics between renal tumor and renal cyst as well as in TNM tumor process staging.

Key words: renal carcinoma, vascular endothelial growth factor (VEGF), biomarkers

Введение

Почечно-клеточный рак представляет в настоящее время одну из наиболее важных проблем онкоурологии в связи с ежегодно возрастающими показателями заболеваемости [1, 2].

Благодаря последним достижениям в областях генетики, молекулярной биологии, биохимии, а также появлению новейших диагностических методик, широкое распространение получили методы, целью которых является определение диагностической ценности маркеров канцерогенеза.

Данными веществами занимается протеомика, представляющая собой следующий шаг исследования биологических систем после генетики. Несмотря на то, что врожденные или приобретенные мутации гена Гиппель-Линдау (VHL) присутствуют примерно у 90% пациентов со sporadическим светлоклеточным раком почки, определяемые aberrации гена не относят к биомаркерам раннего выявления либо предсказания эффективности таргетной терапии [3-5]. По последним литературным данным содержание в сыворотке или в плазме крови VEGF или ФРЭС (фактора роста эндотелия сосудов) напрямую коррелируют с уровнями экспрессии VEGF в тканях, с клинической стадией РП, степенью ядерной атипии по шкале Fuhrman, сосудистой инвазией, размерами опухоли и выживаемостью [6-9]. В настоящее время продолжают исследования, целью которых является определение диагностической ценности измерения концентраций VEGF в крови, как прогностического маркера в таргетной терапии различными препаратами [11, 12]. Вместе с тем нет однозначных данных о чувствительности и специфичности изменения уровня ФРЭС в диагностике стадии РП.

Целью исследования явилось исследование чувствительности и специфичности изменения уровня ФРЭС в диагностике стадии РП.

Материалы и методы

В исследование были включены 155 человек, составившие 3 группы. Первую группу составили 100 первичных больных раком почки, вторую – 25 больных с кистами почек, а третью – 30 человек-доноров.

Всем больным с целью дифференциальной диагностики, а также с целью стадирования рака почки по TNM, производились следующие исследования: ультразвуковое исследование почек и обзорная и экскреторная урография – в 100% случаев, магнитно-резонансная томография – в 54%, компьютерная томография или мультиспиральная компьютерная томография почек, как с контрастированием, так и без, – в 46%.

Степень дифференцировки опухоли (Fuhrman grade) установлена у всех больных раком почки: G1 – 22 (29,3%), G2 – 29 (38,8%), G3 – 19 (25,3%), G4–5 (6,6%).

Определение содержания ФРЭС у больных РП проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови с помощью наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», Новосибирск. Результаты выражали в пг/мл.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовали пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007.

Эффективность диагностики РП по анализу чувствительности и специфичности оценивалась с помощью построения характеристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений лабораторных показателей.

Для выявленных методом ROC-анализа эффективных диагностических показателей построены кривые зависимости чувствительности и специфичности от уровня точки отсечения. Для выделенных эффективных диагностических тестов предложены точки отсечения, соответствующие максимально возможной чувствительности и специфичности выявления РП.

Результаты

Установлено, что у всех пациентов с РП в сыворотке крови увеличивалось содержания ФРЭС. У доноров и пациентов с кистами почек они находились в пределах: (78.9 пг/мл и 158 пг/мл соответственно), в первой группе среднее значение этого маркера значительно превышало уровень и составило 649.3 пг/мл. Причем в I стадии 546,4 пг/мл, II стадии – 593,6 пг/мл и в III стадии 810,8 пг/мл. Чувствительность составила 91%, специфичность 86%.

По полученным нами данным дискриминационный уровень данного маркера составил – 85.3 нг/мл.

Несмотря на то, что в опухолевом ангиогенезе участвует много ростовых факторов ФРЭС, как мультифункциональный цитокин, является самым мощным доминирующим медиатором этого процесса [10, 11].

После секреции опухолью ФРЭС связывается с рецепторами на близлежащих сосудистых эндотелиальных клетках, непосредственно стимулируя рост новых сосудов. ФРЭС также играет ключевую роль в поддержании функционирования недавно сформировавшихся кровеносных сосудов опухоли, которые сохраняют черты незрелости даже по мере своего роста [11, 12].

Заключение

Высокая чувствительность и специфичность ФРЭС при диагностике опухолевого процесса позволяет рекомендовать его применение в клинической практике для определения стадии РП.

Литература

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Чиссов В.М., Старинский В.В. Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010 год. 250с.
3. Brauch H., Weirich G., Brieger J., Glavac D., Rodl H., Eichinger M., Feurer M., Weidt E., Puranakanittha C., Neuhaus C., Pomer S., Brenner W., Schirmacher P., Storkel S., Rotter M., Masera A., Gugeler N., Decker H.J. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation // *Cancer Res.* 2000 Apr 1; 60(7):1942-8.
4. Gad S., Sultan-Amar V., Meric J., et al. Somatic von Hippel-Lindau (VHL) gene analysis and clinical outcome under antiangiogenic treatment in metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results // *Targeted Oncol.* 2007; 2:3-6.
5. Rini B.I., Zhou M., Aydin H., et al. Identification of prognostic genomic markers in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) // *J Clin Oncol.* 2010; 28:15s (suppl; abstr. 4501).
6. Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouki S., et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases // *Hum Pathol.* 2007 Oct 1; 38(10):1489-95
7. М.Ф.Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян, Е.С. Герштейн, В.В. Дутов, Н.Е. Кушлинский. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком. *Урология.* 2010. №4, С. 3-7.
8. Negrier S., Perol D., Menetrier-Caux C., et al. Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 from the Groupe Francais d'Immunotherapie // *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15; 22(12): 2371-8.
9. Schips L., Dalpiaz O., Lipsky K., et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and endostatin in renal cell carcinoma patients compared to a control group // *Eur Urol.* 2007 Jan 1; 51(1):168-73; discussion 74.
10. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, Benoit G, Jardin A, Bedossa P. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2000 Apr; 436(4):351-6.
11. Shariat S., Anwuri V., Lamb D., et al. Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy // *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1655-63.
12. Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J., et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Modulation of VEGF and VEGF-related proteins // *J Transl Med.* 2007; 5:32.