

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОНКОМАРКЕРА «ОПУХОЛЕВАЯ ПИРУВАТКИНАЗА TuM2-PK» В МОНИТОРИНГЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ПОЧКИ T₁₋₂ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ЭЛЕКТИВНЫМ ПОКАЗАНИЯМ

¹Кафедра урологии с нефрологией ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,
Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, тел. (4852) 30-56-41. E-mail: rector@yma.ac.ru;

²Медицинский центр диагностики и профилактики,
Россия, 150020, г. Ярославль, пр. Ленина, 33, тел. (4852) 58-88-28. E-mail: ymc2003@list.ru

У 90 больных раком почки стадии T₁₋₂ до и после органосохраняющих операций по электроивным показаниям определен уровень метаболического онкомаркера – опухолевой пируваткиназы TuM2-PK.

Ее чувствительность в выявлении первичного рака почки составила 67,3%, при этом с повышением стадии рака частота положительно высоких уровней TuM2-PK возрастала.

С целью выявления послеоперационного рецидива рака почки тест на опухолевую пируваткиназу обладал существенно большей чувствительностью (92,1%), чем при проведении скрининга на рак почки. Перманентно высокий послеоперационный уровень TuM2-PK или внезапный скачок концентрации на фоне предшествующего снижения уровня онкомаркера является серологическим признаком рецидива заболевания.

Ключевые слова: рак почки, органосохраняющие операции, электроивные показания, опухолевая пируваткиназа TuM2-PK.

A. P. IVANOV, I. A. TYUZIKOV

DIAGNOSTIC OPPORTUNITIES OF THE TUMOR MARKER PYRUVATE KINASE TuM2-PK IN THE MONITORING OF RENAL TUMOR'S RELAPSES T₁₋₂ AFTER NEPHRON-SPARING SURGICAL TREATMENT IN ELECTIVE INDICATIONS

¹Department of urology and nephrology of Yaroslavl state medical academy,
Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutionary str., 5, tel. (4852) 30-56-41. E-mail: rector@yma.ac.ru;

²Medical centre of diagnostics and preventive maintenance,
Russia, 150020, Yaroslavl, Lenin prospect, 33, tel. (4852) 58-88-28. E-mail: ymc2003@list.ru

At 90 patients the renal tumor of a stage T₁₋₂ before and after nephron-sparing operations in elective indications a level Metabolic tumor marker – pyruvate kinase TuM2-PK determines. The TuM2-PK sensitivity in revealing a primary renal tumor has made 67,3%, thus with increase of a stage of a renal tumor the frequency is positive of high levels TuM2-PK grew.

With the purpose of revealing of the postoperative renal tumor's relapses the pyruvate kinase TuM2-PK test had the much greater sensitivity (92,1%), than at realization screening of a renal tumor. The permanent high postoperative TuM2-PK level or sudden jump of concentration on a background of previous decrease of a tumor marker's level are the serological attributes of a disease's relapse.

Key words: renal tumor, nephron-sparing operations, elective indications, tumor pyruvate kinase TuM2-PK.

Введение

Рост заболеваемости раком почки в России и развитых странах мира с темпом ежегодного прироста в 4,5% представляет собой актуальную медико-социальную проблему [6]. Это привело к выходу данной патологии на одно из первых мест в структуре причин смертности при онкоурологических заболеваниях [3, 5].

Основное требование к современной диагностике рака почки заключается в выявлении заболевания в ранней стадии T₁₋₂, при которой возможно проведение органосохраняющих операций не только по абсолютным или относительным, но и по электроивным показаниям, т. е. при здоровой контрлатеральной почке. Эффективность, обоснованность, радикальность и безопасность такого подхода в настоящее время доказаны многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями [1, 2, 3, 4, 7, 8].

В литературе последних лет активно дискутируется вопрос о диагностической ценности некоторых онко-

маркеров при раке почки, что позволило бы выявлять рак на ранних стадиях [9, 10, 14, 18, 19, 20]. Особый интерес современных исследователей привлекает новый метаболический онкомаркер «опухолевая пируваткиназа TuM2-PK» [11, 12, 13, 15, 16, 17, 21]. Многие авторы указывают на ее достаточно высокую диагностическую ценность при выявлении первичного рака почки [14, 18, 19]. Однако вопрос о чувствительности опухолевой пируваткиназы в мониторинге рецидивов рака почки стадии T₁₋₂ после органосохраняющих операций изучен недостаточно. Вместе с тем очевидно, что с расширением электроивных показаний к этим операциям данный аспект проблемы представляет собой не только научный, но и огромный практический интерес.

Цель исследования – изучить динамику и диагностическую чувствительность онкомаркера «опухолевая пируваткиназа TuM2-PK» у больных раком почки стадии T₁₋₂ в послеоперационном периоде органосохраняющих операций.

Методика исследования

В ходе исследования проведен анализ динамики опухолевой пируваткиназы TuM2-РК у 110 больных раком почки, давших информированное согласие на операцию и участие в исследовании. Среди больных было 67 женщин и 43 мужчины. Возраст больных колебался от 38 до 87 лет, составив в среднем $69,3 \pm 8,1$ года.

Диагноз опухоли почки до операции выставлен на основании комплексного урологического обследования (УЗИ, экскреторная урография, КТ, мультиспиральная КТ (МСКТ), рентгенография грудной клетки). У 43/90 (47,8%) больных имела место опухоль левой почки, у 38/90 (42,2%) – опухоль правой почки, у 9/90 (10%) больных диагностирован двусторонний рак почек. Стадия T_1 рака почки диагностирована у 58 (52,7%) больных, стадия T_2 – у 32 (29,1%) больных, стадия T_3 – у 13 (11,8%) больных, стадия T_4 – у 7 (6,4%) больных. Морфологическая верификация диагноза у всех больных стадии T_{1-3} осуществлялась по результатам послеоперационной биопсии удаленной опухоли, в стадии T_4 – по результатам пункционной биопсии опухоли почки (у 5/7 (71,4%) больных).

Уровень TuM2-РК определялся у всех больных до и после операции через 3, 6, 12 месяцев. За дискриминационный уровень онкомаркера TuM2-РК был принят уровень 17 Ед/мл.

С учетом поставленной цели исследования создана выборка из 90 больных раком почки стадии T_{1-2} , которым проведены органосохраняющие операции по элективному показанию (размер опухоли до 4–7 см и здоровая контрлатеральная почка) и изучена динамика онкомаркера TuM2-РК в соответствии с вышеописанным дизайном исследования.

Локализация опухоли почки в этой группе больных была следующей: нижний сегмент – у 48/90 (53,3%) больных, верхний сегмент – у 26/90 (28,9%) больных, верхнепередний сегмент – у 16/90 (17,8%) больных.

У 65/90 (72,2%) больных выявлен преимущественно экстраренальный тип роста опухоли, у 10/90 (11,1%) больных – неинвазивный интратренальный рост, у 15/90 (16,7%) больных опухоль имела смешанный характер роста. Регионарных и отдаленных метастазов у больных стадии T_{1-2} до операции не выявлено.

Всего выполнено 94 органосохраняющие операции (у 4 больных с двусторонним раком почек T_{1-2} поэтапно выполнялись две операции на каждой почке соответственно): клиновидная резекция – у 40/90 (44,5%) больных, энуклеорезекция – у 29/90 (32,2%) больных, энуклеация опухолевого узла – у 10/90 (11,1%) больных, фронтальная резекция почки выполнена у 10/90 (11,1%) больных, гильотинная резекция почки – у 1/90 (1,1%) больного.

Анализ данных исследования проводился на основании набора статистических стандартных программ «EXCELL», XP SP2 и «Statistica for Window v.6.0». Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t -критерий Стьюдента и ранговый U -критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Анализ зависимости между признаками проводили с помощью коэффициентов корреляции (r -критерий Пирсона). Статистически значимым для всех показателей считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования

Предоперационный уровень опухолевой пируваткиназы у больных в стадии T_1 (58 больных) колебался в пределах 10,0–30,0 Ед/мл, средний уровень составил $19,3 \pm 2,5$ Ед/мл, что статистически недостоверно отличалось от дискриминационного уровня ($p > 0,1$). Частота достоверно высоких уровней пируваткиназы в этой стадии составила 58,6%.

У больных в стадии T_2 (32 больных) частота высоких уровней пируваткиназы составила уже 72,8%, при этом диапазон колебаний определялся в пределах 14,0–60,0 Ед/мл, а средний показатель был равен $38,2 \pm 12,4$ Ед/мл, что достоверно выше дискриминационного уровня и аналогичного показателя у больных в стадии T_1 ($p < 0,05$).

Зависимости уровня онкомаркера TuM2-РК от гистологического строения опухоли не выявлено, поскольку у 83/90 (92,2%) больных, т. е. подавляющего большинства, после операции диагностирован светлоклеточный вариант рака почки.

Следует отметить, что при опухолях до 4 см в диаметре и отсутствии признаков метастазирования (T_1) у части больных наблюдались достаточно высокие

Таблица 1

Динамика TuM2-РК в до- и послеоперационном периоде у больных раком почки стадии T_1 (n=58)

Период наблюдения	Число больных	Диапазон колебаний TuM2-РК (Ед/мл)	Средний показатель TuM2-РК (Ед/мл)	Частота повышенных случаев (%)
До операции	58	10,0–30,0	$19,3 \pm 2,5^*$	58,6
Через 3 месяца после операции	58	10,8–35,2	$16,8 \pm 1,4$	22,4
Через 6 месяцев после операции	58	8,5–21,0**	$15,2 \pm 0,4^*$	1,7**
Через 12 месяцев после операции	58	7,5–41,0**	$14,9 \pm 0,3^*$	1,7**

Примечание: * – различие статистически достоверно при сравнении показателя до операции с показателями через 6 и 12 месяцев после операции ($p < 0,05$);

** – только у одного наблюдавшегося пациента.

(до 80 Ед/мл) абсолютные показатели онкомаркера TuM2-РК, а при опухолях от 4 до 7 см – гораздо более низкие (25–29 Ед/мл). Очевидно, строгой зависимости между уровнем TuM2-РК и размером опухолевого узла нет, хотя логично, что чем больше объем опухолевой массы, тем выше должен быть уровень изучаемого онкомаркера. Вероятно, опухоли почки отличаются различной экспрессией генов TuM2-РК и, соответственно, различным уровнем метаболизма опухолевой ткани, что ведет к описанным выше лабораторным феноменам.

В течение первых трех месяцев после операции у 45/58 (77,6%) больных уровень TuM2-РК снизился до нормальных цифр, соответствующих дискриминационному уровню. В это же время у 13/58 (22,4%) больных TuM2-РК оставался либо на дооперационном уровне (10 больных), либо даже несколько повышался по сравнению с исходными показателями (у 3 больных). Это явление мы связываем с так называемым «феноменом ишемизации ткани почки», когда повышение TuM2-РК обусловлено не наличием остаточной опухоли, а ишемией и гипоксией в тканях краевой резекции почки (в том числе в результате наложения гемостатических швов) (табл. 1).

Через 6 месяцев после операции у 12/13 (92,3%) больных с повышенным послеоперационным уровнем пируваткиназы его показатели вернулись в диапазон дискриминационных.

TuM2-РК через 12 месяцев после операции у 57/58 (98,3%) оперированных пациентов однозначно находился на дискриминационном уровне.

Только у одного из оперированных пациентов в течение года после резекции отмечалось сначала снижение уровня пируваткиназы с 35 Ед/мл до операции до 21 Ед/мл в первые 3 месяца после нее, а затем увеличение к концу года наблюдения до 41 Ед/мл. После выполнения ему УЗИ и МСКТ выявлен местный рецидив опухоли почки, что явилось показанием для проведения нефрэктомии. Гистология № 92331-12 – умеренно-дифференцированный светлоклеточный почечно-клеточный рак. Через 6 месяцев после нефрэктомии уровень TuM2-РК у него стойко снизился и находился на уровне ниже дискриминационного (11 Ед/мл).

Как было показано ранее, у 72,8% больных раком почки стадии T_2 до операции выявлено статистически значимое повышение уровня пируваткиназы со средним значением показателя, равным 38,2 Ед/мл ($p < 0,05$). У остальных 27,2% соответственно уровни TuM2-РК находились ниже дискриминационного уровня (14,0–17,0 Ед/мл).

Через 3 месяца после операции у них отмечалось существенное снижение уровня пируваткиназы: в среднем на 40% от исходного дооперационного уровня (с 38,2 до 22,9 Ед/мл). Однако у 3/32 (9,4%) больных сохранялся уровень пируваткиназы выше дискриминационного (табл. 2).

Через 6 месяцев после операции средний показатель опухолевой пируваткиназы снизился на 30% по сравнению с показателями 3-месячного наблюдения ($p < 0,05$). При обследовании пациентов через 12 месяцев после операции без признаков лучевого рецидива опухоли повышенных уровней пируваткиназы не выявлено ни у одного из них.

Обсуждение

Чувствительность опухолевой пируваткиназы TuM2-РК в диагностике первичного рака почки с увеличением стадии рака повышается. В наших наблюдениях у больных раком почки стадии T_1 частота высоких уровней онкомаркера составила 58,6%, а в стадии T_2 – 72,8% соответственно.

По полученным данным, чувствительность изучаемого онкомаркера при первичном раке почки составила 67,3%, что сопоставимо с данными о его чувствительности в литературе последних лет [3, 9, 14, 18, 19].

После хирургического лечения у 77,6% больных раком почки стадии T_1 снижение уровня опухолевой пируваткиназы начиналось уже с 3-го месяца послеоперационного периода, а через 6 месяцев уровень данного онкомаркера был нормальным в 98,3% случаев. Его перманентно высокий уровень или внезапный подъем на фоне снижения в послеоперационном периоде четко ассоциировался с серологическим рецидивом опухоли, который мы наблюдали и подтвердили с помощью лучевых методов визуализации только у 1 больного, что составило 1,7% от общего числа наблюдений.

Частота положительно высоких показателей уровня TuM2-РК у больных раком почки в стадии T_2 через

Таблица 2

Динамика TuM2-РК в до- и послеоперационном периоде у больных раком почки стадии T_2 (n=32)

Период наблюдения	Число больных	Диапазон колебаний TuM2-РК (Ед/мл)	Средний показатель TuM2-РК (Ед/мл)	Частота повышенных случаев (%)
До операции	32	14,0–60,0	38,2±12,4*/**	72,8%
Через 3 месяца после операции	32	8,6–23,8	22,9±2,1*/**	9,4%
Через 6 месяцев после операции	32	7,3–16,6	16,0±3,4*/**	0%
Через 12 месяцев после операции	32	6,1–14,1	12,5±2,4*	0 %

Примечание: * – различие статистически достоверно при сравнении показателя до операции с показателями через 3, 6, 12 месяцев после операции ($p < 0,05$);

** – различие статистически достоверно при сравнении показателей между собой.

3 месяца после органосохраняющих операций оказалась меньше, чем аналогичный показатель в стадии T₁ (9,4% vs 22,4% соответственно) (p<0,05). Дальнейшая нормализация уровня опухолевой пируваткиназы у этих больных произошла через 6 месяцев безрецидивного послеоперационного периода. Эти различия требуют объяснений.

Возможно, резекция «малой» опухоли почки (до 4 см в диаметре) связана с меньшим объемом резецируемой здоровой ткани почки, поэтому в зоне такой резекции сохраняются явления тканевой гипоксии и ишемии вследствие прямого воздействия на зону опухоли физических факторов (скальпель, электрокоагуляция, гемостатические швы и т. д.). При удалении опухоли большего размера зона резекции меньше подвергается указанным воздействиям, поэтому проявления «феномена ишемизации ткани почки» выражены не столь ярко. В этих условиях возможно сохранение повышенных уровней TuM2-РК, которые, однако, по нашим данным, нормализовались у большинства больных к концу 3-го месяца после операции, а в течение последующих 6 месяцев и особенно 12 месяцев при безрецидивном течении имели четкую тенденцию к стойкой нормализации на уровне дискриминационного показателя.

Проведенные исследования в группе больных раком почки позволили оценить диагностическую чувствительность опухолевой пируваткиназы TuM2-РК при послеоперационном мониторинге рака почки. Она составила 92,1%.

Следовательно, диагностическая ценность данного онкомаркера как метода мониторинга рецидива рака почки после органосохраняющих операций выше, чем его чувствительность при диагностике первичного рака почки. Связано это, вероятно, с отсутствием строгой органоспецифичности опухолевой пируваткиназы, что делает ее использование на этапе выявления рака почки менее ценным диагностическим тестом.

Заключение

Проведенные исследования динамики и чувствительности онкомаркера нового поколения – опухолевой пируваткиназы TuM2-РК – у больных локальным раком почки (T₁₋₂) продемонстрировали целесообразность его использования в клинической практике не только как теста первичной диагностики, но в большей степени как маркера рецидива заболевания после органосохраняющих операций. Нормализация уровня указанного онкомаркера в послеоперационном периоде является показателем адекватности выполненного оперативного пособия. Его перманентно высокий уровень или скачок концентрации на фоне регресса уровня в крови у больного после хирургического лечения локального рака почки должен побудить клинициста к поиску рецидива заболевания с использованием всего арсенала современных и высокотехнологичных методов лучевой визуализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю. Г., Крапивин А. А. Выбор диагностической и лечебной тактики при опухоли почки. – М., 2005. – 221 с.
2. Атдуев В. А., Овчинников В. А. Хирургия опухолей паренхимы почки. – М.: Медицинская книга, 2004. – 191 с.

3. Избранные лекции по урологии / Ред. Н. А. Лопаткин, А. Г. Мартов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 576 с.
4. Лопаткин Н. А., Даренков С. П. Современные подходы к лечению рака почки. Материалы конференции «Перспективные направления диагностики и лечения рака почки». – М., 2003. – С. 156–157.
5. Маркина Е. А., Одинокоев С. В., Виноградова Н. Н. Рак почки: возможности активного выявления при диспансеризации // Тер. архив. – 2002. – Т. 74. № 4. – С. 22–25.
6. Матвеев Б. П. Клиническая онкоурология. – М.: Вердана, 2003. – 258 с.
7. Петров С. Б., Новиков Р. В. Основные принципы операций по поводу рака почки // Практическая онкология. – 2005. – № 3. Т. 6. – С. 156.
8. Рекомендации NCCN (версия 2.2010, 30.10.09.) по раку почки (пер.с англ.) National Comprehensive Cancer Network, Inc. – 2010. – 24 с.
9. Сергеева Н. С., Маршуткина Н. В. Новые серологические и уринологические опухолевые маркеры в уточняющей диагностике и мониторинге онкологических больных: Сборник материалов VII Российской онкологической конференции. – М., 2003. – С. 34–37.
10. Brinck U., Eigenbrodt E., Oehmke M., Mazurek S., Fischer G. (1994) L- and M2-pyruvate kinase expression in renal cell carcinomas and their metastases // Virchows arch. – 1994. – V. 424. – P. 177–185.
11. Chen M., Zhang J., Manley J. L. Turning on a fuel switch of cancer: hnRNP proteins regulate alternative splicing of pyruvate kinase mRNA // Cancer research. – 2010. – V. 3. – P. 8977–8980.
12. Christoff H. R., Vander Heiden M. G., Harris M.H. et al. The M2 slice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth // Nature. – 2008. – V. 452. – P. 230–233.
13. Dombrowska J. D., Santarsiero B. D., Mesecar A. D. (2005) Structural basis for tumor pyruvate kinase M2 allosteric regulation and catalysis // Biochemistry. – 2005. – V. 44. – P. 9417–9429.
14. Eigenbrodt E., Basenau D., Holthausen S. et al. Quantification of tumor type M2-pyruvate kinase (Tu M2-PK) in human carcinomas // Anticancer res. – 1997. – V. 17. – P. 3153–3156.
15. Gupta V., Bamezai R. N. K. Human pyruvate kinase M2: A multifunctional protein // Protein science. – 2010. – V. 2. – P. 2031–2044.
16. Hapa A., Erkin G., Hasçelik G. et al. Plasma TM2-PK levels in mycosis fungoides patients. Archives of Dermatological Research. – 2010. – P. 1–6.
17. Ignacak J., Stachurska M. B. The dual activity of pyruvate kinase type M2 chromatin extracts of neoplastic cells. Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol // Biol. – 2003. – V. 134. – P. 425–433.
18. Mazurek S., Drexler H. C. A., Troppmair J. et al. Regulation of pyruvate kinase type M2 by A- Raf: a possible stop or go mechanism // Anticancer res. – 2007. – V. 27. – P. 3963–3971.
19. Oremek G. M., Sapoutzis N., Bickeboeller R. et al. Value of tumor M2-PK in patients with renal carcinoma // Tumor biology. – 2000. – V. 21. S. 1. – P. 116.
20. Spoden G., Mazurek S., Morandell D. et al. Isotype-specific inhibitors of the glycolytic keyregulator pyruvate kinase subtype M2 moderately decelerate tumor cell proliferation // Int. j. cancer. – 2008. – V. 123. – P. 312–321.
21. Stetak A., Veress R., Ovadi J. et al. Nuclear translocation of the tumor marker pyruvate kinase M2 induces programmed cell death // Cancer res. – 2007. – V. 67. – P. 1602–1608.

Поступила 12.05.2011