

ID: 2013-04-1276-R-2699

Обзор

Маслякова Г.Н., Медведева А.В.

Изучение факторов агрессивности для диагностики и прогнозирования течения опухолей почек (анализ литературных данных)

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Maslyakova G.N., Medvedeva A.V.

Study of aggressivity factors for diagnostics and prognosis of renal tumors course (Review)

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology

Резюме

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы рассмотрены генетические, морфологические, иммунологические и молекулярные прогностические факторы при опухолях почки, многие из которых могут рассматриваться как диагностические и прогностические маркеры. Оценена возможность использования данных показателей в совокупности с классическими факторами прогноза выживаемости и риска метастазирования при раке почки.

Ключевые слова: факторы агрессивности опухоли, диагностика, прогноз, течение, почка, рак

Abstract

Based on the analysis of the national and foreign literature, various genetic, morphological, immunological and molecular prognostic factors of renal tumors have been considered. Many of them can be regarded as diagnostic and prognostic markers. The possibility of their usage together with the classical prognostic survival and metastasis risk factors in renal tumor cases has been evaluated.

Key words: factors of aggressiveness of the tumor, diagnostics, prognosis, course, kidney, cancer

Проблема новообразований почки, в первую очередь злокачественных, в последние годы приобретает все большее значение в связи с увеличением прироста заболеваемости населения этой патологией. Так, по данным зарубежных авторов, на протяжении 1990-х годов ежегодный темп прироста заболеваемости в США и западноевропейских странах отмечался на уровне 2-3%, а в России - 6-9% [1,2,8,10,17]. Таким образом, по темпам прироста рак почки «обгоняет» такой распространенный злокачественный процесс как карцинома легких. Рак почки составляет 3% среди всех злокачественных опухолевых заболеваний у взрослых [6,9]. Согласно эпидемиологическим данным наиболее часто встречаются различные гистологические варианты почечно-клеточного рака – он составляет по данным различных авторов 80-95% всех опухолей почки. На остальные опухоли почки, а это чаще всего доброкачественные онкоцитомы и ангиомиолипому, остается 5-10% [10,18,21].

Несмотря на то, что в последнее время в клиническую практику все больше внедряются высокоэффективные и малоинвазивные методы обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная и ядерно-магнитно-резонансная томографии) и появляется возможность выявлять рак почки на более ранних стадиях и соответственно использовать органосохраняющие операции, радикальная нефрэктомия остается основным методом лечения больных раком почки [3,7,10].

При любом методе хирургического лечения остается актуальным вопрос о дальнейшем течении заболевания, прогнозе и выживаемости пациента. Однако до настоящего времени четко не определены показания для выбора метода лечения при раке почки (органосохраняющая или органосохраняющая операция). По данным ряда наблюдений [3,15,25], результаты лечения больных с одинаковыми гистологическими типами опухолей на одинаковых стадиях заболевания могут существенно различаться. В одних случаях опухоль дольше не рецидивирует и клинически протекает «более доброкачественно», чем в других. Нельзя исключить, что в данном случае, факторами, определяющими прогноз заболевания, являются гистологический тип опухоли, степень дифференцировки, стадия заболевания, наличие или отсутствие регионарных или отдаленных метастазов [4,6,25].

Целью работы явился анализ данных литературы для выявления наиболее стабильных и доступных факторов, характеризующих агрессивность опухоли почки для решения вопроса прогноза выживаемости пациентов с различными новообразованиями в почках.

В соответствии с морфологической характеристикой рак почки представлен несколькими гистологическими типами: светлоклеточный, папиллярный, хромофобный и редко встречающиеся варианты почечно-клеточного рака - рак собирательных протоков, муцинозный веретенноклеточный, рак с транслокацией Хр 11 и неклассифицируемый почечно-клеточный рак. Эта современная Международная гистологическая классификация почечно-клеточных опухолей [10,21] основывается как на традиционных характеристиках представлении о гистогенезе и цитоморфологических особенностях опухоли, так и новых критериях оценки опухолей (цитогенетический и молекулярно-генетический параметры). Для того, чтобы адекватно определить тактику лечения, выявить прогноз злокачественной опухоли почки, необходимо четко представлять маркеры прогрессии (агрессивности) опухолей. Для обнаружения и идентификации маркеров прогрессии опухоли необходимо представлять процессы, происходящие в опухолевой клетке и приводящие к ее росту, инвазии в окружающие ткани, способности проникать в сосуды и метастазировать. Для развития злокачественной опухоли, по мнению ряда авторов [4,5,6,25], опухолевая клетка должна обладать набором из нескольких необходимых и достаточных для злокачественности признаков:

- 1 - повышенной митотической активностью,
- 2 - способностью избегать апоптоза,
- 3 - способностью к индукции ангиогенеза,

- 4 - способностью к тканевой инвазии,
- 5 - способностью к метастазированию.

Инвазия опухоли в свою очередь обеспечивается также определенными изменениями в опухолевых клетках:

- 1 - нарушением взаимодействия опухолевых клеток с окружающими неизмененными клетками,
- 2 - повышенной локомоторной активностью, отвечающей за инвазию в окружающие ткани,
- 3 - способностью неопластических клеток стимулировать прорастание сосудов (неоангиогенез) в ткани опухоли для обеспечения ее питания.

Наиболее опасным проявлением прогрессирования опухолевого образования является процесс метастазирования - образования вторичных очагов опухолевого роста. Этот процесс является основной причиной смерти онкологических больных. Чтобы приобрести способность к метастазированию, клетка также должна обрести ряд свойств: умение проникать в глубину окружающих тканей, в том числе в кровь и лимфатические сосуды, а также способность выживать после попадания в сосуды, а затем пенетрировать и размножаться в необычных для данного типа клеток тканевом окружении и давать новый очаг роста клеток. Таким образом, способность к метастазированию складывается из комплекса признаков, наиболее существенные из которых - приобретение локомоторного фенотипа и повышение протеолитической активности, способность стимулировать ангиогенез и создавать тем самым пути эвакуации опухолевых клеток из первичного очага, подавлять апоптоз и приобретать независимость от субстрата. Запуск неопластического процесса осуществляется при участии онкогенов или генов-супрессоров. Под генами-супрессорами понимают гены, инактивация которых ведет к возникновению и/или прогрессированию новообразования.

Анализируя полученные данные о процессах онкогенеза, изученных многими исследователями [3,4,5,6,7,25], можно выделить следующие группы маркеров прогрессии рака почки:

- 1 - маркеры изменения ядра клетки,
- 2 - маркеры регуляции апоптоза,
- 3 - факторы ангиогенеза, молекулы клеточных мембран,
- 4 - факторы роста,
- 5 - маркеры пролиферативной активности.

Для оценки прогрессирования опухолевого процесса используются также и гистохимическое определение уровней различных ферментов в тканях опухоли. Этот фактор может иметь диагностическую и прогностическую ценность (как правило, имеется его прямая или косвенная связь с классическими прогностическими признаками).

1. Маркеры изменения ядра клетки. Наряду с TNM-стадиями важнейшим прогностическим фактором опухолевой прогрессии является степень ядерной градации по Фурману, разработанная в 1982 году [25]. Для первой степени характерны округлые ядра, около 10 мкм в диаметре, правильной формы, ядрышки не определяются. Вторая степень характеризуется неправильными контурами ядер, диаметр их больше - около 15 мкм, определяются ядрышки (при увеличении 400). Третья степень: умеренная или выраженная неравномерность контуров ядер, их диаметр еще больше - около 20 мкм, определяются крупные ядрышки (при увеличении 100). Четвертая степень: ядра примерно такие же, как при 3-й степени, но часто мультинуклеарные, удлиненные, с крупными зернами или глыбками хроматина. Следует отметить, что данная градация особенно рекомендована для светлоклеточного и папиллярного почечно-клеточного рака, однако она не применима для хромофобного рака почки, так как при этом типе опухоли определяется высокий полиморфизм ядер. Установлено, что пятилетняя выживаемость при 1-2-й степенях достигает 80%, снижаясь до 24% и даже 8% при 3-4-й степени.

2. Маркеры регуляции апоптоза. Важнейшей точкой приложения деятельности онкогенов и опухолевых супрессоров является апоптоз (программированная гибель клетки) [5,9,11]. В связи с этим наибольшее количество публикаций посвящено изучению прогностических значений генов, участвующих в регуляции этого процесса. Одним из наиболее изученных генов супрессоров является ген p53 [14,16,22,24]. Это белок, регулирующий клеточный цикл, отвечающий за репарацию ДНК, за поддержание целостности генома. Активация гена p53 дает мощный сигнал к индукции апоптоза. По данным некоторых исследователей [26] ген p53 (его мутации) обнаруживается в 35,9% опухолей почки. Чаще он встречается в опухолях с предпочтительно унифокальным ростом. При изучении p53- позитивных случаев в зависимости от стадии были получены следующие данные: при pT2 стадии p53-позитивные случаи были невысоки (4%), однако при исследовании pT3 стадии позитивная экспрессия p53 отмечается уже в 16% случаев и связана с высокой пролиферативной активностью и неблагоприятным прогнозом [14,16,22]. В зависимости от гистологического типа опухоли получены следующие результаты: в 79% случаев отмечено преобладание мутаций гена p53 при саркомоподобном раке и только в 14% - при других вариантах почечно-клеточного рака [14]. Таким образом, исследование мутаций гена p53 при почечно-клеточном раке позволяют говорить о существенном значении роли p53 лишь на сравнительно позднем этапе опухолевой прогрессии, что, однако, не снижает прогностической ценности иммуногистохимического исследования p53 при почечно-клеточном раке почки. Группа белков, к которой относятся BAX, bcl-2, bcl-x, кодирует образования белка, локализующегося на мембране митохондрий и отвечающего за открытие кальциевых каналов и выброс апоптогенных молекул. Группа исследователей [13] установила, что bcl-2 наблюдался в 53% случаев, BAX - в 41%, а bcl-x в 38% опухолей. Увеличение значения bcl-2 наблюдалось параллельно с увеличением патологических стадий, снижение уровня BAX свидетельствовало о более злокачественном типе опухоли. По данным других исследований [12,19], уровень bcl-2 обратно пропорционален количеству апоптозов в клетках, чем обеспечивает нарушение контроля программированной гибели клетки и прогрессированию опухоли. В нормальных тканях клетки четко регулируют свой клеточный цикл, а характерным свойством опухолевой клетки является склонность к нерегулируемой пролиферации. Важным фактором агрессивности опухоли, ее метастатического потенциала и негативного прогноза является протоонкоген c-erb-2 (HER-2neu), поддерживающий пролиферативную активность опухолевых клеток. Этот белок локализуется в 17 хромосоме и кодирует трансмембранную тироксинкиназу рецептора ростового фактора. Он

также способствует толерантности опухолевых клеток к апоптозу. По мнению некоторых авторов [23], гиперэкспрессия c-erb-2 отмечается в более чем 30% случаев почечно-клеточного рака. При этом уровень этого маркера различен при различных гистологических типах опухоли. При светлоклеточном типе опухоли уровень c-erb-2 низкий ($p < 0,001$). Хромофильный, хромофобный и туболопапиллярный типы опухоли не показывают существенных различий с нормальной почечной тканью. Была отмечена обратно пропорциональная зависимость между уровнем гена со степенью дифференцировки опухоли [24].

3. Факторы ангиогенеза. Известно, что для развития опухоли важным является процесс ангиогенеза. Внимание ряда исследователей [4,6,7,20] было привлечено к эндотелиальному фактору роста (VEGF). Одно исследование [20] было посвящено измерению факторов ангиогенеза у пациентов с почечно-клеточным раком и у группы здоровых людей. Уровень сывороточного значения VEGF был значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми. Также было отмечено, что уровень VEGF выше при распространенном раке, чем при локализованном.

4. Факторы роста опухоли. 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 (EGFR) [4,5,9]. Повышение этого фактора указывает на то, что эти системы приобретают защиту от управления и контроля опухолевым ростом. Уровень повышения маркера прямо пропорционален стадии опухоли и является показателем агрессивного роста опухоли и, соответственно, неблагоприятным прогностическим фактором [4].

5. Маркеры пролиферативной активности. Высокие уровни экспрессии маркеров пролиферативной активности (PCNA, Ki-67) негативно влияют на выживаемость больных почечно-клеточным раком. Антиген Ki-67 участвует практически во всех фазах митотического цикла и отражает степень пролиферации. Уровень этого антигена, по мнению ряда авторов [22], напрямую коррелирует со степенью ядерной грации по Фурману, а также имеет прямую связь со стадией опухоли, ее размерами и наличием метастазов. Индекс Ki-67, составляющий 20%, прогнозирует выживаемость всех пациентов и коррелирует с плохим прогнозом и высоким риском метастазирования ($p < 0,001$) [4,22]. Уровень маркера PCNA выше 5% снижает пяти- и десятилетнюю выживаемость больных почечно-клеточным раком [4,5].

Заключение

Таким образом, в настоящий момент существует множество данных о различных генетических, морфологических, иммунологических и молекулярных прогностических факторах при опухолях почки. Некоторые из них могут использоваться как диагностические и прогностические маркеры. Однако ни один из авторов не берет на себя смелость заявить однозначно об универсальности изученного им фактора. Использовать эти молекулярные, иммуногистохимические, генетические и морфологические показатели необходимо в совокупности с классическими факторами прогноза выживаемости и риске метастазирования при раке почки. Остаются большие перспективы в изучении комбинаций данных признаков и оценке их прогностического значения. Несмотря на новизну и отсутствие большого опыта в использовании опухолевых маркеров, эта проблема очень актуальна в связи с развитием органосохраняющей хирургии для выявления дополнительных критериев в выборе метода лечения больных с локализованными и небольшими опухолями почки.

Литература

1. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. 2008. № 3. С. 3-9.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году / Под ред. М.И.Давыдова, Е.М.Аксель // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. - 2008. - Т. 19. № 2 (прил.1). - 152 с.
3. Дорошенко В.С., Лазарев А.Ф., Варламов С.Ф., Фролова Т.С., Шойхет Я.Н. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности почечно-клеточного рака в прогнозировании результатов хирургического лечения // Проблемы клинической медицины. - 2008. - №1 (13). - С.39-48.
4. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования рака при морфологическом исследовании. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М., 2006, 45 с.
5. Лоран О.Б., Франк Г.А., Серегин А.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Серегин А.А., Шустикский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. // Онкоурология. 2008. № 2. С. 16-21.
6. Пономарева Ю.А. Клинико-морфологические критерии прогноза при раке почки. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. С.-Пб., 2007, 19 с.
7. Роль некоторых клинико-морфологических критериев в прогнозе рака почки / С.Х. Аль-Шукри, М.Г. Рыбакова, А.Э. Лукьянов, Ю.А. Пономарева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. - 2005. - Т.12, №3. С.34-38.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). - М., 2008. - 180 с.
9. Шустикский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007, 24 с.
10. Юрин А.Г. Эпидемиология, новое в классификации рака почки // Арх. патол. - 2007. - Т.69. №1. - С.49-54.
11. Brunelli M., Gobbo S., Cossu-Rocca P. et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. Mol. Pathol. 2007;20(3):303-9.
12. Chandler D., el-Naggar A.K., Brisbay S. et al. Apoptosis and expression of the bcl-2 proto-oncogene in the fetal and adult human kidney: evidence for the contribution of bcl-2 expression to renal carcinogenesis. Hum. Pathol. 1994; 25 (8): 789-796.
13. Ghanem M.A., Van der Kwast T.H., Den Hollander J.C. et al. The prognostic significance of apoptosis-associated proteins BCL-2, BAX and BCL-X in clinical nephroblastoma. J. Cancer. 2001; 85(10): 1557-1563.
14. Haitel A., Wiener H.G., Blaschitz U. et al. Biologic behavior and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type: an immunohistochemical study correlating grading, staging, and proliferation markers. Cancer. 1999; 85 (4):432-438.
15. Han K.R., Bui M.H., Pantusk A.J. et al. TNM T3A renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion // J. Urol. 2003. Vol. 169. P. 899-903.
16. Hashimoto H., Sue Y., Saga Y. et al. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. Int. J. Urol. 2000; 7(12): 457-463.
17. Jemal A. Cancer statistics, 2002. Cancer J.Clin. 2002. Vol. 52. P. 23-47.

18. Oyasu R. Renal cancer: histologic classification update // *Int. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 3. P. 125-130.
19. Paraf F., Gogusev J., Chretien Y., et al. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours. *J. Pathol.* 1995; 177 (3): 247-252.
20. Patard J.J., Rioux-Leclercq N., Masson D. et al. Absence of VHL gene alteration and high VEGF expression are associated with tumour aggressiveness and poor survival of renal-cell carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2009;101(8):1417-24.
21. Pathology and Genetics of Tumors of Urinary System and Male Genital Organs / Eds. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Esabell A. Sesterhen // *World Health Organization Classification of Tumors.* – Lion, 2004. – P. 5-76. (359 p.).
22. Rioux-Leclercq N., Turlin B., Bansard J. et al. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology.* 2000; 55(4): 501-505.
23. Rotter M., Block T., Busch R. et al. Expression of HER-2/ neu in renal-cell carcinoma. Correlation with histologic subtypes and differentiation. *J. Cancer.* 1992; 52 (2): 213-217.
24. Fontana L.O., Garcia Garcia F., Areas Martinez Salas I. et al. The expression of p53 and c-erb-2 in transitional cell carcinoma of the kidney pelvis and ureter and its relation to tumor progression and survival. *Arch. Esp. Urol.* 2002; 55(7): 792-796.
25. Fuhrman S.A., Lasky L.S., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6:655-663.
26. Zolota V., Tsamandas A.C., Melachrinou M. et al. Expression of CD44 protein in renal cell carcinomas: association with p53 expression. *Urol. Oncol.* 2002; 7(1): 13-17.