

БИОМАРКЕРЫ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ

BIOMARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF KIDNEY TUMORS

**S. Ilivanov
Yu. Ilivanov
K. Khaerdinov
G. Usmanova
R. Khasanov**

Summary. This article focuses on the results of a study on the differential diagnosis of benign kidney cancer and kidney non cancer tumors, in particular, the role of biomarkers in the differential diagnosis. The value of the biomarkers tumor piruvatkinaze (Tu2Mpk) and Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the differential diagnosis of kidney tumors is analyzed.

Keywords: kidney tumors, kidney cancer, biomarkers, differential diagnosis.

Иливанов Сергей Юрьевич

Аспирант, врач-онколог, Казанская государственная медицинская академия-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ (ГАУЗ РКОД МЗ РТ)
ilivanovs@mail.ru

Иливанов Юрий Дмитриевич

Врач-уролог, БУ «РКБ» Минздрава Чувашии, г. Чебоксары

Хаертынов Камиль Саубанович

Заведующий Центральной Научно-Исследовательской Лабораторией, Казанская государственная медицинская академия-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Усманова Гузель Абубакировна

Зав. иммунологической лабораторией, ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ (ГАУЗ РКОД МЗ РТ), г. Казань

Хасанов Рустем Шамильевич

Д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, Казанская государственная медицинская академия-филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Аннотация. Данная статья посвящена результатам исследования проведения дифференциальной диагностики доброкачественной опухоли почки и рака почки, в частности, оценивается роль биомаркеров в постановке дифференциального диагноза. Анализируется значение биомаркеров опухолевой пируваткиназы (Tu2Mpk) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в дифференциальной диагностике опухолей почки.

Ключевые слова: опухоли почки, рак почки, биомаркеры, дифференциальная диагностика.

Актуальность

Рак почки составляет 2–3% в общей структуре онкозаболеваний, но в области уроонкологии он занимает лидирующую позицию. Чаще всего такие опухоли протекают бессимптомно, поэтому частота позднего обнаружения ренальных новообразований в 3 раза выше, чем все остальные урологические опухоли [13].

Самым распространенным типом опухоли почек является рак почечной паренхимы. Опухоли почечных лоханок и мочеточников диагностируются намного реже, чем почечно-клеточный рак. По некоторым данным, злокачественные образования почечных лоханок и мочеточников составляют около 16% среди всех опухолей почек и верхних мочевыводящих путей [12].

Заболеваемость почечно-клеточным раком в мире составляет около 210 000 новых случаев в год, что составляет около 2% онкологической заболеваемости, и, что примечательно, две трети таких случаев приходится на развитые страны [13].

Некоторые исследования отмечают мужской пол в качестве фактора риска, так как заболеваемость среди мужчин примерно в 2 раза больше, чем среди женщин. Также указывается, что преобладающий возраст больных составляет от 40 до 60 лет. Стоит отметить, что среди новообразований почки доброкачественные обнаруживаются редко [2].

Несмотря на то, что в современных условиях с развитием и распространением различных методов визу-

лизации, диагностика и выявляемость опухолей почки значительно возросла, практически у трети больных почечно-клеточным раком выявляются отдаленные метастазы. Стоит ли говорить, что заболеваемость запущенными формами и смертность от почечно-клеточного рака в России остаются высокими и в настоящее время [1].

Среди различных факторов, провоцирующих возникновение рака почки, отмечаются гормональные, химические факторы, а также различные виды облучения.

Когда все этапы канцерогенеза почечно-клеточного рака (ПКР) уже изучены, систематизированы механизмы и пути его развития и найдено большинство точек медикаментозного воздействия на злокачественные клетки, естественным является развитие направления оценки динамики различных маркеров и медиаторов опухолевого роста [6]. Поэтому, в настоящее время в мире появляется большая когорта исследований, целью которых является поиск новых и изучение возможности использования этих маркеров для дифференциальной диагностики [10, 12, 15, 16, 17]. Маркеры ПКР можно условно разделить на группы, в зависимости от того, какой именно материал берут для анализа:

- ◆ маркеры тканей (гены, VEGF, HIF-1 α , VHL, miR, Survivin, mTOR, CAIX, PTEN, тирозинкиназы Akt и S6, гены EMCN, NOS3, CCL5 и CXCL9, кавеолин-1 др.);
- ◆ гематологические маркеры (VEGF, CAIX, miR);
- ◆ уромаркеры (NMP-22) [7].

Как видно из списка, некоторые маркеры можно определять в различных средах организма [12].

Тканевые и гематологические маркеры обладают большей диагностической ценностью при ПКР.

Опухолевая M2-пируваткиназа (TuM2PK) является димером пируваткиназы, ответственной за разложение пирувата в клетке. Из-за несоответствия ангиогенеза и роста клеток в опухоли, раковые клетки отличаются смещением метаболизма в сторону анаэробных процессов, что вызывает повышение концентрации фосфометаболитов гликолиза в клетках, что и вызывает изменение конформации пируваткиназы — синтезируется димер пируваткиназы, который относится к циркулирующим почечным онкомаркерам [9].

VEGF — эндотелиальный сосудистый фактор роста, стимулирует развитие сосудистой сети опухоли, которая и обеспечивает ей потребности в питательных веществах и кислороде. Такая сосудистая сеть имеет свои особенности строения и функционирования. На моделях чистых линий мышей, применение бевацизумаба (антагониста эндотелиального фактора роста) подавляет

ангиогенез в зоне новообразования, результатом чего является регресс сосудов карциномы и подавление роста новых сосудов [5]. Это приводит к гибернации или даже инволюции опухоли и снижает риск образования отдаленных метастазов. Но эффект от такой терапии прекращается вместе с окончанием курса препарата, возобновляя рост новообразования вместе с активацией ангиогенеза [10].

Материалы и методы исследования

В рамках исследования биомаркеров и методов лучевой диагностики рака почки было обследовано 133 пациента, поступивших в ГАУЗ РКОД МЗ РТ на оперативное лечение с подозрением на рак почки. Пациенты были разделены на подгруппы: 1) группа сравнения — пациенты с подозрением на рак почки у которых в результате патогитологического исследования были выявлены доброкачественные новообразования — 15 человек (11,3%); 2) группа исследования — пациенты с подозрением на рак почки, подтвержденным гистологически 118 человек (88,7%).

Всем пациентам были проведены: ультразвуковое исследование почек, компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием (препарат «Омнипак» внутривенно капельно), исследование плазмы и сыворотки крови из кубитальной вены натошак. Забор крови для получения плазмы и сыворотки выполняли в утренние часы и направляли в лабораторию, где и проводили исследование.

При этом использовались пробирки системы Vacuutainer, биоматериал центрифугировался с цитратом натрия и фиколом при 3000G в течение 20 минут.

Определение содержания всех исследованных молекулярных маркеров осуществляли методом твердофазного иммуоферментного анализа на анализаторе Стат Факс, 2010 (США) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Ультразвуковая картина новообразований почки была систематизирована до 4 показателей в зависимости от ультразвуковой картины: изоэхогенное, гиперэхогенное, гипозэхогенное, неоднородное образования.

Картина компьютерной томографии оценивалась по 4 параметрам: степень васкуляризации, плотность новообразования, характер накопления контраста и максимальный размер опухоли.

Сравнения количественных показателей проводились с использованием критерия Манна-Уитни, Краске-

Таблица 1. Сравнение значений переменной «Группа» (средние ± среднеквадратичные отклонения)

Показатель	Группа		Уровень p
	Доброкачественная опухоль (N=15)	Рак почки (N=118)	
Общие характеристики			
Возраст	64,7 ± 10,3	58,1 ± 10,1	>0,05
Компьютерная томография			
Размер, мм	44,3 ± 14,8	54,1 ± 26,2	>0,05
Другие			
Tu2mpk, Ед/л	27,8 ± 16,4	46,3 ± 27,2	<0,05
Vegf, пг/мл	266,3 ± 263,9	330,0 ± 429,1	>0,05

ла-Уоллеса. Для их описания использовалось среднее арифметическое со стандартным отклонением («M ± σ»). Статистическая значимость определяемых показателей вычислялась с помощью χ-квадрата. Корреляционный анализ проводился с помощью корреляции по Спирмену.

Для моделирования некоторых качественных переменных использовались деревья классификации, критерием качества для которых был проведенный ROC-анализ.

Уровень значимости показателей принимался при значении ошибки менее 0.05. Статистическая обработка данных на персональном компьютере выполнена в программах Statistica 10.0, SAS JMP 11.

Обсуждение результатов

Итак, из 133 пациентов, в подгруппу «доброкачественная опухоль почки» попало 15 человек (11,3% от всей выборки), а в группу «рак почки» попало 118 человек (88,7% от всей выборки).

Исследуемые группы были эквивалентны по возрасту (p>0,05), хотя средний возраст пациентов с доброкачественными опухолями имел тенденцию к более низким показателям. Статистически значимых различий в результатах компьютерной томографии не обнаружено ни по одному из размеров. Не обнаружено различий и по другим количественным показателям, за исключением Tu2mpk. Tu2mpk существенно выше в группе «Рак почки» (в среднем, почти в два раза) (таблица 1).

Диапазон значений данного показателя также значительно больше в группе «Рак почки», чем в группе «Доброкачественная опухоль», что, впрочем, может объясняться различными размерами выборок.

Единственный показатель, по которому группы «доброкачественная опухоль» и «рак почки» различаются, — это показатель «гиперваскулярное» (результат показания васкуляризации КТ). В группе «рак почки»

гораздо чаще диагностируется значение развития сосудистой сети «гиперваскулярное», чем в группе «доброкачественная опухоль» (69,5% vs 26,7% соответственно). Интересно, что даже показатель Tu2mpk, характеризующий определенный уровень, перестал давать статистически значимые различия (p>0,05): такой уровень Tu2mpk (15 и более Ед/л) характерен для подавляющего большинства пациентов обеих групп (93% и 80%).

Рак почки диагностировался у мужчин в большей степени, чем у женщин: среди пациентов группы с доброкачественной опухолью мужчины составляют всего 20%, а среди пациентов с раком почки — более 60%.

При рассмотрении качественных результатов определения степени васкуляризации, у большинства пациентов с раком почки выявляется гиперваскулярное образование (74,5%), тогда как у пациентов с доброкачественной опухолью такая картина встречается всего в 26,7% случаев (рисунок 1.). У пациентов с доброкачественной опухолью гораздо чаще встречаются гиповаскулярное (40%) или умеренной васкуляризации образование (33,3%).

Не обнаружено значимых различий по количественным показателям, за исключением одного — Tu2mpk. Tu2mpk существенно выше в группе «рак почки» (в среднем, почти в два раза). На основании сравнения групп по бинарным переменным напрашивается вывод о том, что единственным показателем, по которому группа с карциномой почки и группа пациентов с доброкачественными опухолями почек имеют достоверные различия, является степень васкуляризации образования по данным КТ. В группе «рак почки» гораздо чаще выявляется значение васкуляризации «гиперваскулярное», чем в группе «доброкачественная опухоль» (69,5% vs 26,7% соответственно, p<0,05).

С учетом полученных данных был проведен анализ данных, разделяющий пациентов по параметру «васкуляризация» (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение значений параметра «Васкуляризация» (средние ± среднеквадратичные отклонения) по количественным переменным

Показатель	Васкуляризация			Уровень p (df=2)
	гиповаскулярное (N=13)	гиперваскулярное (N=86)	умеренной васкуляризации (N=26)	
Размер, мм	51,1 ± 21,6	53,7 ± 26,8	52,3 ± 25,7	>0,05
Tu2mpk, Ед/л	44,6 ± 27,9	47,8 ± 27,0	35,5 ± 25,0	<0,05
VEGF, пг/мл	268,5 ± 336,2	360,8 ± 429,5	219,9 ± 349,3	<0,005

Васкуляризация

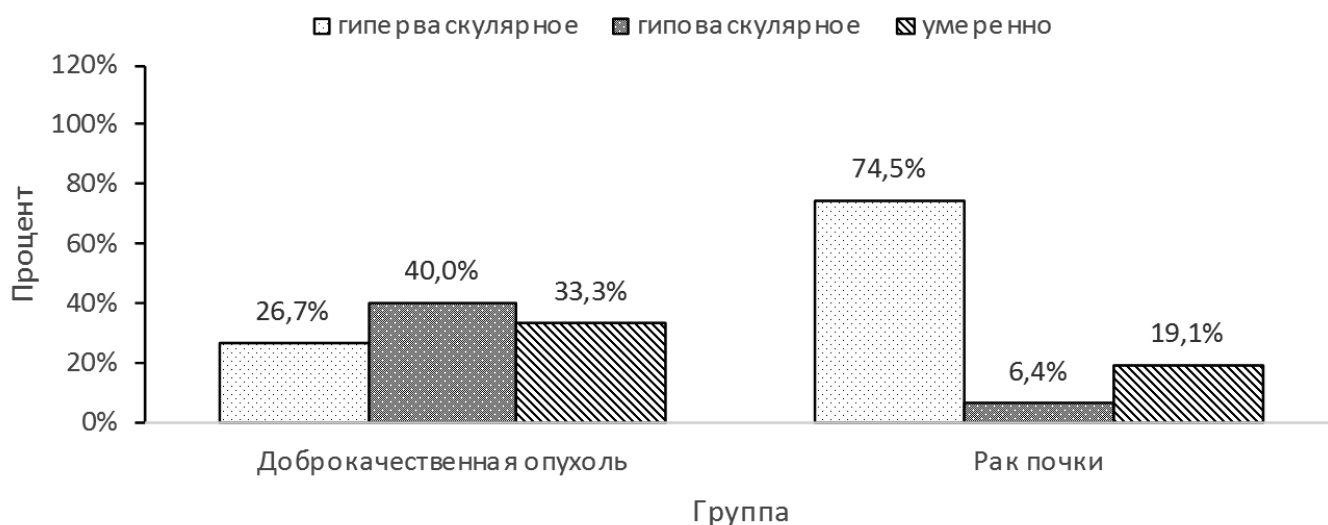


Рис. 1. Картина степени васкуляризации

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что группы с различными новообразованиями не различаются по размерам, определенным с помощью КТ, но статистически значимо различаются по показателям Tu2mpk и VEGF. Самые большие значения Tu2mpk и VEGF наблюдаются в группе «гиперваскулярное», а наименьшие — в группе «умеренной васкуляризации». При этом стоит отметить незначительную разницу в группах новообразований «гиповаскулярное» и «гиперваскулярное» (таблица 2).

Для оценки диагностической точности показателей в определении ренального рака был выполнен анализ по формированию важнейших факторов риска его выявления. Для этого были рассчитаны показатели относительного риска. Отношение шансов является частотой развития определенного события при воздействии или наличии фактора риска, к частоте развития этого события в группе без такого воздействия. При отношении шансов, равном единице, воздействие фактора никак не влияет на развитие искомого события. Если значение

этого показателя меньше единицы, это значит, что событие развивается реже при соприкосновении с фактором риска. Если же отношение шансов составляет значение, большее единицы, то фактор риска позитивно влияет на развитие события.

В соответствии с полученными данными можно заключить, что наиболее важными показателями для дифференциальной диагностики опухолей почки являются определение степени васкуляризации новообразования (при выявлении гиперваскулярного новообразования относительный риск = 1,24), уровень опухолевой пируваткиназы ≥ 15 Ед/л (относительный риск $t = 1,24$), характер контрастирования новообразования (при неоднородном контрастировании относительный риск = 1,13) (таблица 3).

Выводы

1. Опухолевая пируваткиназа является наиболее информативной по сравнению с фактором роста

Таблица 3. Важнейшие факторы риска выявления рака почки.

Фактор	Фактор: Нет	Фактор: Есть	Всего	Относительный риск	Уровень p (df=1)
Уровень васкуляризации	36 (76,6%)	82 (95,3%)	47/86	1,24 (1,06–1,47)	<0,05
Tu2mpk >= 15Ед/л	8 (72,7%)	110 (90,2%)	11/122	1,24 (0,86–1,79)	>0,05
Характер контрастирования	30 (81,1%)	88 (91,7%)	37/96	1,13 (0,96–1,34)	>0,05
Плотность новообразования	41 (93,2%)	77 (86,5%)	44/89	0,93 (0,83–1,04)	>0,05
Vegf >= 95пг/мл	29 (85,3%)	89 (89,9%)	34/99	1,05 (0,9–1,23)	>0,05

эндотелия сосудов в дифференциальной диагностике рака почки и доброкачественных новообразований.

2. Определение васкуляризации новообразования имеет такое же диагностическое значение в дифференциальной диагностике рака почки и до-

брокачественных новообразований, как и определение уровня опухолевой пируваткиназы.

3. Наиболее рациональным сочетанием факторов выявления рака почки являются определение васкуляризации заболевания с определением опухолевой пируваткиназы в плазме крови

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимосвязь количества Т-регуляторных клеток с уровнями содержания цитотоксических Т-лимфоцитов и НКТ-клеток у больных раком почки / А. А. Савченко [и др.] // Вопросы онкологии. — 2017. — № 1. — С. 104–109.
2. Взгляд на проблему хирургического лечения почечно-клеточного рака в аспекте биомолекулярной диагностики и оценки почечной функции / В. М. Попков [и др.] // Урология. — 2017. — № 6. — С. 153–159.
3. Волченко Н.Н., Мельникова В. Ю. Цитологическая диагностика опухолей почки с использованием морфометрического и иммуноцитохимического исследования. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий». — 2008. — 17 с.
4. Гиперметилированные гены микроРНК как потенциальные маркеры светлоклеточного рака почки / Е. В. Береснева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2017. — № 1. — С. 13–18.
5. Диагностика и лечение болезней почек: руководство / Н. А. Мухин [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 384 с.
6. Рич Джером П. Онкоурология: пер. с англ. / Джером П. Рич, Энтони В. Д'Амико; под ред. чл.-корр. РАМН, проф. О. Б. Лорана. — М.: Бином, 2011. — 896 с.
7. Сергеева Н. С., Маршутина Н. В. Новые серологические опухолеассоциированные маркеры (S100, Vpn TRAP 5b, UBC, TuM2-ПК) в мониторинге онкологических больных. Вестник Московского онкологического общества 2007. — № 1. — С. 3–4.
8. Акопян И. Г. Клинико-лабораторная характеристика рака почки. Автореферат дисс. канд. мед. наук. — М., 2002. URL: <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-laboratornaya-harakteristika-raka-pochki>
9. Баныра О. Б., Строй А. А., Шуляк А. В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. Урология. 2011. — № 11. URL: <https://euro.ru/article/markery-opukholevogo-rosta-v-diagnostike-raka-pochki>
10. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования. URL: <https://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/000/prezentatsii-prezentatsii-voronezh/Kushlinский.pdf>
11. Гасанов М. З., Батюшин М. М., Терентьев В. П., Цветков Д. С., Пасечник Д. Г. Молекулярные аспекты патогенеза рака почки // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 12–2. — С. 244–249. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30846>
12. Журкина О. В. Ранняя диагностика и профилактика рака почки на основе клинико-эпидемиологического исследования. Автореферат дисс. докт. мед. наук. — М., 2010. URL: <http://www.dissertat.com/content/rannaya-diagnostika-i-profilaktika-raka-pochki-na-osnove-kliniko-epidemiologicheskogo-issle#ixzz5YhV3NPri>
13. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/jun2015/38vz-rek.pdf>
14. Ховари Л. Ф., Шаназаров Н. А. Диагностика рака почки: современные тенденции // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 7. — С. 256–261. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=26770>
15. Fasset R. G., Venuthurupalli S. K., Gobe G. C., Coombes J. S., Cooper M. A., Hoy W. E. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney Int.* 2011 Oct;80(8):806–21.
16. Lee T. H., Avraham H. K., Jiang S. et al. Vascular endothelial growth factor modulates the transendothelial migration of MDA-MB-231 breast cancer cells through regulation of brain microvascular endothelial cell permeability. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (7): 5277–5284.
17. Li M, Rathmell WK. The current status of biomarkers for renal cell carcinoma, 2011; p. 153–157. URL: <http://www.asco.org/FSCOv2/Home/Educftion>

© Илыванов Сергей Юрьевич (ilivanovs@mail.ru), Илыванов Юрий Дмитриевич, Хаертынов Камиль Саубанович, Усманова Гузель Абубакировна, Хасанов Рустем Шамильевич.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»