

Биомаркеры в развитии современных методов диагностики и лечения рака почки

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

Для ранней диагностики и прогнозирования течения рака почки (РП), помимо лучевых методов диагностики, в последнее время применяются молекулярные генетические маркеры. Показано, что они в сочетании с современными методами визуальной диагностики могут значительно повысить эффективность диагностики начальных стадий развития заболевания [1-5]. Считается, что вместе с современными методами визуальной диагностики определение уровня онкомаркеров имеет значение при неопределенности органной принадлежности забрюшинного новообразования: паренхима или чашечно-лоханочная система, опухоль верхнего сегмента почки с инвазией надпочечника или первичное новообразование надпочечника с прорастанием в почку [6].

Появление современной панели молекулярных генетических маркеров связано с развитием генетических исследований, согласно результатам которых выяснилось, что развитие РП происходит вследствие серии генетических нарушений, приводящих к инактивации генов-супрессоров и стимуляции онкогенов. Ген VHL (von Hippel-Lindau) подвергается инактивации из-за соматических мутаций, аллельных делеций и метилирования в подавляющем количестве светлоклеточного РП.

Синдром Гиппель-Ландау – аутосомно-доминантное заболевание, причиной которого является инактивация одноименного супрессорного гена (3p25) вследствие эмбриональной мутации. У 2% больных РП является одним из проявлений наследственного синдрома Гиппеля-Ландау (vonHippel-Landau-VHL). Риск развития почечной карциномы при синдроме Гиппеля-Ландау повышается до 35%. Опухоли почки при синдроме Гиппель-Ландау, как правило множественные, в 75% случаев двусторонние или односторонние (25%), обладают свойством частого рецидивирования.

Белковый продукт VHL-гена в нормальных условиях регулирует уровень HIF (hypoxia inducible factor – фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с последним и инактивируя его. Если функциональная активность VHL-гена падает, уровень HIF повышается. Это приводит к активации ряда генов, экспрессия которых служит ценным прогностическим фактором при РП [1]. При несветлоклеточных гистологических формах РП мутации VHL-гена не характерны [7].

Согласно ряду исследований, не установлена взаимосвязь между степенью мутации гена VHL и результатами проведенной таргетной терапии у больных РП [8,9]. В результате сформировалось мнение, что абберации VHL свидетельствуют только о высокой вероятности возникновения РП и не могут считаться биомаркерами раннего выявления либо предсказания эффективности таргетной терапии у больных РП [10].

В настоящее время целесообразным считается проведение так называемой мультигенной диагностики РП. Опубликованы результаты ряда исследований, в которых показывается корреляция между рецидивом почечной карциномы и экспрессией 16 генов. Мультигенная диагностика позволяет установить риск рецидивирования РП после хирургического лечения [11,12].

Одним из наиболее изучаемых в последние годы биологических маркеров у больных РП стал фактор активации ангиогенеза VEGF (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудистого русла), который был открыт и клонирован доктором Ferrara N. в 1989 г. [13]. VEGF представляет собой мультифункциональный цитокин [1]. Он вызывает подъем активности урокиназы и коллагеназы. Это приводит к лизису эндотелиального матрикса, повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, вызывает усиление способности опухолевых клеток к инвазии и метастазированию [14,15].

Отмечена зависимость уровня экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора и гистологического строения почечной карциномы. У больных папиллярным РП уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора выше среднего ассоциируется с плохим прогнозом, агрессивным течением заболевания и высокой смертностью. При светлоклеточной почечной карциноме неблагоприятный прогноз подозревается, если уровень VEGF ниже среднего [16]. Высокая чувствительность и специфичность данного биологического маркера при диагностике РП позволяет предположить, что его можно использовать для оценки стадии заболевания [14] и для динамического наблюдения за пациентами [17]. Согласно результатам ряда наблюдений, определение титра VEGF в биологических жидкостях больных РП считается полезным для анализа эффективности назначенной таргетной терапии [18,19].

В исследованиях, проведенных за последние годы в клинике урологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, показано, что определение концентрации VEGF в сыворотке крови можно рекомендовать в комплексной диагностике объемных образований почечной паренхимы. Установлены диагностические значения уровня VEGF у больных РП для дифференциальной диагностики объемных образований почек и выбора тактики и метода лечения. Наибольшее значение для прогнозирования возникновения рецидивов РП имеет исследование уровня VEGF в сыворотке крови до и через 6 месяцев после оперативного лечения.

Определение в плазме крови больных РП метаболического онкомаркера TuM2Pк связывают с особым метаболизмом злокачественных клеток и с их ускоренным ростом. Отмечается взаимосвязь между стадией опухолевого процесса по школе Робсона и концентрацией TuM2Pк. Были выявлены различия значения TuM2Pк у пациентов с РП и у пациентов с воспалительными заболеваниями почки [20]. Wechsel и соавт. (1999г.) установили, что концентрации TuM2Pк у здоровых людей и больных почечной карциномой сильно разнятся [21]. Чувствительность методики определения TuM2Pк – 80,1%, специфичность – 85,2%. У больных I-II стадиями РП отмечаются высокая точность и высокая диагностическая чувствительность (~ 60%) [22].

Глыбочко П.В. и соавт. (2011 г.) считают, что определение концентрации TuM2Pк и VEGF в крови больных РП имеет большое значение при определении стадии заболевания, так как они способны реагировать на степень инвазии опухоли опухолевого узла [14].

После резекции почки уровень метаболического биомаркера повышается и достигает нормальных показателей в случае эффективности хирургического лечения, в среднем через 11 недель. Уровень TuM2Pк сохраняется высоким или увеличивается при метастазировании РП либо при постоперационном рецидиве. Данный биомаркер ценен тем, что его можно использовать как для диагностики карциномы почки, так и для динамического наблюдения за пациентами после проведенного лечения с целью доклинического выявления рецидивов заболевания [22].

MMP (matrix metalloproteinases, матриксные металлопротеиназы) – цинк-зависимые ферменты, которые участвуют в расщеплении компонентов экстрацеллюлярного матрикса и запускают проангиогенные факторы, т.е. участвуют в запуске ангиогенеза. Концентрация MMP-9 в образце ткани почечной карциномы и крови больных РП выше, чем в нормальных экземплярах [23]. Повышенный уровень экспрессии MMP-2 и MMP-9 в почечно-клеточной карциноме указывает на высокую агрессивность опухоли [1]. О неблагоприятном прогнозе для жизни больных РП может свидетельствовать изменение равновесия между экспрессией матриксных протеиназ и их тканевых ингибиторов [24]. MMP являются самостоятельными показателями выживаемости больных РП.

Существует точка зрения, согласно которой хронически протекающее в почечной паренхиме воспаление вызывает альтерацию клеток и тем самым может запускать каскад реакций, в результате которых происходят соматические мутации и инактивация гена VHL. Биологическим маркером повреждения почечной паренхимы может являться MCP-1 (моноцитарный хемотаксический протеин-1, monocyte chemoattractant protein-1), концентрация которого определяется в сыворотке крови и моче больных РП в качестве одного из маркеров активности воспалительного процесса на уровне экстрацеллюлярного матрикса почечной паренхимы [25-28]. Результаты некоторых исследований показывают, что концентрация MCP-1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком I, II и III стадий выше, чем у представителей контрольной группы и пациентов с IV стадией заболевания [29].

В настоящее время проводятся исследования, посвященные прогностической роли циклинов D3 и E, фактора некроза опухоли, основного фактора роста фибробластов, ингибиторов ангиогенеза [27, 30].

До сегодняшнего дня ни один из вышеперечисленных биологических маркеров не продемонстрировал значимого улучшения точности прогноза течения РП [30]. Поиск универсального диагностического маркера РП продолжается. Возможным направлением повышения диагностической эффективности молекулярных маркеров при РП может стать одновременное определение в сыворотке крови и моче группы биомаркеров. Для определения истинной ценности каждого из экспериментальных маркеров необходимо проведение дополнительных исследований с вовлечением большого количества пациентов [10]. Это даст в будущем возможность решать проблемы диагностики и прогнозирования заболевания, будет способствовать развитию новых направлений таргетной и клеточной терапии РП.

Литература

1. Горелов А.И., Солдатенков А.В., Горелов Д.С., Селиванов А.С. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Сер.11, вып. 4. С. 153-165.
2. Lam J.S., Leppert J.T., Figlin R.A., Beldegrun A.S. Role of molecular markers in the diagnosis and therapy of renal cell carcinoma // Urology. 2005. Vol. 66. P. 1-9.
3. Rankin S.C., Webb J.A., Reznick R.H. Spiral computed tomography in the diagnosis of renal masses // B. J. U. Int. 2000. Vol. 26. Supl. 1. P. 48-57.
4. Буйлов В.М. Трудности и ошибки ультразвуковой и рентгеновской диагностики псевдоопухолей почек // SonoAce-Ultrasound. 2003. № 11. С. 3-9.
5. Pfister C., Yaroun M., Brisset J.M. Kystes atypiques renaux // Prog.Urol. 1993. Vol. 3. P. 453.
6. Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Крапивин А.А., Гафаров Н.З. Современные технологии в диагностике и лечении рака почки // Онкоурология. 2005. № 2. С. 3-7.
7. Носов Д. А., Яковлева Е. С., Атаева Д. А., Любченко Л. Н., Тюляндин С. А. Молекулярно-биологические факторы прогноза и эффективности лекарственного лечения при диссеминированном раке почки // Онкоурология. 2010. № 4. С. 23-31.
8. Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer // Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 3714-3721.
9. Hutson T.E., Davis I.D., Macheils J.H. et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor // J Clin Oncol. 2008. Vol. 26. 15 s.
10. Баныра О. Б., Строй А. А., Шуляк А. В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 4. С. 72-78.
11. Youssef Y.M., White N.M.A., Grigull J., Krizova A., Samy Ch., Mejia-Guerrero S., Evans A., Yousef G.M. Accurate Molecular Classification of Kidney Cancer Subtypes Using MicroRNA Signature // European Urology. 2011. Vol. 59 (5). P. 27-32.
12. Li M., Rathmell W. K. The Current Status of Biomarkers for Renal Cell Carcinoma // 2011. P. 153-157.
13. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor // J Mol Med. 1999. Vol. 77, № 7. P. 527-543.
14. Глыбочко П.В., Дурнов Д.А., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Блюмберг Б.И., Россоловский А.Н. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2Pк и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, № 2. С. 234-239.
15. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П., Кылычбеков М.Б., Кушлинский Н.Е. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2008. № 4. С. 82-87.
16. Ljungberg B., Jacobsen J., Haggstrom-Rudolfsson S. et al. Tumor vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA in relation to serum VEGF protein levels and tumor progression in human renal cell carcinoma // Urol. Res. 2003. Vol. 31. P. 335-340.
17. Baccala A.A., Zhong H., Clift S.M. et al. Serum vascular endothelial growth factor is a candidate biomarker of metastatic tumor response to ex vivo gene therapy of renal cell cancer // Urology. 1998. Vol. 51. P. 327-332.
18. Hutson T.E., Davis I. D., Macheils J.H. et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor // J Clin Oncol. 2008. Vol. 26. 15s (suppl; abstr 5046).
19. Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C.K. et al. The impact of body mass index (BMI) and body surface area (BSA) on treatment outcome to vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from a large international collaboration // J Clin Oncol. 2010. Vol. 28. 15s (suppl; ab- str. 4524).
20. Oremek G.M., Teigelkamp S., Kramer W. et al. The Pyruvate Kinase Isoenzyme Tumor M2 (TuM2-Pk) as a Tumor Marker for Renal Carcinoma // Anticancer Research. 1999. Vol. 19. P. 2599-2602.
21. Wechsel H.W. et al. Marker for Renal Cell Carcinoma (RCC): The Dimeric Form of Pyruvate Kinase Type M2 (Tu M2-PK) // Anticancer Research. 1999. Vol. 19. P. 2583-2590.
22. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Новые серологические опухолеассоциированные маркеры (S 100, Bone TRAP 5b, UBC, TuM2-PK) в мониторинге онкологических больных // Вестник Московского онкологического общества. 2007. № 1 (534) январь. С. 3-4.
23. Kugler A., Hemmerlein B., Thelen P. et al. Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma // J. Urol. 1998. Vol. 160 (5) November. P. 1914-1918.
24. Lein M., Jung K., Laube C. et al. Matrix-metalloproteinases and their inhibitors in plasma and tumor tissue of patients with renal cell carcinoma // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 85 (6). P. 801-804.

25. Журкина О.В. Лактатдегидрогеназа крови и мочи при доброкачественных и злокачественных новообразованиях почки // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (25). С. 103-105.
26. Акопян И.Г. Клинико-лабораторная характеристика рака почки : дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 171 с.
27. Motzer R. J., Masumdar M., Basic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17, № 8. P. 2530-2540.
28. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Чеботарева Н.В. Мочевые тесты воспаления и фиброза в оценке прогрессирования хронического гломерулонефрита // Качество жизни. 2006. Т. 15, № 4. С. 19-25.
29. Lukesova S., Kopecky O., Vroblova V., Hlavkova D., Andrys C., Moravek P., Cermakova E. Determination of Angiogenic Factors in Serum by Protein Array in Patients with Renal Cell Carcinoma // Folia Biologica (Praha). 2008. Vol. 54. P. 134-140.
30. Клиническая онкоурология / под ред. Б. П. Матвеева. М. : Вердана, 2011. 934 с.