ID: 2016-02-1276-A-6073 Оригинальная статья

Попков В.М., Дурнов Д.А., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Потапов Д.Ю.

Значение фактора роста эндотелия сосудов в диагностике рака почки

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, рак почки

Введение

Почечно-клеточный рак представляет в настоящее время одну из наиболее важных проблем онкоурологии в связи с ежегодно возрастающими показателями заболеваемости [4, 10]. В России по темпам прироста РП занимает первое место (41.35%) в общей популяции 2-е место (42, 94%) после рака предстательной железы у мужчин. Примерно у 25-33% больных к моменту установления диагноза выявляются отдаленные метастазы и у 30-40% возникает рецидив болезни после выполнения радикальной операции [3,4,6]. Уровень поздней диагностики рака почки в 3 раза выше, чем при других урологических новообразованиях. У многих пациентов рак почки обнаруживают случайно во время профилактического УЗИ, и это является неожиданностью, как для больного так и для врача [1,2,4]. За последние годы производились попытки использования многих опухолевых маркёров при раке почки таких как SCC, CA 125, CEA, CA 19-9, CA 15-3, однако ни один из них не показал своей значимости в связи с низкой чувствительностью и специфичностью.

Цель исследования: оценка диагностической значимости уровня ФРЭС у больных раком почки.

Материал и методы

В исследование были включены 130 человек составившие 3 группы.

Первую группу составили 75 первичных больных раком почки, вторую 25 больных с кистами почек, а в третью 30 человек доноры.

Всем больным с целью дифференциальной диагностики, а так же 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%. Определение содержания ФРЭС проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались 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

Результаты исследования изменения содержания ФРЭС в сыворотке крови представлены в табл.1 и на рис.1. Как видно, уровень данного маркера менялся в зависимости от степени инвазии и от вида объёмного образования почек.

В группе пациентов с кистами почек уровень ФРЭС колебался от 91 до 189,6 пг/мл, средний уровень составил 158±46,16 пг/мл. У пациентов с РП Т1 в 79,4% случаев отмечалось превышение ДУ маркера, диапазон уровня ФРЭС достигал от 173 до 1278,6 пг/мл, средний уровень составил 546±324,9 пг/мл.

У больных с РП Т2 подъём содержания ФРЭС в сыворотке крови отмечалось так же в 80% случаев, средний уровень практически не отличался от пациентов со стадией Т1 и составил 593±269,2 пг/мл, максимальное значение было сопоставимо со стадией Т1 и составило 1192,6 пг/мл. В группе больных РП Т3 процент повышения содержания ФРЭС достигал уже 98,8% случаев, средний уровень биомаркера составил 810,8±384,7 пг/мл, максимальное значение биомаркера у этой группы больных составило 1630,2. То есть содержание ФРЭС сыворотки крови в группе больных РП Т3 значимо отличалось от его значений у пациентов с РП Т1 и Т2.

Таблица 1. Результаты исследования содержания ФРЭС в сыворотке крови у пациентов с объёмными образованиями почек

Группы обследованных больных	*Медиана ФРЭС (пг/мл)*	*1 квартиль (пг/мл)*	*3 квартиль (пг/мл)*	*Диапазон значений ФРЭС (пг/мл)*		*X±SX (пг/мл)*
				Min	*Max*	
Контрольная группа	68,5	33,85	112,38	11	175	78,9 ±55,8
Группа сравнения	185,6	121,3	189,6	91	208	158,1 ±46,16
T1NoMo	446,5*/**	354,05	710,05	173	1278,6	546,4 ±324,9
T2NoMo	612*/**	442	665	206	1192,6	593,6 ±269,2
T3NoMo	812*/**	491	904,55	440	1630,2	810,8 ±384,7

Примечание: Р между контрольной группой и группами больных с объёмными образованиями почек, - * (≤ 0.05); Р между группой сравнения и РП, - ** (≤ 0.05)

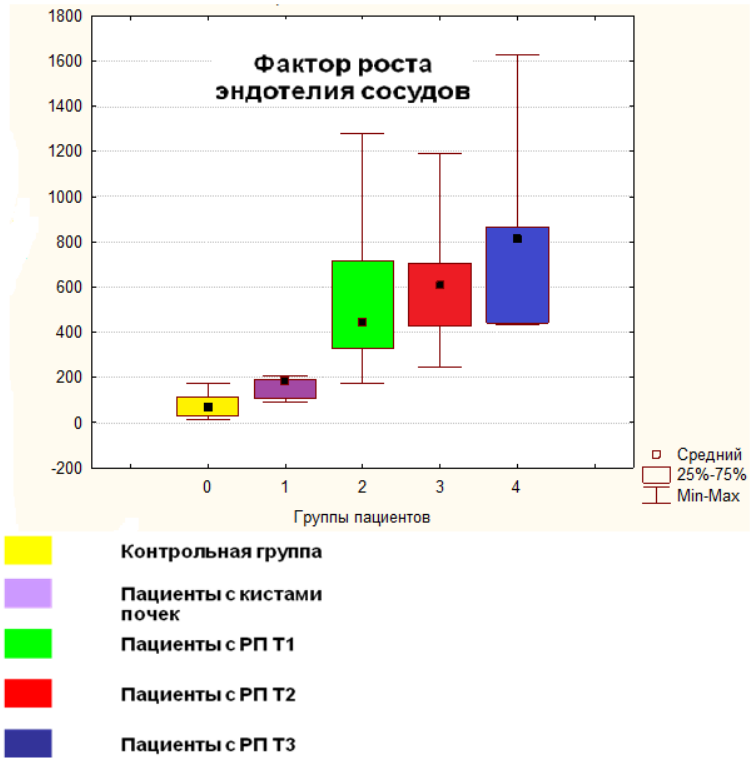

Рисунок 1. Содержание ФРЭС у пациентов с объёмными образованиями почек: 0 – доноры, 1 – пациенты с кистами почек, 2 – пациенты с РП Т1, 3 – пациенты с РП Т2, 4 – пациенты с РП Т3

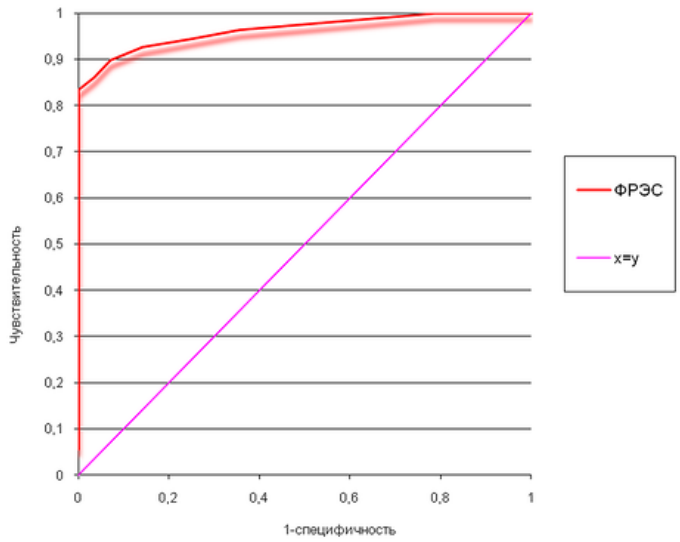

Рисунок 2. Чувствительность и специфичность ФРЭС в диагностике рака почки у пациентов с РП Т1, 2 и группой сравнения

Обращает на себя внимание и тот факт, что, несмотря на то, что средние значения у больных 1-2 стадий превышают ДУ, между собой они мало отличаются (546,4±324,9 пг/мл; 593,6±269,2 пг/мл). Однако в третьей стадии донного заболевания отмечено повышение среднего уровня ФРЭС до 810,8±384,7 пг/мл.

С помощью ROC анализа произведена оценка диагностической чувствительности и специфичности ФРЭС у пациентов с объёмными образованиями почек. Результаты представлены на рис. 2 и табл. 2, 3.

При проведении ROC анализа данный маркер показал высокую диагностическую чувствительность и специфичность при сравнении его уровня у пациентов с кистами почек и РП Т1и Т2 (рис. 2). Уровень ФРЭС в сыворотке крови можно использовать при проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными новообразованиями почек (рис. 3, табл. 4, 5). При анализе диагностического значения уровня ФРЭС по отношению к стадиям опухолевого процесса результаты исследования показателя у больных РП Т1 мы сравнивали с пациентами группы сравнения (с кистами почек), стадию Т2 с Т1, а стадию Т3 с Т1-2 (табл. 3).

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2016

Таблица 2. Характеристика ROC-кривой уровня ФРЭС у больных РП Т1, 2 и группы сравнения

Показатель	*Площадь (AUC)*	*p*	*95% Дов. интервал*
ФРЭС	0,994±0,007	0,001	0,980-0,997

Таблица 3. Чувствительность и специфичность изменения уровня ФРЭС у больных с РП Т1,2 и группы сравнения

Группы обследованных	*Специфичность %*	*Чувствительность %*
Больные с РП Т1	79,4	93,7
Больные с РП Т2	96,3	90,1
Больные с РП Т3	98,8	90,1

Таблица 4. Характеристика ROC-кривой уровня ФРЭС у групп пациентов с РП Т1, 2 и пациентов с РП Т3

Показатель	*Площадь (AUC)*	*p*	*95% Дов. интервал*
ФРЭС	0,706±0,083	0,001	0,643-0,870

Таблица 5. Специфичность и чувствительность уровня ФРЭС у пациентов с РП в дифференциальной диагностике с кистами почек и со стадиями онкологического процесса

Группы обследованных	*Специфичность*	*Чувствительность*
Больные с РП Т1	79,4%	93,7%
Больные с РП Т2	56,25%	74,7%
Больные с РП Т3	72,7%	71,4%

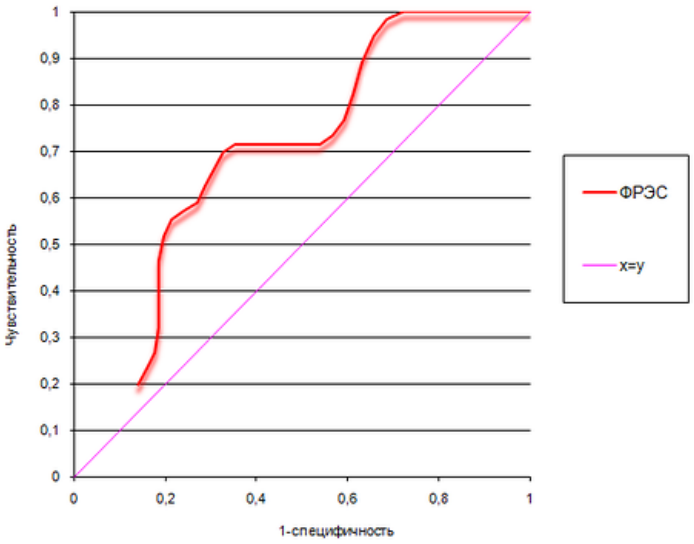

Рисунок 3. Чувствительность и специфичность ФРЭС в дифференциальной диагностике пациентов с раком почки Т1, 2 и пациентов с РП Т3

При анализе полученных результатов у пациентов уже с первой стадией заболевания отмечена чувствительность 93,7%, а специфичность – 79,4%. Это подтверждает значимость данного маркёра при дифференциальной диагностике с кистами почек. При анализе результатов обследования пациентов стадии Т2 по сравнению с Т1 диагностическое соответствие онкомаркера оказалось недостаточно высоким и составило: чувствительность 74,7%, специфичность 56,25%. Однако, при анализе Т3 стадии с Т1-2 онкомаркер снова приобрёл свою значимость. Чувствительность составила 71,4%, специфичность 72,7%. То есть по уровню ФРЭС с достаточно высокой долей можно определить стадию заболевания. При статистической обработке и анализе полученных результатов выявлен диапазон изменения показателя ФРЭС в сыворотке крови, характерный для той или иной группы пациентов с высокой долей вероятности. Учитывая, что различий между уровнем ФРЭС при Т1 и Т2 стадиями по TNM не выявлено (при Т1 – 546,4±324,9пг/мл, при Т2 – 593,6±269,2 пг/мл), эти данные были объёдинены в одну группу для определении диапазона Cut off.

Диагностический порог подбирался в соответствии с наиболее актуальными клиническими запросами. В этой ситуации за критерий выбора порога был принят уровень маркера с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

Онкомаркеры, кроме «идеальных», как уже говорилось выше, имеют диапазон концентраций, попадание в который не позволяет с достаточной степенью уверенности провести дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными заболеваниями, то есть отмечаются так называемые «серые зоны». Результат определения «серой зоны» для ФРЭС представлен в табл. 7. Уровень онкомаркера до «серой зоны» с высокой степенью вероятности позволяет исключить диагноз РП. Внутри «серой зоны» – пограничный результат, требующий тщательной инструментальной дифференциальной диагностики с целью исключения РП. За верхней границей зоны лежит область значений онкомаркеров с достаточно высокой вероятностью свидетельствует о РП.

Таблица 6. Диагностический порог чувствительности и специфичности ФРЭС сыворотки крови у пациентов с РП и группы сравнения

Диагностическое значение	*Величина ФРЭС (пг/мл)*	*Специфичность*	*Чувствительность*
Пациенты с кистами почек	<207,5	71,2%	61,4%
Пациенты с рТ1-2 стадиями	от 207,5 до 633	85,7%	96,2%
Пациенты с рТ3 стадией	>633	70,3%	71,4%

Таблица 7. Величина «серой зоны» ФРЭС у пациентов с РП

Показатель	*Величина cut off со специфичностью* 80%*	*«серая зона»*	*Величина cut off с чувствительностью* 80%*
ФРЭС	207 пг/мл	207-286 пг/мл	286 пг/мл

Примечание: *специфичность и чувствительность уровня ФРЭС относительно группы сравнения

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой (свыше 70%) чувствительности и специфичности ФРЭС при РП со стадиями Т1 и Т2. Определение данного биомаркера может быть предложено для определения стадии заболевания у больных РП.

В настоящее время наиболее эффективный метод лечения РП — хирургический. Однако его значение при распространенных формах заболевания ограничено паллиативной нефрэктомией и удалением солитарных метастазов различных локализаций. Единственной возможностью улучшить прогноз больных неоперабельным местно распространенным и диссеминированным РП является системное лечение.

В течение длительного времени в качестве стандартного подхода к лечению метастазирующего рака почки (РП) использовали иммунотерапию, дававшую эффект лишь у небольшого процента больных. Появление новых знаний в области молекулярной биологии позволило выявить участие ряда путей передачи сигнала в патогенезе развития и прогрессирования почечно-клеточного рака (ПКР), благодаря чему возникла идея создания так называемых таргетных препаратов, специфически ингибирующих эти пути. В настоящее время для лечения распространенного РП применяют таргетные препараты 3 групп: 1) тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы — сорафениб (Нексавар) и сунитиниб (Сутент); 2) ингибиторы mTOR — темсиролимус (Торисел) и эверолимус; 3) моноклональные антитела — бевацизумаб (Авастин), применяемый в комбинации с интерфероном а-2а.

Однако до настоящего времени нет такого маркера который бы с высокой степенью достоверности мог оценить эффект от лечения препаратом. В последние годы результаты исследования содержания ФРЭС могут привести к появлению в клинической практике его как маркера опухолевого роста при РП.

Литература

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Крапивин А.А., Султанова Е.А.-М.:Гэотар-Мед. 2002. – 53с.
2. Матвеев В.Б. Клиническая онкоурология по редакцией Матвеева Б.П. 2003 г. – С. – 5 – 163.
3. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком / М.Ф.Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян и др.. // Урология. 2010г. – №4. – 3-7с.
4. Чиссов В.М., Старинский В.В. Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010 год
5. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. Nat Rev Cancer. 2003;3:401-410.
6. Cohen H.T., McGovern F.J. Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2005;353: 2477—90
7. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. Nat Rev Cancer. 2002;2:727-739. ;
8. McMahon G.VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. The Oncologist. 2000;5(suppl 11:3-10.
9. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16-24.
10. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol2006;24:5584-92.

© Bulletin of Medical Internet Conferences, 2016