

УДК 616.061-006.694]616-079.3.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОНКОМАРКЕРА ОПУХОЛЕВАЯ ПИРУВАТКИНАЗА TuM2-РК В СТАДИРОВАНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПОЧКИ

¹Иванов А.П., ²Тюзиков И.А.

¹ГОУВПО «Ярославская государственная медицинская академия»,
Ярославль, e-mail: rector@yma.ac.ru;

²Медицинский Центр диагностики и профилактики, Ярославль, e-mail: ymc2003@list.ru

В ходе первичной диагностики рака почки у 110 больных определен уровень в крови онкомаркера опухолевой пируваткиназы TuM2-РК, показатели которого сопоставлены с данными радиологических методов исследования, являвшимися критериями стадирования заболевания. Чувствительность изучаемого онкомаркера увеличивалась с ростом стадии заболевания: в стадии T1 она составила 58%, в стадии T2 – 72,8%, в стадии T3 – 75,5%, в стадии T4 – 100% соответственно. Данный онкомаркер не является строго стадиспецифичным и имеет 100%-ю экспрессию лишь в стадии T4. Его чувствительность при ранних стадиях рака почки (T1–T2) достаточно низкая, что не позволяет рекомендовать его в качестве критерия стадирования рака почки.

Ключевые слова: рак почки, онкомаркер опухолевая пируваткиназа TuM2-РК, стадирование

OPPORTUNITIES OF ONKOMARKER TUMOR PYRUVATKINASE TuM2-РК APPLICATION IN PRIMARY RENAL TUMOR STAGING

¹Ivanov A.P., ²Tyuzikov I.A.

¹Yaroslavl state medical academy, Yaroslavl, e-mail: rector@yma.ac.ru;

²The medical Center of diagnostics and preventive maintenance, Yaroslavl, e-mail: ymc2003@list.ru

In a course of primary diagnostics of renal tumor at 110 patients the blood level of tumor pyruvatekinase TuM2-РК was determined, which parameters are compared to the data of radiologic methods of research being criteria of disease staging. The sensitivity investigated oncomarker was increased with growth of a stage of disease: in a stage T1 it has made 58%, in a stage T2 – 72,8%, in a stage T3 – 75,5%, in a stage T4 – 100% accordingly. Given oncomarker is not strictly stage-specific and has 100% -s' expression only in a stage T4. Its sensitivity in early stages of a renal tumor (T1–T2) enough low, that does not allow to recommend it as a criterion of renal tumor staging.

Keywords: renal tumor, oncomarker tumor pyruvatekinase TuM2-РК, staging

Выявление рака почки на ранних стадиях (T1–T2) является важнейшей медико-социальной проблемой современной онкоурологии, поскольку от этого зависит выживаемость и качество жизни пациентов [1, 2]. Прогресс молекулярной биологии позволил в настоящее время внедрить в клиническую практику методы определения онкомаркеров, которые призваны помочь в решении проблемы ранней диагностики злокачественных опухолей человека [3]. Применительно к раку почки изучались диагностические возможности различных типов онкомаркеров, из которых в настоящее время наибольший интерес представляет сравнительно новый класс метаболических онкомаркеров [4, 5, 8]. Одним из таких наиболее изучаемых онкомаркеров при раке почки является опухолевая пируваткиназа TuM2-РК [9, 10]. Исследования последнего десятилетия продемонстрировали возможность ее использования как серологического метода диагностики рака почки, однако, диагностическая ценность опухолевой пируваткиназы TuM2-РК при выявлении первичного рака почки и особенно его стадировании остается предметом научных дискуссий [6, 7].

Цель исследования. Изучить динамику, чувствительность и стадиспецифичность онкомаркера опухолевая пируваткиназа TuM2-РК у больных с различными стадиями рака почки.

Материал и методы исследования

Изучены показатели опухолевой пируваткиназы TuM2-РК у 110 больных раком почки. Возраст больных колебался от 38 до 87 лет, составив в среднем $69,3 \pm 8,1$ лет. У всех больных диагноз установлен на основании данных лучевых методов исследования (УЗИ, КТ, мультиспиральная КТ (МСКТ)) и результатов послеоперационной биопсии удаленных опухолей (стадирование по патоморфологическому критерию p). Больные в стадии T1 (58/110 чел., или 52,7%) подвергались органосохраняющим операциям (52/58 чел., или 89,6%) или нефрэктомии (6/58 чел., или 10,4%). Больным в стадии T2-3 выполнялась радикальная нефрэктомия (45/110 чел., или 40,9%). Больные в стадии T4 (7/110 чел., или 6,4%) не оперировались ввиду запущенности процесса, а патогистологическая верификация рака почки у них осуществлялась на основании пункционной биопсии опухоли под УЗ-наведением.

На основании комплексного обследования и результатов оперативного лечения стадия pT1 установлена у больных, стадия pT2 – у 32 (29,1%) больных, стадия pT3 – у 13 (11,8%) больных, стадия pT4 – у 7 (6,4%) больных соответственно. У 95/110 (86,4%)

больных выявлен светлоклеточный вариант рака почки, у 9/110 (8,2%) больных имел место зернисто-клеточный рак почки, в 6/110 (5,5%) случаях диагностирован смешанно-клеточный рак почки.

У всех пациентов до операции однократно определялся уровень TuM2-РК в крови с помощью специфичных моноклональных антител на основе иммуоферментного метода (тест-системы «ScheBo*TuM2-РК», (ScheBo Biotech, Германия)). Дискриминационным уровнем TuM2-РК считался уровень онкомаркера 17 Ед/мл.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0 для персонального компьютера. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли *t*-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий или факторных влияний) принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показателей уровня онкомаркера Tu M2-РК у больных с различными стадиями рака почки показал следующее.

У больных в стадии pT1N0M0 абсолютный уровень опухолевой пируваткиназы Tu M2-РК колебался от 10,0 до 30,0 Ед/мл, средний уровень составил $19,3 \pm 2,5$ Ед/мл, что недостоверно отличалось от дискриминационного уровня ($p > 0,05$). Достоверно повышенный уровень Tu M2-РК наблюдался нами у 58% больных с указанной стадией рака почки. Таким образом, чувствительность изучаемого онкомаркера в стадии T1 рака почки не превышала 58%.

В стадии pT2N0M0 рака почки у некоторых больных уровень Tu M2-РК не превышал дискриминационный уровень, а у двух больных был даже меньше его (14 Ед/мл). Однако диапазон колебаний верхнего предела уровня онкомаркера, в отличие от первой стадии, достигал явно патологических значений (60,0 Ед/мл). Средний уровень Tu M2-РК в этой группе пациентов составил $38,2 \pm 5,8$ Ед/мл, что достоверно выше дискриминационного показателя и уровня Tu M2-РК у больных в стадии T1 ($p < 0,05$). Чувствительность опухолевой пируваткиназы в стадии T2 составила 72,8%, что достоверно выше, чем для первой стадии заболевания ($p < 0,05$).

При третьей стадии заболевания у всех больных отмечался повышенный уровень пируваткиназы (от 20 до 180,5 Ед/мл), а его средний показатель составил $50,4 \pm 4,8$ Ед/мл, что достоверно отличалось от дискриминационных показателей и показателей для больных в стадии T1 ($p < 0,05$) и недостоверно для второй стадии заболевания ($p > 0,05$). Чувствительность Tu M2-РК в

данной группе достигала 75,5%, что достоверно не отличало его от аналогичного показателя второй группы ($p > 0,05$).

В группе больных раком почки в стадии pT4N0/1M0/1 нижние определяемые уровни Tu M2-РК были существенно и достоверно выше, чем в предшествующих группах и превышали дискриминационный уровень примерно в 2,6 раза (нижний уровень пируваткиназы у наших пациентов в стадии T4 составил не менее 45 Ед/мл) ($p < 0,05$). Средний уровень онкомаркера составил $116,8 \pm 23,4$ Ед/мл, что примерно в 6,8 раза выше дискриминационного уровня пируваткиназы ($p < 0,05$), а частота повышенных значений Tu M2-РК в стадии T4 составила 100%.

В целом постадийный анализ показателей Tu M2-РК у больных раком почки обнаружил, что чувствительность изучаемого онкомаркера на первой стадии рака почки была достаточно невысока (58%). Однако с увеличением стадии заболевания отмечался рост чувствительности онкомаркера, доходящей до 100% в стадии T4 рака почки. Складывалось такое впечатление, что опухолевая пируваткиназа в поздних стадиях заболевания является отражением массы опухоли почки и интенсивности жизнедеятельности раковых клеток. Такое положение исходит из особенностей роста раковой опухоли: первоначально явления раковой диффузии обеспечивают начальный рост опухоли, в дальнейшем ее рост обеспечивается исключительно неоангиогенезом, который, тем не менее, не в состоянии обеспечить энергетическим субстратом продолжающийся рост опухоли. Это ведет к усилению гипоксии, а при ее максимальном проявлении в опухоли нарушается метаболизм клеток и растет вследствие этого уровень опухолевой пируваткиназы.

И хотя имелись различия в абсолютных показателях уровня Tu M2-РК в крови у больных с разными стадиями рака почки, достоверных оснований для высказывания о доказанной стадиоспецифичности данного маркера в ходе исследования не получено.

Заключение

Определение уровня онкомаркера опухолевая пируваткиназа Tu M2-РК можно рекомендовать для диагностики рака почки только как дополнительный серологический метод, поскольку отсутствие доказанной стадиоспецифичности данного маркера не позволяет с его помощью проводить объективное стадирование ракового процесса. Поскольку на ранних стадиях рака почки T1 при наличии четких радиологических критериев заболевания уровень Tu M2-РК

повышается только у 58% больных, то рекомендовать применение данного онкомаркера в качестве объективного и точного серологического скрининг-теста на первичный рак почки представляется пока преждевременным.

Для раннего выявления рака почки необходимо применение всего комплекса современной диагностики, в котором ведущее место пока занимают методы лучевой визуализации. Определение Tu M2-РК, по нашему мнению, является лабораторным тестом, дополняющим полученные в ходе лучевого обследования объективные диагностические критерии опухоли почки. При наличии четких лучевых признаков опухоли почки и нормального уровня Tu M2-РК мы склоняемся в сторону приоритетности данных радиологических методов исследования, и поэтому тактика ведения такого пациента должна соответствовать алгоритмам ведения больного с раком почки, вплоть до эксплоративной диагностической люмботомии.

Список литературы

1. Избранные лекции по урологии / под ред. Н.А. Лопаткина, А.Г. Мартова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 576 с.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: Медицина, 2003. – С. 106–150.
3. Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. Новые серологические и уринологические опухолевые маркеры в уточняющей

диагностике и мониторинге онкологических больных // Материалы VII Российской онкологической конференции. – М., 2003. – С. 34–37.

4. Brinck U., Eigenbrodt E., Oehmke M. L- and M2-PK expression in renal cell carcinomas and their metastasis // *Virchows Arch.* – 1994. – Vol. 424(2). – P. 177–185.

5. Eigenbrodt E., Basenau D., Holthusen S. et al. Quantification of tumor type M2-pyruvate kinase (Tu M2-PK) in human carcinomas // *Anticancer Res.* – 1997. – Vol. 17. – P. 3153–3156.

6. Christofk 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. – Vol. 452. – P. 230–233.

7. Gupta, V., Bamezai, R.N.K. Human pyruvate kinase M2: A multifunctional protein // *Protein Science.* – 2010. – № 6. – P. 2031–2044.

8. Hugo F., Fischer G., Eigenbrodt E. Quantitative Detection of tumor M2-PK in serum and plasma // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2753–2602.

9. Regulation of pyruvate kinase type M2 by A- Raf: a possible stop or go mechanism / S. Mazurek, H.C.A. Drexler, J. Troppmair, E. Eigenbrodt, U.R. Rapp // *Anticancer Res.* – 2007. – № 27. – P. 3963–3971.

10. Value of tumor M2-PK in patients with renal carcinoma / G.M. Oremek, N. Sapoutzis, R. Bickeboeller et al. // *Tumor Biology.* – 2000. – Vol. 21, № 35. – P. 116.

Рецензенты:

Яненко Э.К., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГУ «НИИ урологии» МЗ и СР РФ, г. Москва;

Сафаров Р.М., д.м.н., профессор, заведующий консультативным отделом ФГУ «НИИ урологии» МЗ и СР, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.