***Прогностическое значение морфологических параметров почечно-клеточного рака с внутривенозной инвазией***

Щукин Д.В.

*Харьковский национальный медицинский университет*

*Харьковский областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала*

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, внутривенозная инвазия, опухолевый тромб, факторы прогноза

Key words: renal cell carcinoma, intravenous invasion, tumor thrombus, prognostic factors

Одной из важных задач современной онкологии является поиск признаков и свойств новообразований почек, на основе которых можно было бы прогнозировать течение заболевания и определять адекватную терапию. Важнейшими характеристиками почечных опухолей помимо клинической стадии является их гистологический вариант, степень дифференцировки и биологическая агрессивность.

*Общие морфологические параметры ПКР*

В 2004 г. была предложена обновленная международная гистологическая классификация эпителиальных новообразований почек, в основу которой положены не только традиционные характеристики – представления о гистогенезе и цитоморфологические особенности опухоли, но и результаты современных иммуногистохимических, цитогенетических и молекулярно-генетических исследований [1]. Было установлено, что определенные подтипы почечно-клеточного рака детерминированы генетически и, в результате этого, демонстрируют экспрессию различных антигенов.

Согласно классификации ВОЗ, типичный светлоклеточный почечно-клеточный рак – наиболее распространенная форма злокачественных эпителиальных новообразований почки (60-65% всех почечно-клеточных опухолей и 70-75% наблюдений почечно-клеточного рака). Его макро- и микроскопические характеристики довольно однотипны и детально описаны в руководствах по онкоморфологии [2]. Одним из основных факторов прогноза, определяемых на светооптическом уровне, является степень злокачественности почечно-клеточного рака. Предложены различные системы по оценке степени дифференцировки, однако система Fuhrman наиболее часто используется и является стандартной [3]. Она основана на размере и морфологии ядер, а также степени выраженности ядрышек.

Иммуногистохимический профиль клеток почечно-клеточных карцином представляет собой совокупность низкомолекулярных цитокератинов, таких как Cytokeratin PAN АЕ1/АЕ3, Cytokeratin 8/18 и виментина. Подавляющее большинство типичных почечно-клеточных раков, в отличии от других подтипов эпителиальных злокачественных опухолей, реактивны к Renal Cell Carcinoma Marker, что может быть использовано при их дифференциальной диагностике [4].

В последние годы усилия морфологов и онкологов направлены на выявление дополнительных прогностических признаков, которые позволят выяснить причины различного поведения опухолей при одинаковой клинической стадии и степени дифференцировки. Благодаря успехам современной молекулярной биологии становятся ясными новые ключевые точки канцерогенеза и параметры опухолевых клеток, влияющие на течение болезни и ответ на терапию. Как известно, оценить биологическую агрессивность первичной опухоли можно, исследуя показатели ее пролиферативной активности, активности апоптоза, а также особенности инвазивного роста и метастазированиия [5-7]. Два последних качества опухолевых клеток связаны с изменением их адгезивных свойств, появлением способности проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, продуцируя повышенное количество протеаз и разрушая внеклеточный матрикс, влияя на паренхиматозно-стромальные взаимоотношения.

Так, ключевую роль взаимодействия опухолевых клеток и стромы в процессе метастазирования и опухолевой прогрессии в настоящее время отводят активации матриксных металлопротеиназ. Семейство матриксных металлопротеиназ (ММР) состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. MMP представляют собой семейство цинк- и кальций-зависимых эндопептидаз. Они играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и сердечно-сосудистых заболеваниях [8-10]. Источниками ММР являются многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы. Количество вновь синтезируемых MMP регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих MMP контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами, α2-макроглобулином и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). ММР можно разделить на коллагеназы (ММР-1, -8 и -13), желатиназы (ММР-2 и -9) и стромелизины (ММР-3 и -10), каждая из которых отличается субстратной специфичностью.

Так, установлено, что MMP-9 не только принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов. Ее экспрессия коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена IV типа), которая сопровождает рак легкого и шейки матки, поджелудочной железы, процессы метастазирования при раке молочной железы, переходноклеточном раке мочевого пузыря [11,12]. Активность MMP-9 при почечно-клеточном раке практически не изучена.

Важным показателем инвазивной способности клеток опухоли является состояние базальных мембран, основными структурными элементами которых являются коллаген IV типа и ламинин. Разрушение коллагена IV типа металлопротеиназами облегчает миграцию эпителиальных клеток и ведет к появлению метастазов опухоли [13]. Вместе с тем усиление миграционной способности клеток связано не только с деструкцией базальных мембран и межклеточного матрикса, но и с изменением состояния гликопротеинов эндотелия, обладающих адгезивными свойствами, такого как маркер эндотелиальных клеток CD 31 [14].

Во многих экспериментальных исследованиях доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии MMP-9 опухолевыми и/или стромальными клетками с метастазированием и ангиогенезом, при этом ключевым активатором неоангиогенеза считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [15-17]. С одной стороны, коллагеназы индуцируют секрецию VEGF опухолевыми клетками, а с другой, секретируемый опухолью VEGF регулирует экспрессию коллагеназ в строме, влияя на инвазивную способность первичной опухоли [18,19] В последние годы интерес у исследователей вызывают растворимые формы рецепторов VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2), клиническая значимость которых до настоящего времени не изучена.

Изучению ММР-9, коллагена IV типа, маркера эндотелиальных клеток CD 31 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF при почечно-клеточном раке посвящены единичные работы, не установлены особенности их экспрессии в опухолевых тромбах, поэтому одновременный анализ содержания этих антител в ткани опухоли больных раком почки является весьма актуальным [20-22].

*Морфологические параметры ПКР с внутривенозной инвазией*

Среди множества факторов прогноза, которые были исследованы у пациентов с опухолевыми венозными тромбами, прежде всего можно выделить дистальный уровень тромба, обнаружение органных и лимфогенных метастазов, инвазию опухоли в венозную стенку, а также наличие саркоматоидного компонента в опухоли [23-26]. Эти факторы исследованы давно и не вызывают каких-либо дискуссий. Однако, некоторые морфологические параметры еще только начали анализироваться. В большом исследовании Klatte T. et al., включавшем 321 пациента с внутривенозным распространением ПКР, была продемонстрирована негативная роль паранефральной жировой инвазии [27]. На этом основании авторы предлагают рассматривать стадию опухоли с изолированной жировой инвазией или только с внутривенозной инвазией как Т3а, тогда как при сочетании этих видов распространения классифицировать новообразование как Т3b. Coons B.J., et al. при изучении серии из 128 пациентов представили статистическое значение таких факторов как несветлоклеточная гистология опухоли и наличие макроскопических некрозов внутри новообразования [28].

Иммуногистохимические особенности почечно-клеточного рака с макроскопическим внутривенозным распространением фактически не изучены. Не смотря на важную роль в изучении патогенеза опухолевых тромбов, в литературе присутствуют лишь немногочисленные сообщения, посвященные исследованию их иммуногистохимического профиля. Так, в небольшой работе Altinel M. и соавт. (30 ПКР без тромбов и 9 ПКР с тромбами почечной вены и НПВ), была продемонстрирована возможная роль маркера межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий CD44 в процессе макроскопического внутривенозного распространения опухоли [29]. В группе без внутривенозной инвазии экспрессия CD44 наблюдалась только в 53% наблюдений, тогда как в группе опухолевых тромбов данный маркер определялся в 100% случаев. XuKai Y. и соавт. продемонстрировали, что степень экспрессии эзрина протеина и эзрин мРНК коррелирует со статусом лимфатических узлов и наличием внутривенозного опухолевого тромбоза [30]. В отношении металлопротеиназной активности ПКР с внутривенозным распространением в настоящее время существует лишь ограниченная информация. В частности Kim J.Y. et al. выявили, что уровни экспрессии ММР-9 были значительно выше у пациентов с васкулярной инвазией или с большими опухолями [31]. Работа Takahashi M. et al. продемонстрировала, что экспрессия активной формы ММР-2 с высоким коэффициентом активации ММР-2 гораздо чаще встречались при опухолях в стадии Т3 [32]. Еще в одном исследовании была оценена роль микро-РНК в развитии опухолевых тромбов при светлоклеточном ПКР, а также их прогностическое значение [33]. При этом анализировалась экспрессия miR-200c, miR-210, miR-126, miR-221, let-7b, miR-21, miR-143 and miR-141. Профиль их экспрессии позволил авторам создать классификационную систему, которая позволила точно дифференцировать опухоли с внутривенозным распространением от тех, которые ее не имели. Интересно, что miR-21, miR-126 и miR-221 в подгруппе пациентов с опухолевыми тромбами точно и независимо от других клинико-патологических факторов предсказывали канцерспецифическую смертность.

***Заключение***

Анализ морфологических параметров почечно-клеточного рака с макроскопической внутривенозной инвазией остается одним из наиболее важных направления развития онкоурологии. Эта информация позволит выделить наиболее важные прогностические факторы для пациентов с ПКР, оценить особенности патогенеза внутривенозной инвазии опухоли и выбрать оптимальный путь адъювантной терапии.

***Реферат***

В работе представлен обзор литературы, посвященной морфологическим прогностическим параметрам почечно-клеточного рака с макроскопическим внутривенозным распространением. Рассмотрены результаты изучения факторов, отвечающих за биологическую агрессивность первичной опухоли - показателей пролиферативной активности, активности апоптоза, а также особенности инвазивного роста и метастазированиия. Анализируется роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе внутривенозного распространения опухоли.

***Литература***

1) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004

2) Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство в 2 томах / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смолянникова, Д.С. Саркисова. 4 изд.: перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 560 с.

3) Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. // Am. J. Surg. Pathol. — 1982. — Vol. 6. — P. 655–663

4) McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, Ro JY, Lechago J, Truong LD (2001). Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody ‘Renal Cell Carcinoma Marker’. Am J Surg Pathol 25: 1485-1492

5) Costa J. L. Renal cell carcinima: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies / J. L. Costa, H. A. Drabkin // The oncologist. 2007. - Vol. 12.-P. 1404-1415

6) Hanna S.C. mTOR pathway in renal cell carcinoma / S. C. Hanna, S. A. Heathcote, W. Y. Kim // Expert Rev Anticancer Ther. 2008. - Vol. 8. -P. 283-292

7) Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H. L. Kim et al. // J. Urol. 2005. - Vol. 173. -P. 1496-1501

8) Flamant M., Placier S., Dubroca C. et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling // Hypertension. – 2007. – Vol. 50. – P. 212-218

9) Li-Saw-Hee F.L., Edmunds E., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor metalloproteinase-1 levels in essential hypertension: relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy // Int. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 75. – P. 43-47

10) Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 136-141

11) Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI, Quigley JP. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 2007;104:20262–20267

12) Катунина А.И., Герштейн Е.С., Ермилова В.Д., Терешкина И.В., Назаренко А.Ю., Тулеуова A.A., Дворова Е.К., Карабекова З.К., Грицкевич М.В., Березов Т.Т. Матриксные метаплопротеиназы 2, 7 и 9 в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы // Бюлл. Экспер. Биол. Мед.-2011.-том 151, №3.-с.334-338

13) Engbring J. A., Kieinman Н. К. // J. Pathol. - 2003. - Vol. 200, N 4. - P. 465-470

14) Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M. // J. Pathol. — 2003. - Vol. 200, N 4. - P. 500-504., Jones P. L., Jones F. S. // Matrix Biol. - 2000. - Vol. 19, N 7. - P. 581-596

15) Барышников А.Ю., Степанова Е.В., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей // Успехи современной биологии.-2000.-том 120, №6.-с.599-604;

16) Кушлинский Н.Е., Е.С.Герштейн. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // БЭБМ.-2002. том 133, №6. -с.604-612;

17) Deryugina E.I., Quigley J.P. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions // Biochim Biophys Acta.-2010.-Vol. 1803, N.l.-p.l03-120

18) Луценко C.B., Киселев С.М., Фельдман Н.Б., Северин С.Е. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процесса // В кн.: Введение в молекулярную медицину под ред. М.А.Пальцева.-М.-Медицина.-2004.-с.446-495;

19) Deryugina E.I., Quigley J.P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev.-2006.-Vol.25, N.l.-p.9-34

20) Kallakury B, Karikehalli S, Haholu A, et al. Increased expression of matrix metalloproteinnases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2001;7:3113–9.

21) Kawata N, Nagane Y, Igarashi T, et al. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma. Urology 2006;68:523–7.

22) Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, et al. Expression of metalloproteinnase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. J Urol 1998;160:1914–8.

23) Wagner B., Patard J.-J., Mejean A., Bensalah K., Verhoest G., et al. Prognostic Value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma/ Eur Urol. 2009;55:452-460

24) Tanaka M., Fujimoto K., Okajima E., Tanaka N., Yoshida K., Hirao Y. Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava. Int J Urol 2008;15:394-398

25) Ficarra V, Galfano A, Guille F, et al. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: amulticenter European study including 2000 patients. J Urol 2007;178:418–24.

26) Haferkamp A, Bastian PJ, Jacobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. J Urol 2007;177: 1703–8.

27) Klatte T., Pantuck A.J., Riggs S.B., Kleid M.D., Shuch B., Zomorodian N., Kabbinavar F.F.and Belldegrun A.S. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. J Urol. 2007;178:1189-1195

28) Coons B.J., Stec A.A., Stratton K.L., Herrell S.D., Chang S.S., Cookson M.S., Smith J.A., Clark P,E. Prognostic factors in T3b renal cell carcinoma. World J Urol (2009) 27:75–79

29) AltinelM., Arpali E., TurhanN., GonencF., YaziciogluA.Increased Expression of CD44s in Conventional Renal Cell Carcinomas with Renal Vein or Vena Cava Thrombosis. Urol.Int.2008;81:452-455

30) XuKai Y., ShaoBin Z., HaiKuan Z., YaoDong J., XiangZhao L., Peng Z., Peng W., JunFeng Z., Cheng Y. Expression of ezrin in human renal cell carcinoma and its significance. Cancer Research on Prevention and Treatment 2009 Vol. 36 No. 6 pp. 500-503

31) Kim J.Y., Park T.Ch, Baek S.H. The clinical significance of the expression of matrix matalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. Korean J Urol.2006,47(4);347-352

32) Takahashi M., Oka N., Naroda T., Nishitani M-A., Kanda K., Kanayama H., Kagawa S. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-2 activation ratio in renal cell carcinoma. Int J Urol,2002;9(10):531-538

33) Vergho D.C.,Kneitz S., Kalogirou Ch., Burger M., Krebs M., Rosenwald A., Spahn M., Loser A., Kokot A., Reidmiller H., Kneitz B. Impact of miR-21, miR-126 and miR-221 as prognostic factors of clear cell renal cell carcinoma with tumor thrombus of the inferior vena cava. PLoS One. 2014;9(10):e109877