

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОЧКИ

Е.Н. Имянитов

Основные поиски новых принципов лечения ПЧК можно условно подразделить на 3 основные группы: 1) индивидуализация существующих методов лечения; 2) поиск принципиально новых, «таргетных» подходов к лекарственной терапии ПЧК; 3) совершенствование методов биотерапии ПЧК.

Классификация, встречаемость и факторы риска

Под термином «рак почки» принято подразумевать так называемые почечно-клеточные карциномы (ПЧК; renal cell carcinoma (RCC)), происходящие из клеток паренхимы данного органа. Помимо почечноклеточных карцином, составляющих подавляющую часть онкологических заболеваний почки, изредка встречаются опухоли почечной лоханки и саркомы (опухоль Вилмса, Wilms tumors). Последние поражают исключительно детей, причём, до 90% опухолей Вилмса диагностируется у пациентов моложе 5 лет.

Ранее предполагалось, что почечноклеточные карциномы берут своё происхождение из надпочечников, поэтому эту категорию новообразований называли гипернефромами. В настоящее время принято выделять несколько разновидностей ПЧК. Наиболее часто (в 70–80% ПЧК) наблюдается светло-клеточный (непапиллярный) тип опухоли (clear-cell RCC). Предполагается, что светло-клеточные ПЧК возникают из проксимальных отделов почечных канальцев. Другой типичной разновидностью ПЧК (10–15% случаев) являются папиллярные карциномы почек; многие папиллярные ПЧК отличаются относительно благоприятным течением. Хромобобные опухоли составляют 5% ПЧК и также характеризуются неплохим прогнозом. Карциномы собирающих отделов почечных канальцев встречаются достаточно редко (менее 1% ПЧК) и представляют их наиболее агрессивную разновидность новообразований данной локализации [11, 13, 15].

Почечноклеточные карциномы составляют примерно 3% от всех онкологических заболеваний у взрослых. Встречаемость ПЧК возрастает примерно на 2,5% ежегодно. Индивидуальный риск ПЧК составляет 0,8–1,4% в зависимости от пола и представленности факторов риска. Прирост заболеваемости ПЧК, по крайней мере отчасти, связан с широким внедрением объёмных методов исследования (ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии, ядерно-магнитного резонанса), позволяющих обнаруживать небольшие, бессимптомные новообразования. Однако частота запущенных форм ПЧК также продолжает увеличиваться, что указывает на существование «истинного» прироста заболеваемости [10, 11].

Наибольшая частота ПЧК отмечается в странах Северной Америки и Скандинавии. Редкая встречаемость почечноклеточных карцином присуща странам Южной Америки, Азии и Африки. Мужчины болеют ПЧК примерно в 2 раза чаще женщин. Пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет; при наследственном характере патогенеза опухоль может возникать существенно раньше, зачастую у людей моложе 40 лет [11].

Известные факторы риска позволяют лишь отчасти объяснить вариации во встречаемости ПЧК. Наиболее воспроизводимые данные получены в отношении курения: предполагается, что эта привычка увеличивает вероятность возникновения заболевания примерно в 2 раза, причём, наибольшей опасности подвергаются «заядлые» курильщики. Почечноклеточная карцинома также ассоциирована с избыточной массой тела. Повышенная встречаемость ПЧК наблюдается при злоупотреблении пищей животного происхождения, в то время как люди со склонностью к вегетарианскому характеру питания болеют ПЧК реже. Риск ПЧК несколько возрастает при применении эстрогенов. Контакт с различными химикатами, прежде всего на производстве, также может способствовать возникновению ПЧК. Существуют данные о взаимосвязи между присутствием артериальной гипертензии и увеличенной вероятностью ПЧК. Риск ПЧК резко возрастает при терминальных стадиях почечной недостаточности; успехи гемодиализа сделали соответствующие клинические ситуации совместимыми с жизнью, что привело к появлению новой этиологической категории почечноклеточных карцином [11, 13].

ПКК характеризуются довольно плохим прогнозом: 5-летняя выживаемость отмечается лишь у 40% пациентов с опухолями почки, в то время как при других урологических новообразованиях (опухолях предстательной железы, мочевого пузыря) этот показатель находится в районе 20%. Подобная статистика связана с тем, что единственным эффективным методом лечения ПКК является хирургический. ПКК практически нечувствительны ни к традиционной химиотерапии, ни к радиотерапии. Некоторые ПКК сохраняют определённую иммуногенность, что объясняет существование самопроизвольных ремиссий и даже регрессов заболевания, а также, в отдельных случаях, позволяет наблюдать впечатляющую эффективность лечения высокими дозами интерлейкина-2 (ИЛ-2) [2, 3, 7–11, 13].

Молекулярный патогенез почечноклеточных карцином

Отличительной чертой молекулярного портрета ПКК является возможность выделить главное генетическое событие в патогенезе той или иной формы данного заболевания.

Для светло-клеточных ПКК наиболее характерным событием представляется инактивация гена VHL (von Hippel–Lindau syndrome). Ген VHL является в определённой степени уникальным: он не имеет гомологов в геноме у человека. Относительно недавно было установлено, что ген VHL участвует в регуляции биохимической адаптации клетки к условиям гипоксии. В частности, белок VHL взаимодействует с альфа-субъединицами так называемыми *ucible Factors* (HIF1, HIF2), которые регулируют транскрипцию целого ряда генов, причастных к процессам обеспечения клетки кислородом. При инактивации VHL клетка запускает реакции адаптации к гипоксии даже в том случае, если оксигенация ткани сохраняется на нормальном уровне. В результате наблюдается аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих увеличенному ангиогенезу [4, 6].

В папиллярных ПКК часто наблюдается мутационная активация тирозинкиназы MET. MET представляет из себя мембранный рецептор; одним из известных лигандов MET является фактор роста гепатоцитов. MET участвует в запуске пролиферативных сигнальных каскадов [4].

Для почечноклеточных карцином описаны устойчивые цитогенетические аномалии. Наиболее типичной является утрата короткого плеча хромосомы 3. Патогенетическое значение этого явления, по крайней мере отчасти, связано с инактивацией гена VHL, расположенного на хромосоме 3p25. Предполагается, что в патогенезе ПКК могут принимать участие и другие гены, расположенные в том же хромосомном локусе. Помимо делеции 3p, при ПКК наблюдаются некоторые другие хромосомные повреждения. Выявление подобных цитогенетических особенностей может иметь значение при дифференциальной диагностике гистологических разновидностей ПКК. Так, например, папиллярные ПКК характеризуются трисомией хромосом 7, 16 и 17, а также утратой хромосомы Y; при хромофобных ПКК наиболее часто наблюдаются моносомии хромосом 1, 2, 6 и 10 [4, 12, 15].

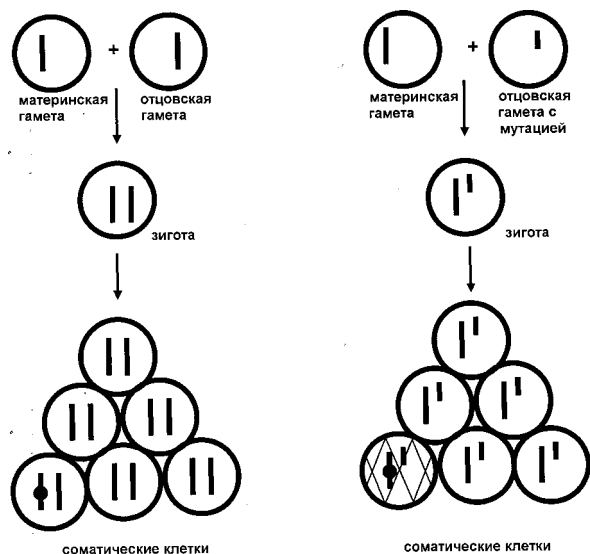
Наследственные формы ПКК

Молекулярная генетика достигла исключительного прогресса в понимании механизмов возникновения так называемых «наследственных раков». Темпы исследований семейных неоплазм поражают воображение – за последнее десятилетие прошедшего века онкогенетики установили общие принципы передачи опухолевых синдромов из поколения в поколение; идентифицировали специфические гены, отвечающие за возникновение десятков разновидностей семейных раков; разработали молекулярно-генетические тесты, позволяющие дискриминировать наследственные и спорадические онкопатологии, выявлять здоровых носителей мутированных генов и осуществлять пренатальную диагностику онкоассоциированных генетических повреждений. Осуществляются первые попытки модифицировать диспансерное наблюдение и лечение пациентов на основании результатов молекулярной диагностики [1].

Остановимся подробнее на механизмах, согласно которым высокая предрасположенность к определённым типам опухолей зачастую передаётся от родителей к потомству. Причина заключается в существовании так называемых рецессивных онкогенов. Если в соматической клетке повреждён лишь один аллель подобного гена, то клетка остаётся фенотипически нормальной. Однако, если мутированы и материнская, и отцовская копии, то клетка приобретает некоторые черты злокачественной трансформации. Теперь представим, что мутация одного из аллелей рецессивного онкогена передана пациенту через гаметы. Тогда все его соматические клетки будут иметь лишь одну «здоровую» копию. Достаточно повреждения оставшегося интактного аллеля лишь в одной из миллионов клеток органа-мишени, и возникнет клон с потенциями к злокачественному росту (рисунок). Существенно, что если на уровне клетки подобные нарушения носят рецессивный характер – опасно лишь повреждение обоих аллелей, то на уровне организмов наследование происходит по доминантному типу. Носительство зародышевых раковых мутаций бывает лишь гетерозиготное, по-видимому, аналогичные гомозиготные состояния несовместимы с нормальным развитием эмбриона [1].

Подавляющее большинство известных рецессивных онкогенов составляют так называемые супрессорные гены. Эти генетические элементы в норме осуществляют негативный контроль клеточного деления, регулируют процессы репарации ДНК, запускают механизмы запрограммированной клеточной гибели и т.д. Если происходит их инактивация, то соответствующий клон приобретает новые качества (ускоренная пролиферация, иммортализация, патологическое накопление мутаций и т.д.). Подобные события ускоряют приобретение новых критических генетических нарушений – возникает цепная реакция, в конечном счёте приводящая к образованию опухоли. В исключительных случаях патогенез наследственных раковых синдромов ассоциирован не с инактивацией генов-супрессоров, а с активацией «классических» онкогенов [1].

В отношении почечноклеточных карцином описано несколько форм наследственных патологий [9].



Генетический механизм наследования раковых синдромов

Клетки, сохраняющие хотя бы один интактный аллель рецессивного онкогена, остаются нормальными, поэтому у здоровых индивидуумов (слева) периодически возникающие соматические мутации (обозначены чёрной точкой), как правило, не приводят к трагическим последствиям. Однако у носителей зародышевой раковой мутации (справа) каждая соматическая клетка имеет лишь единственную неповреждённую копию данного гена; для возникновения трансформированного клона (заштриховано) достаточно повреждения оставшейся копии хотя бы в одной из соматических клеток органа-мишени.

Наиболее известным является синдром фон Хиппель–Линдау (von Hippel–Lindau). В основе этого синдрома лежит зародышевая мутация в гене VHL, о котором упоминалось выше. Патоморфологическое исследование почек у пациентов с наследственным повреждением одного из аллелей VHL позволяет выявить сотни, а иногда даже тысячи локусов злокачественной трансформации. Помимо опухолей почки, у носителей мутантного гена также могут наблюдаться новообразования поджелудочной железы, надпочечников, мозга и т.д. Несмотря на то, что синдром фон Хиппель–Линдау представляет большинство наследственных опухолей почки, его встречаемость в популяции относительно невелика и составляет 1 на 40 000 человек [10].

Интересно, что у многих пациентов с наследственной формой ПКК врождённая транслокация хромосомы 3p обнаруживается даже при рутинном цитогенетическом исследовании. Подобные пациенты выделяются в отдельную группу, так как у них ген VHL сохраняет интактную структуру и не наблюдается «внепочечных» проявлений синдрома фон Хиппель–Линдау [11].

Наследственная папиллярная карцинома почки относится к редкой категории семейных раков, вызываемых зародышевой активирующей мутацией в онкогене. Причиной данного синдрома является микромутация в онкогене MET, кодирующем рецепторную тирозинкиназу. У носителей активированного аллеля MET в почках обнаруживается до 3400 микрокарцином [10].

Синдром Birt-Hogg-Dube характеризуется не только появлением хромофобных почечноклеточных карцином

и онкоцитом, но и наличием множественных опухолей волосяных фолликулов, а также бронхолегочных кист, нередко сопровождающихся пневмотораксом. Ген VHL, ассоциированный с данным синдромом, расположен на коротком плече хромосомы 17. Функции гена VHL на сегодняшний день остаются неизвестными [10].

Ещё одной редкой разновидностью наследственного заболевания является сочетанная предрасположенность к лейомиомам и карциномам почек. Этот синдром ассоциирован с мутациями в гене фумарат-гидратазы, кодирующем фермент цикла Кребса [10].

Перспективы

Как упоминалось выше, существующие подходы к терапии почечноклеточных карцином обескураживают своей неэффективностью. Основные поиски новых принципов лечения ПКК можно условно подразделить на 3 основные группы: 1) индивидуализация существующих методов лечения; 2) поиск принципиально новых, «таргетных» подходов к лекарственной терапии ПКК; 3) совершенствование методов биотерапии ПКК.

В контексте индивидуализации существующих методов нехирургического лечения следует подчеркнуть, что единственным на сегодняшний день стандартом является применение высоких доз интерлейкина-2. В пользу данного подхода свидетельствуют доказанные, но, к сожалению, весьма редкие случаи длительной стабилизации и даже излечения заболевания. Однако применение высокодозной терапии интерлейкином-2 ограничивается целым рядом факторов. Во-первых, применение IL-2 сопряжено с выраженными побочными эффектами, которые могут привести даже к летальному исходу. Во-вторых, данный метод лечения отличается исключительно высокой стоимостью и может осуществляться только в специализированных медицинских центрах. Представляется исключительно важным научиться заранее предсказывать вероятность получения высокого лечебного эффекта интерлейкина-2, чтобы ограничить применение этого препарата только теми 10–15% пациентов, которые обладают высокими шансами на благоприятный исход терапии. К сожалению, молекулярная медицина пока не смогла предоставить клиницистам какие-либо молекулярные маркеры, позволяющие планировать «стандартную» терапию ПКК [3, 14, 18].

Большие надежды возлагаются на разработку таргетных препаратов для лечения ПКК. Наиболее очевидной мишенью представляются молекулы, участвующие в опухолевом ангиогенезе. Как упоминалось выше, инактивация гена VHL сопровождается формированием разветвлённой сосудистой сети внутри опухоли. Один из первых ингибиторов ангиогенеза авастин (Avastin, Bevacizumab) уже прошёл клинические испытания при ПКК; как и ожидалось, данный препарат демонстрировал заметный эффект у некоторых, хотя далеко не у всех, пациентов. К расширенным клиническим испытаниям готовятся и другие ингибиторы ангиогенеза. В частности, печально известный препарат талидомид (Thalidomide), применение которого

несколько десятков лет назад вызвало скандал в связи с выраженным тератогенным действием, представляется весьма перспективным ингибитором сосудобразования. Вызывают интерес низкомолекулярные ингибиторы ангиогенеза (SU5416, РТК787 и др.), которые могут оказаться дешевле и удобнее в применении по сравнению с моноклональным антителом авастин [5, 16, 19].

Инактивация гена VHL сопровождается не только активацией молекул ангиогенеза, но и увеличением экспрессии некоторых факторов роста и соответствующих тирозинкиназных рецепторов. В настоящее время обсуждаются перспективы комбинированного использования ингибиторов ангиогенеза и инактиваторов рецепторных тирозинкиназ, например рецептора эпидермального фактора роста. В стадии клинических испытаний находится препарат CCI-779, являющийся антагонистом киназы mTOR. При папиллярной форме ПКК может оказаться эффективным применение ингибиторов тирозинкиназы MET, например низкомолекулярного соединения SU11274. Клинические испытания ингибитора рецептора KIT – препарата гливек (Glivec, Gleevec) – закончились неудачей; по-видимому, чувствительность к данно-

му препарату определяется не только экспрессией соответствующей молекулы, но и присутствием сенсбилизирующей мутации в соответствующем гене [2, 6, 9, 17].

Отдельный раздел исследований посвящён поиску мишеней, которые можно использовать для опухоль-специфической доставки цитостатических агентов. Например, фермент карбоангидраза IX экспрессируется в подавляющем большинстве ПКК, но не выявляется ни в нормальной почечной паренхиме, ни в других органах и тканях. Предполагается, что подобные молекулы представляют интерес для разработки конъюгатов, состоящих из моноклональных антител и клеточных ядов [8].

Перспективам биотерапии посвящена отдельная лекция, поэтому мы не будем подробно останавливаться на этом аспекте изучения ПКК. Отметим лишь, что, помимо совершенствования иммунотерапии ПКК, большое внимание привлекают генотерапевтические подходы. Как упоминалось выше, патогенез ПКК характеризуется меньшей комплексностью по сравнению с другими опухолями, поэтому в данном случае «восстановительная» генотерапия, например перенос интактной копии гена VHL, может способствовать достижению лечебного эффекта [10].

Литература

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярные аспекты патогенеза первично-множественных опухолей // Рос. онкол. журн. – 1998. – № 5. – С. 47-51.
2. Atkins MB, Avigan DE, Bukowski RM et al. Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P.6277S-6281S.
3. Atkins MB, Regan M, McDermott D. Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P.6342S-6346S.
4. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJ. et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer // Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 2489-2498.
5. Gordon MS. Novel antiangiogenic therapies for renal cell cancer // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P.6377S-6381S.
6. Kaelin W.G. Jr. The von Hippel–Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P.6290S-6295S.
7. Kim HL, Belldegrin AS, Figlin RA. Immune gene therapy for kidney cancer: the search for a magic trigger // Mol. Ther. – 2003. – Vol. 7. – P. 153-154.
8. Lam JS, Belldegrin AS, Figlin RA. Tissue array-based predictions of pathobiology, prognosis, and response to treatment for renal cell carcinoma therapy // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6304S-6309S.
9. Lineban WM, Vasselli J, Srinivasan R. et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6282S-6289S.
10. Lineban WM, Zbar B. Focus on kidney cancer // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 6. – P. 223-228.
11. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2003. – Vol. 45. – P. 177-190.
12. McCue PA, Gorstein F. Genetic markers in renal cell carcinomas // Hum. Pathol. – 2001. – Vol. 32. – P. 1027-1028.
13. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6302S-6303S.
14. Nathanson KL, Eisen T.G. The biological treatment of renal-cell carcinoma and melanoma // Lancet Oncol. – 2002. – Vol. 3. – P. 89-96.
15. Pantuck AJ, Zeng G, Belldegrin AS, Figlin RA. Pathobiology, prognosis, and targeted therapy for renal cell carcinoma: exploiting the hypoxia-induced pathway // Clin. Cancer Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 4641-4652.
16. Potti A, George DJ. Tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6371S-6376S.
17. Tan MH, Rogers C.G., Cooper J.T. et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6315S-6321S.
18. van Herpen CM, De Mulder PH. Prognostic and predictive factors of immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2002. – Vol. 41. – P. 327-334.
19. Yang J.C. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10 (18 Pt 2). – P. 6367S-6370S.

Поступила в редакцию 16.08.2005 г.