



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Māris Sperga

RĒTAINAS IZMAIŅAS NIERĒS
UN TO SAISTĪBA
AR NIERU AUDZĒJIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – patoloģija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med. asociētā profesore Ilze Štrumfa



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta
Nr. 2013/0004/1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/020
finansiālu atbalstu

Rīga, 2015

ANOTĀCIJA

Pēdējos divdesmit gados visā pasaulē un Eiropā saslimstība ar nieru audzējiem ik gadu pieaug par aptuveni 2%. Saslimstības pārliecinošs pieaugums ir arī Latvijā. Eiropas valstīs kopējiem mirstības rādītājiem ir tendence samazināties, kamēr Latvijā tas nav vērojams. Kā liecina Latvijas Slimību profilakses un kontroles centra dati, nieru vēža incidence Latvijā 2012. gadā bija 10,2 gadījumi (septiņu gadu laikā pieaugums par 11%). Līdz šim Latvijā nav veikti pētījumi par to, vai nefrosklerotiski procesi ietekmē audzēju veidošanās biežumu, morfoloģisko veidu, malignitātes pakāpju attīstību. Darba mērķis bija izpētīt nieru audzēju attīstības saistību ar nefrosklerotiskiem procesiem nierēs un salīdzināt šīs grupas prognostiskos rādītājus ar nieru audzējiem bez nefrosklerozi. Pētījumā tika noteikti trīs darba uzdevumi. Lai tos veiktu, apkopoju plašu nieru audzēju grupu, kā arī pētāmo grupu ar dažādām nieru saslimšanām. Izmantoju plašu imūnhistoķīmisko izmeklējumu klāstu ar šūnu cikla marķieriem un prognostiskajiem marķieriem. Iegūtos datus statistiski apstrādāju. Visbiežāk manā pētījumā sastopamais nieru audzēju morfoloģiskais veids bija nieru gaišo šūnu karcinoma (67,8% no diagnosticētajiem audzējiem). Nieru onkocitāra adenoma konstatēta 9,9% gadījumu, papillāras nieru šūnu karcinomas – 7,2% un hromofobās nieru šūnu karcinomas bija 7,5% gadījumu. Pētot nieru audus blakus iepriekš minētajiem audzējiem (304 gadījumi), tika konstatētas papildus papillāras nieru adenomas (67 gadījumos jeb 22%), nieru gaišo šūnu karcinoma (21 gadījums jeb 6,3%), onkocitāras adenomas (10 gadījumos jeb 3,3%). Šiem audzējiem piegulošajos blakus audos bija izteiktas nefrosklerotiskas izmaiņas, arī kanāliņu cistiskas izmaiņas. Paralēli pētot nieru grupu ar dažādas pakāpes un ģenēzes nefrosklerozi, konstatēju, ka visbiežāk sastopamais audzējs bija papillāras nieru adenomas un nieru gaišo šūnu karcinomas. Salīdzinot ar kontroles grupu tika konstatēts, ka audzēju sastopamība ir 53 reizes lielāka nefrosklerotiski izmainītā nieru grupā un, pieaugot nefrosklerozi smaguma pakāpēm un to plašumam, šo audzēju sastopamība pieaug. Tāpat konstatēju, ka nierēs ar audzējiem un nefrosklerozi jaunu audzēju biežāko histoloģisko veidu sastopamība būtiski atšķiras no populācijā nejauši sastopamo histoloģisko veidu biežuma. Tas liek domāt par audzēju palaidējfaktoru atšķirīgo ietekmi uz dažādu histoloģisko audzēju veidu rašanās mehānismiem, kā arī par iespējamo to ietekmi uz prognostiskajiem faktoriem. Salīdzinot imūnhistoķīmisko prognostisko faktoru ekspresiju trīs dažādu histoloģisko veidu audzēju grupās, prognostisko faktoru ekspresijas atšķirības novēroju audzējos ar augstu malignitātes pakāpi un stadiju. Audzēju grupās ar nefrosklerozi un bez tās konstatēju p16 proteīna atšķirīgu ekspresiju. Pastiprināta p16 ekspresija nieru audzējos ar blakusaudu

nefrosklerozi norāda uz zemāku audzēja agresivitāti. Novēroju arī imūnhistoķīmiskas reakcijas izmaiņas nefrosklerotiski izmainītās nierēs ārpus audzējiem, kas liek domāt par fona izmaiņu nozīmi audzēju veidošanās procesā. Palielināts risks veidoties nieru audzējiem ir jebkuras ģenēzes nefrosklerotiski izmainītos audos, un tas strauji pieaug, palielinoties nefrosklerozes pakāpei. Fona saslimšanas būtiski ietekmē nieru audzēju veidošanos.

ANNOTATION

Over the last twenty years, the incidence of renal tumours has been increasing year on year by approximately 2%. A significant increase in tumour incidence can be seen in Latvia as well. In European countries, the overall mortality rates tend to decrease, while in Latvia the mortality rate is not decreasing. In accordance with data from the Centre for Disease Prevention and Control of Latvia, in 2012, the incidence of renal cancer in Latvia was 10.2 cases per 100,000 inhabitants (an 11% increase over seven years). So far, studies have not been carried out in Latvia into whether nephrosclerotic processes affect the incidence, morphological type and grade of renal tumours. Clear cell renal cell carcinoma, which accounted for 67.8% of the diagnosed tumours, was the most common morphological type of renal tumour in the present study. Renal oncocytary adenoma accounted for 9.9% of the cases, papillary renal cell carcinoma for 7.2% of the cases, and chromophobe renal cell carcinoma for 7.5% of the cases. When studying renal tissues adjacent to the tumours mentioned above, the author of the study found new tumors in them, and these were papillary renal adenomas (in 67 cases, or 22%), clear cell renal carcinomas (in 21 cases, or 6.3%), and oncocytary adenomas (in 10 cases, or 3.3%). There were pronounced nephrosclerotic changes in the tissues adjacent to these tumours, as well as cystic changes in the tubules. Also at the same time, while studying a group of kidneys with various degrees of nephrosclerosis, the author found that the most common tumours were papillary renal adenoma and clear cell renal carcinoma. In comparison to the control group, the author found that tumour incidence was 53 times higher among the group of nephrosclerotically altered kidneys and that the incidence of these tumors increased with greater severity of nephrosclerosis. Similarly, the author also found that in kidneys with tumours and nephrosclerosis, the incidence rates of the most common histological types of new tumours significantly differed from the incidence rates of histological types occurring randomly among the general population. This suggests that tumour initiating factors might have different effects on the emergence mechanisms of tumours of various histological types, and that these factors might also possibly affect prognostic factors. When comparing the immunohistochemical prognostic factor expression in three groups of different histological tumour types, differences were observed in prognostic factor expression in tumours of high levels and stages of malignancy. There was a different expression of protein p16 in the tumour groups with and without nephrosclerosis. An increased p16 expression in renal tumours with nephrosclerosis in adjacent tissues indicates a better prognosis. The author also observed changes in immunohistochemical reactions in

nephrosclerotically altered kidneys outside of tumours, which suggests that background changes might play a role during the tumour formation stage. There is an increased risk of developing renal tumours in tissues altered by nephrosclerosis of any genesis type, and it increases rapidly when nephrosclerosis reaches more advanced stages.

SATURS

ANOTĀCIJA.....	2
ANNOTATION.....	4
DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	7
IEVADS	9
Pētījuma aktualitāte	9
Darba mērķis	10
Darba uzdevumi	10
Darba hipotēze	10
Darba zinātniskā novitāte	11
Darba klīniskā nozīme	11
Autora personiskais ieguldījums	11
1. LITERATŪRAS APSKATS	13
1.1. Nieru audzēju patoloģija vēsturiskajā aspektā	13
1.2. Nieru audzēju klasifikācija	16
1.3. Nieru audzēju molekulārā patoloģija un ģenētika	17
1.4. Nieru šūnu karcinomu vispārējais morfoloģiskais raksturojums.....	22
1.5. Nieru audu izmaiņas dažādu nieru un sistēmisku slimību gadījumos	24
1.6. Nieru audzēju imūnhistoķīmiskā diagnostika	27
1.6.1. Ciklīns D1	27
1.6.2. pRb (retinoblastomas gēna produkts).....	28
1.6.3. p16 (supresorgēna produkts)	29
1.6.4. Ki-67 (šūnu proliferācijas marķieris)	30
1.6.5. CD44 (šūnu adhēzijas marķieris)	31
1.6.6. E-kadherīns (transmembrānas adhēzijas glikoproteīns).....	32
2. MATERIĀLI UN METODES.....	33
3. DARBA REZULTĀTI	42
3.1. Nieru audzēji un izmaiņas blakusaudos	42
3.1.1. Nieru gaišo šūnu karcinomas	43
3.1.2. Onkocitāras adenomas.....	52
3.1.3. Papillāras nieru šūnu karcinomas	54
3.1.4. Hromofobas nieru šūnu karcinomas.....	55
3.1.5. Angiomiolipomas	59
3.2. Dažādas ģenēzes nefrosklerozes saistība ar nieru audzējiem	61
3.2.1. Vaskulāras ģenēzes nefroskleroze.....	62
3.2.2. Hidronefroze.....	68
3.2.3. Pielonefrītiskas izcelsmes nefroskleroze.....	72
3.2.4. Nieru policistoze	76
3.3. Nieru audzēju imūnhistoķīmiskais raksturojums.....	81
3.3.1. E-kadherīns.....	83
3.3.2. CD44	87
3.3.3. Ki-67.....	92
3.3.4. Ciklīna D1, pRb, p16 ekspresijas salīdzinājums nieru audos ar un bez nefrosklerozes un nieru audzējos	94
3.3.5. Ar terminālām nieru izmaiņām un iegūtu cistisku slimību asociēta nieru šūnu karcinoma	105
4. DISKUSIJA.....	109
5. SECINĀJUMI	119
6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS	120
7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA	121

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AD – autosomāli dominants

AML – angiomiolipoma

ANOVA – dispersijas analīze (angļu val. *analysis of variance test*)

ARCD – iegūta nierēs cistiska slimība (angļu val. *acquired renal cystic disease*)

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

BHD – Bērtā-Hoga-Dibē sindroms (angļu val. *Birt-Hog-Dube syndrome*)

CDK – ciklīnkarīgā kināze (angļu val. *cyclin-dependent kinase*)

CNS – centrālā nervu sistēma

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

ESRD – nierēs saslimšanas gala stadija (angļu val. *end stage renal disease*)

FH – fumarāta hidroksilāze

G I; G II; G III; G IV – audzēja malignitātes pakāpes (angļu val. *grade I; grade II; grade III; grade IV*)

H&E – hematoksilīns-eozīns

HGF-R – hepatocītu augšanas faktora receptors (angļu val. *hepatocyte growth factor receptor*)

HIF – hipoksijas inducētājfaktors

HNS – hroniska nieru slimība

HPV – cilvēka papillomas vīruss (angļu val. *human papilloma virus*)

IHĶ – imūnhistoķīmiskie izmeklējumi

INPS – iedzimta nierēs policistiskā slimība

kDa – kilodaltons

LSAB – streptavidīna-biotīna imūnhistoķīmiskā metode (angļu val. *labeled streptavidin biotin*)

MHC – audu saderības galvenais komplekss (angļu val. *major histocompatibility complex*)

mRNS – matricas ribonukleīnskābe

mTOR – rapamicīna mērķa receptors zīdītājiem (angļu val. *mammalian target of rapamycin*)

NGŠK – nierēs gaišo šūnu karcinoma

NŠK – nieru šūnu karcinoma

OA – onkocitāra adenoma

PA – papillāra adenoma

PDGF – trombocītu augšanas faktors (angļu val. *platelet-derived growth factor*)

PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma

pRB – retinoblastomas gēns

pT – primāra rezecēta audzēja lokāla izplatība patologa vērtējumā

PTEN – fosfatāzes un tenzīna homologs (angļu val. *phosphatase and tensin homolog*)

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

RMI – renomedullārs intersticiāls audzējs

RNS – ribonukleīnskābe

SDHB – sukcinātdehidrogenāzes kompleksa vienība (angļu val. *succinate dehydrogenase [ubiquinone] iron-sulfur subunit, mitochondrial*)

SFT – solitārs fibrozs tumors

TGF – transformējošais augšanas faktors (angļu val. *transforming growth factor*)

TI – ticamības intervāls

TNM – audzēju lokālās augšanas un izplatības klasifikācija: T – audzēja izmērs;

N – reģionālie limfmezgli; M – attālās metastāzes (latīņu val. *Tumori, Noduli, Metastasis*)

TS – tuberozā skleroze

VEGF – vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (angļu val. *vascular endothelial growth factor*)

VHL – Hipela-Lindava sindroms (angļu val. *von Hippel-Lindau syndrome*)

IEVADS

Pētījuma aktualitāte

No ik gadu pasaulē diagnosticētajiem audzējiem 2% ir nieru audzēji [Parkin et al., 2003]. Nieru šūnu karcinomas ir 85% un uroteliālas karcinomas ir 12%, atlikušie ir reti sastopamie nieru audzēji [Ahmedin et al., 2009]. Latvijā nieru vēža gadījumi veido 4,4–4,9% no visiem diagnosticētajiem audzējiem ar tendenci nieru audzēju saslimstības rādītājiem pieaugt [Latvijas vēža slimnieku reģistrs, 2008; 2009]. Arī pasaulē laika posmā no 1992. gada līdz 2013. gadam ir vērojams pakāpenisks saslimstības pieaugums no 10 gadījumiem uz 100 000 iedzīvotājiem 1992. gadā līdz 15,3 gadījumiem 2013. gadā. Savukārt mirstība no nieru audzējiem šajā laika posmā palikusi nemainīga – 4 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem gadā. Pacientu dzīvildzi būtiski ietekmē audzēja lokāla izplatība jeb stadija. Piecu gadu dzīvildze lokalizētu audzēju gadījumos ir 91,7%, bet slimniekiem ar attālām metastāzēm sarūk līdz 12,3%. Visbiežāk nieru audzējus diagnosticē pacientiem vecumā no 55 līdz 77 gadiem. Ar nieru šūnu karcinomām biežāk saslimst vīrieši [Parkin et al., 2003]. Jāatzīmē, ka Latvijā vecuma standartizētie saslimstības rādītāji 2011. un 2012. gadā sievietēm bija 6,9 un 7,0 gadījumi, bet vīriešiem 12,5 un 14,1 gadījumi [Latvijas vēža slimnieku reģistrs, 2009].

Nieru vēža riska faktori ir aptaukošanās, cukura diabēts, arteriālā hipertensija. Ņemot vērā slimnieku vecumu, dzimumu, riska faktoros, pastāv iespēja, ka šie audzēji attīstīsies uz iepriekšēju izmaiņu fona. Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem ir neapšaubāmi pierādīta dažādu specifisku kancerogēnu loma nieru audzēju attīstībā. Savukārt šādu audzēju izveides procesā cilvēka organismā būtiska nozīme ir šķīdinātājam – dihloretānam. Ir zināma nieru gaišo šūnu karcinomu asociācija ar VHL Hipela-Lindava sindroms (VHL) un citiem sindromiem [Ornstein et al., 2000]. Ir novērotas gaišo šūnu un papillāro nieru šūnu karcinomu saistība ar terminālām nieru izmaiņām, kuras ir hronisku nieru slimību gala fāze. Tām raksturīgs progresējošs nieru funkcijas zudums [Levine et al., 1991]. Populācijā četrdesmit reizes augstāks risks saslimt ar nieru audzējiem ir terminālas nieru slimības pacientiem un arī iegūtas nieru cistiskās slimības pacientiem [Tickoo et al., 2006]. Aptuveni pusei terminālu nieru slimību pacientiem attīstās ARCD (iegūta nieru cistiska slimība). Šīs slimības attīstība ir atkarīga no hemodialīzes veikšanas ilguma: 87% gadījumu slimība attīstās pēc 9 gadiem ilgā hemodialīzes [Hughson et al., 1986]. Tai ir raksturīga klīniski morfoloģiskā aina ar izteiktiem multiorgānu bojājumiem un izteiktām nieru morfoloģiskām izmaiņām, kuru vadošais rādītājs ir nieru interstīcija, asinsvadu, kanāliņu un glomerulu neatgriezenisks

bojājums [Hughson et al., 2002]. Literatūrā ir dati, kuri pierāda augstu saslimstību ar audzējiem šīm pacientu grupām [Gobbo et al., 2008]. Nenoliedzama ir arī hroniskas nieru mazspējas sistēmiska izpausme orgānos ar paaugstinātu risku, ka var attīstīties audzēji šajās orgānu sistēmās [Port et al., 1989]. Visbiežāk tie ir nieru audzēji. Literatūrā ir maz datu par fona izmaiņu tiešu ietekmi uz audzēja attīstību bez sistēmiskām izpausmēm. Maz datu arī par to, kā, fona izmaiņām progresējot, mainās saslimstība ar audzējiem. Reti sastopami pētījumi, kuri norādītu – kādas strukturālas izmaiņas nierēs visbiežāk ir saistītas ar audzēju attīstību, kā mainās saslimstība ar nieru audzējiem, pieaugot šo izmaiņu plašumam un smagumam. Patologa praksē, izmeklējot nieru audzējus, nereti novērojam smagas nefrosklerotiskas fona izmaiņas, kuru loma pie dažādu audzēju morfoloģisko formu veidošanās nav noskaidrota, kā arī pilnībā nav noskaidrota to bioloģiskā agresivitāte. Tādēļ iepriekš minētie faktori nosaka izvēlētais promocijas darba tēmas aktualitāti, fundamentālo un praktisko nozīmi.

Darba mērķis

Izpētīt nieru audzēju attīstības saistību ar nefrosklerotiskiem procesiem nierēs un salīdzināt šīs grupas prognostiskos rādītājus ar nieru audzējiem bez nefrosklerozes.

Darba uzdevumi

Lai sasniegtu darba mērķus, tika noteikti šādi darba uzdevumi:

- 1) analizēt nieru audzējus un blakus esošo audu izmaiņas;
- 2) noteikt dažādas pakāpes un ģenēzes nefrosklerozes lomu nieru audzēju veidošanās procesā;
- 3) atlasīt nieru audzējus, kuriem ir saistība un kuriem nav saistība ar nefrosklerozī un veikt šūnu cikla un prognostisko marķieru imūnhistoķīmisko analīzi.

Darba hipotēze

Ir zināms, ka 80% nieru gaišo šūnu karcinomām ir VHL gēna mutācija vai delēcija. Šis gēns pietiekamas oksigenācijas apstākļos bloķē daudzu augšanas faktoru transkripciju, tādējādi nomācot audzēja šūnu augšanu un asinsvadu veidošanos audzējā. Hipoksijas apstākļos norit šī gēna inaktivācija, kā rezultātā hipoksijas zonā veidojas asinsvadi, tiek stimulēta eritropoēze. Mana hipotēze ir, ka tieši rētainās zonas ir saistītas ar pastiprinātu nieru

gaišo šūnu karcinomu veidošanos un rētinās zonās to sastopamība daudzkārt pārsniedz citus nieru audzējus.

Darba zinātniskā novitāte

Veiktais pētījums pierāda, ka fona izmaiņām ir būtiska loma audzēja veidošanās procesā, un tās arī nosaka audzēja bioloģisko uzvedību. Zinātniskā novitāte ir faktā, ka nieru audzēju grupas analizētas saistībā ar fona izmaiņām nierēs (nefroslerozi), kā arī izvērtēts, vai šīs fona izmaiņas ietekmē audzēja bioloģisko uzvedību – prognostisko marķieru ekspresiju un malignitātes pakāpes. Šādi pētījumi Latvijā tiek veikti pirmo reizi – analizēti un salīdzināti nieru audzēji ar un bez fona izmaiņām, nosakot audzēju prognostisko marķieru ekspresijas atšķirības. Par šo tēmu ir trūcīgs literatūras apjoms, līdz ar to darbam piemīt starptautiski novitātes aspekti.

Darba klīniskā nozīme

Pieaugot populācijas vidējam vecumam pasaulē, palielinās hronisku slimību skaits, kuras ietekmē gan nieru funkcionālo stāvokli, gan arī to strukturālās izmaiņas. Patoloģiskas izmaiņas veidojas galvenokārt nieru asinsvados. Tās var izraisīt sistēmiskas saslimšanas un lokālas nieru saslimšanas. Populācijā ir novērojama tendence pieaugt saslimstībai ar nieru audzējiem. Atsevišķās pacientu grupās tā ir sevišķi augsta. Pētījums ļaus izdalīt riska pacientu grupas un novērtēt tās, kā arī noteikt riska pakāpi saslimt ar nieru audzējiem, un tādā veidā mēs varam ietekmēt tālāku pacientu uzraudzību.

Autora personiskais ieguldījums

Lai izpildītu pētījuma uzdevumus, autors izstrādāja pētnieciskā darba plānu, dizainu un veicis visus pētnieciskā darba etapus: nieru audzēju primāru operāciju materiāla apstrādi, nieru audzēju morfoloģisko diagnostiku, diagnostisko un pētniecisko imūnhistoķīmisko vizualizāciju, datu iegūšanu un interpretāciju. Lai to veiktu atbilstoši PVO (Pasaules Veselības organizācijas) prasībām, autors stažējās Vupertāles klīnikā Vācijā pie profesora Stefana Storkela. Zinātniskā darba izstrāde notika ciešā kontekstā ar praktiskā darba veikšanu, tādējādi autors pilnveidoja operācijas materiāla primāras apstrādes protokolu. Veicot pētījuma laboratorisko materiāla sagataves darbu, autors pilnveidoja un veicināja imūnhistoķīmisko

metodiku standartizāciju un iesaistīties laboratorijas ārējās kontroles procesā. Datu statistiskās apstrādes procesu autors veica kopā ar statistikas speciālistiem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Nieru audzēju patoloģija vēsturiskajā aspektā

Vecāko zināmo nieru audzēja aprakstu 1613. gadā publicēja Daniels Sennerts (*Daniel Sennert*). Senerts tajā rakstīja: “... vēl jo vairāk, šī nieres cietā piebriešana, kura spēj pacientu novest līdz kaheksijai un tūskai, lielā mērā arī nav ārstējama...”. Tomēr Reirs (*Rayer*) ievadā par nieru audzējiem, aplūkojot iepriekšējos ziņojumus, izteica pieņēmumu, ka Senerta komentāri, visticamāk, ir attiecināmi uz hronisku nieru audu sklerozējošu iekaisumu. Pirmais neapšaubāmais nieru audzēja gadījums publicēts 1810. gadā. Mirils (*Miril*) aprakstīja nieres audzēja gadījumu 35 gadus vecai sievietei. Volkots (*Wolcott*) 1861. gadā veica pirmos mēģinājumus operēt nieru audzējus un materiālu izmeklēja histoloģiski, tādējādi patoloģiski – anatomiskajos izdevumos parādījās vairāk un vairāk rakstu par šiem audzējiem. Publicētas arī diskusijas par šo audzēju histogēnēzi. 1864. gadā Virhofs (*Virchow*) savā darbā par nieru audzējiem rakstīja: “...nieru audzēji ir šūnaini saaugumi ar saistaudu komponenti ar šūnu izteiktu pārtaukošanos”, un šos audzējus Virhofs klasificēja kā lipomas. Nieru karcinomas kā epiteliālas izcelsmes audzējus pirmais aprakstīja Klebs (*Klebs*) 1870. gadā. Arī Gravitss (*Grawitz*) 1883. gadā rakstīja, ka nieru audzēji ir epiteliālas izcelsmes un tos labāk būtu klasificēt kā adenomas, nevis kā pseidolipomas, norādot atsauci uz Virhova darbiem. Šajā darbā Gravitss publicēja histoloģiskos novērojumus nelieliem, dzeltenas krāsas mezgliņiem, kuri pārsvarā bija lokalizēti subkapsulāri uz nieres virsmas. Līdz ar šo darbu Gravitss aizsāka vienu no vispretrunīgāk vērtētajām diskusijām modernajā patoloģijā par nieru audzēju histogēnēzi. Gravitss šos mazos audzējus salīdzināja ar virsnieri un virsnieres kortikālu hiperplāziju un secināja, ka šie mezgliņi ir sīkas virsnieru garozas atliekas (ektopijas) uz nieres virsmas – *struma suprarenalis aberata*. Viņš postulēja, ka virsnieru garozas ektopiskās atliekas arī ir iemesls subkapsulāriem audzējiem un parasti tiem nepiemīt ļaundabīgs raksturs. Gravitss darbi izraisīja lielu interesi un tos atzina kā daļu no vispārpieņemtās Konheima (*Cohnheim*) šūnu aiztures teorijas. Gravitss nostiprināja šo teoriju 1884. gadā ar papildus ilustrācijām par intrarenāliem virsnieru audiem un secināja, ka vienīgi alveolāras uzbūves audzēji ir virsnieru izcelsmes, bet papillāras uzbūves audzēji attīstās no nieru audiem. Darbiem bija liela nozīme un audzējus ilgstoši dēvēja par “Gravitss tumoriem”. Pirmo nopietno izaicinājumu Gravitss teorijai izvirzīja Sudeks (*Sudek*) 1893. gadā. Viņš publicēja nieru audzēju aprakstu, kuros saskatīja to līdzību ar nieru kanāliņu uzbūvi un atzīmēja atipijas pakāpenisku pāreju no kanāliņiem uz blakus esošo audzēju. Sudeka publikācijas stimulēja

tālāku interesi par nieru audzējiem, kaut gan lielākā daļa pārējo rakstu tomēr atbalstīja Gravitsa koncepciju. Lubaršs (*Lubarsch*) 1894. gadā atbalstīdams šūnu aiztures teoriju, piedāvāja audzējus nosaukt par hipernefromām. Tālāko 14 gadu publikācijās turpinājās debates, kuras galvenokārt atbalstīja teoriju par virsnieru garozas audu atlieku lomu nieru audzēju ģenēzē, kaut gan bija arī darbi, kuros Gravitsa teoriju kritizēja. Piemēram, Kelinaks (*Kelynack*) uzskatīja, ka nieru audzēji ir veidojušies no nieru audiem. 1908. gadā Stoerks (*Stoerk*) enerģiski kritizēja Gravitsu. Viņš uzskatīja, ka nieru audzēju izcelsme no virsnierēm nav pierādīta, un norādīja, ka iztrūkst līdzība starp hipernefromām un virsnieru garozas karcinomām. Neskatoties uz šiem argumentiem, literatūrā aizvien pastāvēja šie “hipernefromas” jēdzieni. Ilgstoši valdīja uzskats par nieru audzēju duālo izcelsmi – nieru papillārie audzēji attīstās no nieru parenhīmas, bet hipernefroīdas nieru karcinomas un labdabīgi Gravitsa audzēji no ectopiskiem virsnieres audiem. Fūts (*Foot*) un Hamfrejs (*Humphreys*) 1951. gadā ieviesa jēdzienu “nieru šūnainās karcinomas”, tādējādi akcentējot šo audzēju izcelsmi no nieru audiem. Tālākajās diskusijās nedaudz izmainīja šo terminu – “nieru šūnu karcinoma”, kuru izmanto arī mūsdienās [*Foot et al., 1951*]. Pierādījumus, kuri pārliecinoši parādīja audzēju izcelsmi no nieru audiem, izdevās iegūt 1959. gadā. Oberlings (*Oberling*) publicēja 9 nieru gaišo šūnu karcinomu gadījumu ultrastrukturālo aprakstu. Viņš konstatēja, ka šūnu citoplazma satur daudz mitohondriju, kā arī glikogēnu un tauku pilienus ieslēgumus. Atsevišķu šūnu brīvajās malās bija mikrobārkstiņas, un šie audzēji bija veidojušies no nieru izlocīto kanāliņu epitēlija [*Oberling et al., 1960*]. Tādējādi viņš noslēdza šo pretrunīgi vērtēto un visbiežāk apspriesto nodaļu audzēju patoloģijā. Šos datus apstiprināja arī imūnhistoķīmiskie (IHK) izmeklējumi [*Braunstein et al., 1966*]. Audzēju histogēnēzi izskaidrot palīdzēja arī eksperimentālie nieru audzēju pētījumi, pētot slāpekļa savienojumu, smago metālu, antibiotiku, mikotoksīnu, hormonu iedarbību dzīvnieku organismu audos [*Berdjis, 1959; Ito et al., 1966; Kirkman, 1957; Stenberg et al., 1972*].

Nieru šūnu audzēju klasifikācija sakarā ar procesu daudzveidību bija problemātiska. Gaišās, caurspīdīgās šūnas bija pazīstamas jau no audzēju pētniecības pirmsākumiem. Šajā periodā nieru audzējus grupēja kopā, neņemot vērā arhitektūras atšķirības [*Delahunt et al., 2005*]. Apits (*Apitz*) 1943. gadā izveidoja pirmo nieru audzēju citoloģisko klasifikāciju. Tajā viņš nosauca šādas audzēju citoloģiskās formas: 1) sīko, bazofilo šūnu tips; 2) cilindrisku acidofilo šūnu tips; 3) onkocitāro šūnu tips; 4) lielo, bālo (hilozo) šūnu Gravitsa tumors; 5) lielo, gaišo šūnu Gravitsa tumors [*Mostofi et al., 1981*]. Mērfijs (*Murphy*) un Mostofi (*Mostofi*) 1965. gadā atsevišķi izdalīja nieru audzēju gaišo šūnu tipu un granulāro šūnu tipu, jo konstatēja, ka šiem audzējiem ir atšķirīga prognoze. Ilgu laiku nieru audzēju klasifikācija

bija grūti noformulējama, jo tā tika veidota pēc audzēju šūnu citomorfoloģiskajām pazīmēm. PVO 1981. gada klasifikācijā ievietotais jēdziens “nieru šūnu karcinoma” vairs neskaidroja citomorfoloģiskās pazīmes. Proti, jēdzienus “tubulārs, papillārs, acinārs, solīds” izmantoja vienīgi kā audzēju aprakstošus jēdzienus. Turpmāk audzējus iedalīja: nieru šūnu karcinomas un citi audzēji [Mostofi et al., 1981]. Neskatoties uz to, ka netika atzīti audzēju atšķirīgie morfoloģiskie veidi, 1981. gadā parādījās progresīvas iezīmes izpratnē par šo audzēju histoloģiskajām pazīmēm.

1976. gadā publicēja pirmos aprakstus par papillāru karcinomu un tajā pašā gadā pirmo reizi aprakstīja 13 nieru onkocitomas gadījumus [Klein et al., 1976. Manilla-Jimez et al., 1976]. 1985. gadā Tone (Thoenes) un kolēģi aprakstīja hromofobu nieru šūnu karcinomu [Thoenes et al., 1985], un gadu vēlāk šo audzēju grupu iekļāva Maincas [Thoenes et al., 1986] klasifikācijā. Šo klasifikāciju ar nelielām izmaiņām iekļāva Heidelbergas (1996) un Ročesteras [Kovacs et al., 1997; Störkel et al., 1997] klasifikācijā. Svarīga nianse šajā klasifikācijā bija – ja audzējs bija ar atipisku ainu un pilnībā neiederējās kādā no iepriekš definēto audzēju veidiem, tad to nosauca par neklasificējamu tumoru – “renal cell carcinoma unclassified”. Šāda nostādne attiecībā pret audzēju diagnostiskajiem kritērijiem veicināja jaunu audzēja formu iedalījumu. Piemēram, mucinoza tubulāra un vārpstveida šūnu karcinoma, translokācijas karcinoma [Argani et al., 2001; Parwani et al., 2001] jau tika iekļautas 2004. gada PVO klasifikācijā. Vēlāk bija aprakstīti arī citi nieru audzēju veidi, un paredzams, ka tos iekļaus jaunajā PVO klasifikācijā.

Vēsturiski arī jēdziens “nieru šūnu adenoma” nav viennozīmīgi vērtēts. Tas vienmēr ir iekļauts nieru audzēju klasifikācijās, bet to saistība ar nieru karcinomām vienmēr tika pretrunīgi vērtēta. Jēdziens “nieru šūnu adenoma” apzīmē labdabīgu audzēju, kurš veidojas no nieru parenhīmas. Pirmo reizi klasifikācijā to iekļāva Sturms (Sturm) 1875. gadā. Viņš arī norādīja, ka šīs labdabīgās adenomas varētu pārveidoties ļaundabīgā epiteliālās izcelsmes audzējā. Bells (Bell) 1938. gadā pārveidoja nieru audzēju klasifikāciju, balstoties uz 30 000 sekciju gadījumu izpēti. Viņš secinājumos rakstīja: “...lai gan neskatoties uz to, ka audzēja diametrs nav absolūts malignitātes kritērijs... mēs varam teikt ka audzēji, kuri nav lielāki par 3 cm, reti veido metastāzes”. Viņa lielajā pētījumu sērijā 65 audzēji bija mazāki par 3 cm un veidoja metastāzes. Neskatoties uz šiem pretrunīgajiem rezultātiem, Bells audzējus, mazākus par 3 cm, klasificēja kā adenomas. Šo koncepciju izmantoja ilgstoši, līdz pat 1996. gada Heidelbergas/Ročesteras klasifikācijas izveidošanai.

1.2. Nieru audzēju klasifikācija

Mūsdienās vienprātība par adenomu definīciju pastāv attiecībā uz nieru onkocitārām un metanefrogēnām adenomām. 2003. gada PVO klasifikācijā (skatīt tabulu 1.1.) papildāras adenomas definētas kā nieru audzēji, mazāki par 3 mm ar pirmās pakāpes kodolu atipiju [Thoenes *et al.*, 1986]. Nieru onkocitomas ir 5% no visiem nieru epiteliāliem audzējiem. Onkocitārām šūnām raksturīga izteikti eozinofila citoplazma, kura ir saistīta ar palielinātu mitohondriju daudzumu tajā. Šiem audzējiem papildus gradācija nav nepieciešama. Metanefrogēna adenoma un metanefrogēna adenofibroma veidojas no sīkajiem kanāliņiem, kurus izklāj kubisks epitēlijs, kurš atgādina Vilmsa tumoru. Termins “metanefrītisks” nav precīzs, jo cilvēka niere un visi nieru audzēji ir metanefrītiskas izcelsmes. Tā kā veidojumi ir sīki, tad tie visi tiek uzskatīti par labdabīgiem audzējiem [Storkel *et al.*, 1997]. Nieru gaišo šūnu karcinomas, hromofobas karcinomas, neiroendokrīnas karcinomas, neatkarīgi no izmēriem un kodolu atipijas pakāpes, jāuzskata par malignām.

Nieru karcinomu un adenomu PVO (2003) klasifikācija

Audzēja veids
Nieru šūnu audzēji: • Gaišo šūnu karcinoma • Multilokulāra gaišo šūnu karcinoma • Papillāra nieru šūnu karcinoma • Hromofoba nieru šūnu karcinoma • Savācējkanālu karcinoma (Bellini vadu karcinoma) • Nieru medullāra karcinoma • Xp11 translokācijas karcinoma • Karcinoma asociēta ar neuroblastomu • Mucinoza tubulāra un vārpstveida šūnu karcinoma • Neklasificēta nieru šūnu karcinoma • Papillāra adenoma • Onkocitoma Metanefrogēni audzēji: • Metanefrogēna adenoma • Metanefrogēna adenofibroma • Metanefrogēns stromāls audzējs Nefroblastiski audzēji: • Nefrogēnas atliekas • Nefroblastoma

* Tabulā nav iekļauti nieru mezenhimāli, jaukti mezenhimāli un audzēji, kuri cēlušies no urotēlija, neiroendokrīnie audzēji.

1.3. Nieru audzēju molekulārā patoloģija un ģenētika

Ilgu laiku nieru šūnu karcinomas tika uzskatīta par vienu audzēju veidu. Mūsdienās nieru šūnu karcinomas veido plašu nieru audzēju spektru ar ļoti dažādu fenotipisko ainu un ģenētiskām izmaiņām (1.2. tabula).

Katram audzēja veidam ir raksturīga histoloģiskā aina, kā arī tie ekspresē noteiktu antigēnu spektru, kurus var konstatēt, veicot imūnhistoķīmisko izmeklēšanu. Papillāra nieru šūnu karcinoma, gaišo šūnu karcinoma, papillāra adenoma un metanefrogēna adenoma ekspresē antigēnus, kuri raksturīgi nieru proksimālo kanāliņu epitēlija šūnām. Hromofoba karcinoma, medullāra karcinoma, mucinoza tubulāra un vārpstveida šūnu karcinoma un onkocitoma ekspresē antigēnus, kuri raksturīgi distālo kanāliņu epitēlijam. Arī pētījumi audzēju histogēnēzē norāda, ka atsevišķi audzēji ir cieši saistīti ar noteiktiem nefrona segmentiem [Storkel 1993].

Katrs nieru šūnu audzējs var būt gan sporādiskas, gan arī pārmantotas izcelsmes. Pētījumi citoģenētikā un molekulārā ģenētikā ir parādījuši ciešu korelāciju starp genotipiskām un fenotipiskām nieru audzēju pazīmēm (1.2. tabula).

1.2. tabula

Pārmantoto nieru karcinomu veidi un ar tām asociēti sindromi

Sindroms	Hromo-soma	Proteīns	Nieru audzēja veids	Ekstrarenālas izmaiņas
Von Hippel-Lindau (VHL)	3p25	pVHL	Multiplas, abpusējas gaišo šūnu karcinomas, nieru cistas	Tīklenes/ CNS hemangioblastomas; feohromocitoma; aizkuņģa dziedzera/ nieru cistas; neiroendokrīni audzēji; sēklinieka piedēkļa/ parametrija cistas; iekšējās auss audzēji
Pārmantota papillāra karcinoma	7p31	HGF-R (hepatocītu augšanas faktora receptors)	Multiplas, abpusējas papillāras nieru šūnu karcinomas (NŠK) (1. tips)	Dzemdes leiomiomas un leiomiosarkomas
Hereditāra leiomiomatoze un NŠK	1q42	FH (fumarātu hidroksilāze)	Papillāras NŠK (2. tips)	Ādas leiomiomas; dzemdes leiomiomas/ sarkomas
Birt-Hogg-Dube sindroms (BHD)	17p11.2	BHD folikulīns	Multiplas hromofobo šūnu karcinomas, hibrīdtumori, onkocitoīdas papillāras karcinomas	Faciālas fibrofolikulomas; plaušu cistas; spontāni pneimotoraksi
Tuberoza skleroze (TS)	9q34 16p13	Hamartīns, tuberīns	Multiplas, abpusējas angiomiolipomas	Sirds rabdomiomas; 12-pirkstu zarnas adenomatoze; plaušu un nieru cistas; galvas smadzeņu kortikāli pauguriņi, subependimālas gigantisko šūnu astrocitomas; ādas angiofibromas
Konstitucionāla 3. hromosomas translokācija	3	Nav zināms	Multiplas, bilaterālas gaišo šūnu karcinomas	Ekstrarenālas izmaiņas nav zināmas

Sindroms	Hromo-soma	Proteīns	Nieru audzēja veids	Ekstrarenālas izmaiņas
Hereditārais hiperparatiroidisms, žokļu audzēju sindroms	1q24-32	Parafibromīns	Papillāras nieru šūnu karcinomas, hamartomas, nefroblastomas, cistas	Epitēlijķermenīšu audzēji, fibroosāli augšžokļa un apakšžokļa audzēji, dzemdes audzēji
Papillāra vairogdziedzera karcinoma asociēta ar papillāru nieru šūnu karcinomu	1q21	Nezināms	Papillāras nieru šūnu karcinoma un adenoma, onkocitoma, nieres gaišo šūnu karcinoma	Papillārs vairogdziedzera vēzis, nodulāra struma
SDHB asociēta hereditāra paraganglioma/feohromocitoma	1p36	SDHB	Nieres gaišo šūnu karcinoma	Paraganglioma, feohromocitoma
Ģimenes nieru gaišo šūnu karcinoma	Nezināms	Nezināms	Nieres gaišo šūnu karcinoma	Nezināmas

NŠK – nieru šūnu karcinoma. SDHB – sukcinātdehidrogenāzes kompleksa vienība.

VHL sindroma gadījumā ir raksturīga 3. hromosomas īsā pleca (3p) ģenētiskā materiāla zudums vai šīs pašas hromosomas pleca *VHL* gēna mutācija [Stolle et al., 1998]. Šī gēna funkcija ir nomākt audzēja veidošanos. Šo gēnu konstatēja pacientiem ar VHL. Nieru gaišo šūnu karcinomas attīstās alēļu inaktivācijas, delēcijas vai mutācijas, retāk hipermetilācijas dēļ. VHL sindroms ir autosomāli dominanti (AD) pārmantojams un skar vidēji vienu no 36 000 jaundzimušiem [Maher et al., 1990]. Tai raksturīga ir tīklenes, smadzenīšu, spinālo angiomu un hemangioblastomu [Neuman et al., 1994] veidošanās, kā arī abpusējas feohromocitomas, sēklinieku piedēkļu papillāras cistadenomas, aizkuņģa dziedzera cistas, maligni neiroendokrīni audzēji, iekšējās auss endolimfātiski audzēji un nieru cistas. 35–45% gadījumos klīniski konstatē nieru gaišo šūnu karcinomas [Linehan et al., 2003]. Vidējais vecums, kad konstatē abpusējas gaišo šūnu karcinomas – 39 gadi. Bez atbilstošas ārstēšanas 40% pacientu mirst no gaišo šūnu karcinomas. *VHL* gēna produkts ir proteīns, kurš ir ubikvitīna ligāzes kompleksa daļa. Svarīgi, ka *VHL* gēna proteīna saistīšanās mērķis ir arī hipoksijas inducētais factors (HIF-1), kuru inaktivē *VHL* gēna proteīns. Gadījumā, kad notikusi *VHL* gēna mutācija, pieaug HIF-1 līmenis un šis proteīns pastiprina hipoksijas izraisīto proangiogēnēzes proteīnu gēnu transkripciju un produkciju. Pie šiem proteīniem pieder vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (VEGF), trombocītu augšanas faktors

(PDGF), transformējošie augšanas faktori (TGF-alfa, TGF-beta) un eritropoetīns. Notiek arī insulīnam līdzīgā augšanas faktora regulēšanas izmaiņas. Gaišo šūnu karcinomai ir raksturīgs blīvs asinsvadu tīklojums. Pēdējos gados šim audzēju molekulārajam VHL patoģenēzes modelim līdzās noteikts vēl cits patoģenēzes modelis – rapamicīna mērķa receptora zīdītājiem (mTOR) mehānisms [Pantuck et al., 2006]. Tas ir intracelulāru reakciju mehānisms, kurš pārnes signālu no šūnas membrānas augšanas faktora receptora uz šūnas kodolu, izraisot šūnu proliferāciju, diferenciāciju un arī angiogēnēzi [Sonpavde et al., 2009]. Šajā reakciju kaskādē kā inhibējošais faktors tiek minēts fosfatāzes un tenzīna homologs (PTEN), kura mutācijas vai zudums ir novērots daudzu audzēju gadījumos, arī VHL gēna mutācijas gadījumā. Jāatzīmē, ka pastāv saikne starp HIF un mTOR mehānismiem, tādējādi tie viens otru ietekmē.

Pārmantotām papillārām karcinomām (tabula 1.2.) raksturīga ir *c-met* gēna mutācija. Tās ir AD pārmantojamas. Šis gēns lokalizēts 7q13 hromosomā. 13% gadījumu *c-met* gēna mutāciju novēro arī papillārām nieru šūnu karcinomām bez pārmantojamības ģimenē. *C-met* gēns kodē tirozīna kināzes receptorus, kas saistās ar hepatocītu augšanas faktoru, tādējādi aktivējot šūnu augšanu un dalīšanos. *C-met* gēna mutācijas gadījumā tirozīna kināzes domēns aktivizējas neatkarīgi no hepatocītu augšanas faktora klātbūtnes, izraisot neatkarīgu, patstāvīgu šūnas dalīšanos [Jeffers et al., 1998]. Šiem audzējiem ir raksturīga 7. mutantās hromosomas dubultošanās ar 7. hromosomas trisomiju [Pavlovich et al., 2003]. Pēc histoloģiskām pazīmēm šie audzēji ir 1. tipa papillāras nieru šūnu karcinomas [Zbar et al., 1995; Ornstein et al., 2000].

Otra pārmantojamo papillāro nieru šūnu karcinomu grupa ir hereditārā leiomiomatoze un nieru šūnu papillāra 2. tipa karcinoma. Tās ir AD pārmantojamas slimības, kuras izraisa *FH* gēna mutācija [Toro et al., 2003]. Klīniski šai slimībai raksturīgas ir multiplas ādas, dzemdes leiomiomas, otrā tipa papillāras nieru šūnu karcinomas, agrīna dzemdes leiomiosarkomas attīstība. *FH* gēns ir lokalizēts 1q segmentā. Šī gēna produkts ir iesaistīts Krebsa ciklā, katalizējot fumarātu reakciju ar malātiem. Kaut gan šī enzīma loma nav detalizēti izpētīta, šo mutāciju novēro 85% pārmantotām leiomiomatozēm un nieru šūnu karcinomām [Alam et al., 2003]. Ir norādījumi, ka augsta fumarātu koncentrācija bloķē HIF prolilhidroksilāzi, kurš ir viens no HIF-1 bloķējošajiem faktoriem [Kiuru et al., 2001; Launonen et al., 2001; Pavlovich et al., 2003].

BHD sindroma ietvaros nierē var būt vienlaicīgi nieru onkocitomas, hromofobas karcinomas (hibrīdtumori). Bez nieru audzējiem šiem pacientiem ir ādas trihofolikulomas, trihodiskomas, plaušu cistas, kuras var izraisīt spontānu pneimotoraksu. *BHD* gēns lokalizēts

17q hromosomā, kurš kodē proteīnu – folikulīnu. Ir novērotas *BHD* gēna mutācijas arī sporādisko hromofobo šūnu karcinomu gadījumos [Nickerson et al., 2002].

Tuberozā skleroze ir ģenētiska slimība, kurai ir raksturīgas ādas, galvas smadzeņu, iekšējo orgānu hamartomas. Jēdzienu “tuberozā skleroze” pirmo reizi izmantoja Burnevils (*Bourneville*) un Brusauds (*Brussaud*) 1880. gadā [Gomez et al., 1995], lai apzīmētu sīkus, mezglveidīgus cietus veidojumus galvas smadzeņu krokās. Izmaiņas galvas smadzenēs ir šādas: 1) gigantisko šūnu astrocitomas, 2) kortikālie pauguriņi (no tā cēlies slimības nosaukums) – histoloģiski šie veidojumi ir lieli, polimorfu šūnu sakopojumi (neiroblasti) ar gliozu un tie tiek uzskatīti par hamartomām; 3) subependimāli mezgliņi no smadzeņu vēderiņu sienām; histoloģiski tie sastāv no lielām, daudzkodolainām glijas šūnām un plašiem kalcija sāļu depoziātiem; šie mezgliņi ir klāti ar endimi.

TS ir AD pārmantojama slimība ar 9. hromosomas garā pleca 34. segmenta, kā arī 16. hromosomas īsā pleca 34. segmenta mutācijām. Šīs mutācijas var veidoties sporādiski. Klīniski konstatē tīklenes hamartomas. Galvas smadzeņu bojājums bieži ir raksturīgs ar psihiskām izmaiņām, epilepsiju, konstatē arī sejas angiofibromas. Pie ekstrakraniālām izmaiņām TS gadījumā jāmin nieru angiomolipomas, sirds rabdomiomas, plaušu limfangioleiomiomatozi, kaulu fibrozo displāziju, taisnās zarnas hamartomatozus polipus, multiplus ādas bojājumus. 1–2% gadījumos attīstās nieru šūnu karcinomas [Bjornson et al., 1996], un ir ziņojumi par nieru gaišo šūnu, papillāru un hromofobu karcinomu attīstību [Linehan et al., 2003; Pavlovich et al., 2003].

Sporādiskajām nieru šūnu karcinomām arī ir raksturīgas citoģenētiskas izmaiņas. Nieru gaišo šūnu karcinomai, kura var būt gan sporādiska, gan pārmantota (VHL sindroms), raksturīgs ir 3. hromosomas īsā pleca zudums [Kovacs et al., 1989], vai arī *VHL* gēna mutācijas [Gomez et al., 1995; Nickerson et al., 2002; Brunelli et al., 2007]. To novēro 80% visu nieru gaišo šūnu karcinomu gadījumos. Papildus ģenētiskās izmaiņas ir saistītas ar audzēja agresivitātes pieaugumu, augstāku malignitātes pakāpi un audzēja stadiju. Papillārām nieru šūnu karcinomām raksturīga 7. hromosomas tetrasomija vai arī trisomija, 17. hromosomas trisomija, kā arī Y hromosomas zudums vīrišķajam genotipam [Kovacs et al., 1991]. Ir aprakstīts 3. hromosomas īsā pleca zudums [Morrissey et al., 2001]. Papillārām nieru šūnu karcinomām ir konstatēta arī 12., 16. un 20. hromosomu trisomija un, iespējams, ka šīs izmaiņas ir saistītas ar audzēja ļaundabīguma pakāpes un stadijas progresiju [Dijkhuizen et al., 1996]. Jāatzīmē, ka arī 13% gadījumos sporādiskām papillārām nieru šūnu karcinomām konstatē *c-met* gēna mutāciju [Lubensky et al., 1999].

Hromofobām šūnu karcinomām ir raksturīgas multiplas hromosomālas delēcijas: 1., 2., 6., 10., 13., 17. un 21. hromosomām [Speicher et al., 1994; Brunelli et al., 2005], kaut gan par sarkomatoīdām hromofobo šūnu karcinomām ir pretrunīgi dati [Brunelli et al., 2007]. Šo karcinomu prognostiskie rādītāji nekorelē ar Fūrmana gradāciju [Paner et al., 2010].

Nieres papillārai adenomai ir raksturīga 7. un 17. hromosomas trisomija [Kovacs et al., 1991]. Balstoties uz citoģenētisko izmaiņu līdzību ar papillārām NŠK, tika uzskatīts, ka papillārām adenomām, iegūstot papildus ģenētiskās izmaiņas, bioloģiskā norise mainās [Kovacs et al., 1993].

Nieru onkocitomas ir citoģenētiski heterogēna grupa. Lielākā onkocitomu grupa sastāv no dažādām šūnu populācijām gan ar normālu, gan ar izmainītu kariotipu [Kovacs et al., 1987; Kovacs et al., 1989; Rueter et al., 2004]. Citos gadījumos ir konstatētas hromosomālas translokācijas t (5; 11) (q35; q13). Arī onkocitārām adenomām pastāv zināma līdzība ar hromofobām NŠK, kas liek domāt par onkocitomu iespējamu risku malignizēties. Tādējādi citoģenētiskie un molekulārpatoloģiskie izmeklējumi rada pamatu nieru epiteliālo audzēju klasifikācijai, kā arī ļauj novērtēt audzēju veidošanos un progresiju.

1.4. Nieru šūnu karcinomu vispārējais morfoloģiskais raksturojums

Ir samērā daudz publikācijas par nieru audzēju morfoloģiskajiem veidiem un to sastopamības biežumu. Saslimstība ar audzējiem ir atšķirīga dažādās pasaules valstīs. Pastāv arī atšķirība starp jaunattīstības un industriāli attīstītām valstīm, kā arī starp Austrumu un Rietumu valstīm. Ir arī atšķirība starp audzēju morfoloģiskajām formām [Eble et al., 2004].

Uropoētiskā nieru parenhīma ir mezodermālas izcelsmes. Nieru audzēju iedalījums *mezenhimālos* un *epiteliālos* audzējos tādējādi ir fenotipiska, bet ne histoģenētiska. “Nieru carcinoma” var būt ar sarkomas īpašībām un var metastazēt kā sarkoma – hematogēni [Riede et al., 2004]. Vairumā gadījumu epiteliālo audzēju ģenētisko izmeklējumu rezultāti korelē ar audzēja fenotipisko veidu. Pēc ģenētiskās izcelsmes nieru šūnu audzējus iedala: *papillārās* un *nepapillārās karcinomās*. Visbiežāk novērotā ģenētiskā anomālija ir trešās hromosomas īsā pleca zudums (del 3p13), kuru novēro nieru gaišo šūnu karcinomām [Moch et al., 2002]. Tā ir lielākā nieru audzēju grupa un veido ap 80% no visiem nieru šūnu karcinomu gadījumiem. Papillārām karcinomām visbiežākās ģenētiskās mutācijas ir 7. un 17. hromosomu polisomija un Y hromosomas zudums. Neskatoties uz atšķirīgo audzēju histoģenēzi un atšķirīgām ģenētiskām izmaiņām, abu audzēju malignitātes pakāpes izvērtē pēc kodolu izmaiņām. Malignitātes pakāpe šiem audzējiem ir nozīmīgākais prognostiskais

kritērijs pēc audzēja izplatības stadijas [Skinner et al., 1971; Cheville et al., 2001]. Ir vairāki pētījumi par nieru šūnu karcinomu malignitātes pakāpju noteikšanu. Izmanto četru pakāpju gradācijas sistēmu un tā balstās uz audzēja šūnu kodolu izmēru, hromatīna sadalījuma un polimorfisma izvērtēšanu pēc Fūrmana (Fuhrman):

Malignitātes pakāpe I (G I) – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli;

Malignitātes pakāpe II (G II) – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi;

Malignitātes pakāpe III (G III) – kodolu polimorfisms ir izteikts, to izmēri ir ap 20 mkm, mazā palielinājumā (100×) saskatāmi kodoliņi;

Malignitātes pakāpe IV (G IV) – histoloģiskā aina līdzīga kā pie G III, bet kodoli ir divdaļīgi, daudzkodolaini, ar rupju hromatīnu [Fuhrman et al., 1982].

Pastāv arī gradācijas sistēma pēc Tones, kurai ir trīs pakāpes, un, salīdzinot ar iepriekš aprakstīto, vienā pakāpē ir apvienotas G III un G IV pakāpes. Jāatzīmē, ka šīs gradācijas sistēmas nevar izmantot, vērtējot hromofobās nieru šūnu karcinomas. Ļoti bieži hromofobām nieru šūnu karcinomām novēro kodolu izteiktu polimorfismu, daudzkodolainību, kas tās ierindotu G III audzēju grupā pēc Fūrmana. Šo audzēju malignitātes pakāpju noteikšanai izmanto Panera (Paner) gradācijas sistēmu [Paner et al., 2010]. Kā papildus agresivitātes rādītājus atzīmē audzēja ieaugšanu asinsvados, audzēja nekrozi [Moch et al., 2000; Frank et al., 2002]. Nieru šūnu karcinomas izraisa iekaisīgas pārmaiņas gan audzēja audos, gan audzējam blakus esošajos audos un ar to ir saistītas fibrozas izmaiņas nierēs parenhīmā [Shuch et al., 2006; Lohse et al., 2005; Bonsib et al., 1997; Haddad et al., 1993]. Svarīgākais prognostiskais faktors ir TNM stadija. Tā atspoguļo audzēja izplatību attiecībā pret nieres anatomiskajām struktūrām un ir ciešā korelācijā ar prognostiskajiem rādītājiem [Tsui et al., 1997; Tsui et al., 1997; Gospadorowicz et al., 2004].

Nemot vērā nieru šūnu karcinomu augšanas daudzveidību – solīds, tubulārs, tubulāri – papillārs, kā arī to citoloģisko daudzveidību – gaišas, eozinofīlas, granulāras, sarkomatoīdas, literatūrā parādījušies tādi jēdzieni kā jaukta tipa audzēji un kombinēto audu audzēji. Jaukta veida audzējiem ir ģenētiski kopīga izcelsme, bet dažādas fenotipiskas pazīmes (audzējs var būt ar dažādu citoloģisko uzbūvi un arhitektūru). Literatūrā nav daudz atspoguļoti tā saucamie kombinētie jeb *saplūdušie* audzēji [Zhang et al., 2014]. Tie ir divi ģenētiski dažādas izcelsmes audzēji, kuri aug vienā anatomiskā lokalizācijā ar abu audzēju elementu saplūšanu. Tie ir reti sastopami. Pacienti ar neizmainītu imunitāti šie audzēji veidojas ļoti reti [Fewings et al., 2002; Wade et al., 2004; Jacobson et al., 2008; Mattioli et al., 2009], un ir zināmi tikai daži to gadījumi [Stoerker, 1993; Hart et al., 1994; Wang et al., 2001]. Literatūrā nav apskatīti gadījumi, kad

atšķirīga morfoloģiskā veida audzēji lokalizētos vienā audzējā. Izņēmumi ir *hibrīdtumori*, kuros onkocitāras adenomas var kombinēties ar hromofobām karcinomām viena audzēja ietvaros BHD sindroma gadījumā [Zbar et al., 2002; Eble et al., 2004; Nickerson et al., 2002].

1.5. Nieru audu izmaiņas dažādu nieru un sistēmisku slimību gadījumos

Hronisku nieru saslimšanu gala rezultāts ir nieru funkciju samazināšanās un anatomiskās uzbūves izmaiņas, kuras iekļaujas jēdzienā – nieres slimības gala stadija. Literatūrā to apzīmē kā “*end stage renal disease*” (ESRD). Tā ir hroniskas nieru slimības (HNS) termināla fāze. HNS ir vismaz 3 mēnešus ilgstošs nieru bojājums ar vai bez samazināta glomerulu filtrācijas ātruma ($60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vai arī samazināts glomerulu filtrācijas ātrums bez nieru bojājuma citiem pierādījumiem [Michael et al., 2007]. Par nieru bojājumiem norāda radioloģiskā atradne, urīna un asins bioķīmiskās novirzes ar proteīnūriju. Balstoties uz šādu definīciju, aprēķināts, ka ap 11% ASV populācijas ir HNS [Coresh et al., 2003]. HNS nierēm ir spēja pielāgoties funkcionālam audu bojājumam, un lielākai daļai šo pacientu ir pietiekoša nieru funkcija, izvadot metabolos gala produktus un uzturot sāļu–ūdens līdzsvaru. Kad glomerulu filtrācijas ātrums ir mazāks par $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, tad šādas izmaiņas tiek sauktas par terminālu nieru mazspēju. Ir aprēķināts, ka ap 0,2% ASV populācijas ir termināla nieru mazspēja [Coresh et al., 2003]. Šādiem pacientiem dzīvības uzturēšanai ir nepieciešama nieru aizvietošanas terapija ar hemodialīzi vai nieru transplantāciju. Administratīvi šie pacienti tiek ierindoti ESRD grupā [Michael et al., 2007]. Pacientiem, saņemot ilgstoši hemodialīzes terapiju, attīstās, tā saucamā gala stadijas dialīzes niere. Šādas nieres mēdz būt ļoti maziņas sakarā ar patoloģisku orgāna involūciju. Parasti sarukums notiek pirmajos trijos hemodialīzes gados [Hughson et al., 1986]. 10–67% šādu pacientu 4. hemodialīzes gadā nieres izmēri sāk palielināties, un tas ir iegūtas cistiskas nieru slimības sākums.

70% gadījumu ESRD etioloģiskie faktori ir cukura diabēts un arteriāla hipertensija [Fatica et al., 2001; Collins et al., 2003], 9% gadījumu hronisks glomerulonefrīts. Savukārt, 2,4% veido fokāli segmentāra glomeruloskleroze un fokāls glomerulonefrīts [Kitiyakara et al., 2004], membranoza nefropātija – 0,4%, membranoproliferatīvs glomerulonefrīts – 0,4%, imūnglobulīna A nefropātija – 0,7% [D’Amico et al., 1985], strauji progresējošs glomerulonefrīts – 0,4%, Gudpašcera sindroms – 0,1%, intersticiāls nefrīts, hronisks pielonefrīts – 2,8%, pārmantotas slimības un policistoze – 2,1%. Ļoti reti ESRD ir kā neatgriezenisks akūts nieru bojājums kā, piemēram, kortikālā nekroze vai ķīmiski izraisīta nefropātija [Collins et al., 2003; Kurth et al., 2003]. Makroskopiski ESRD raksturīgs nierēs

sarukums, ja vien niere nav iesaistīta policistozes procesā. Tad tās masa ir robežās no 40 līdz 120 gramiem [Hughson et al., 1986]. Patogēnētiski daudzi autori izšķir:

- *glomerulonefrītiska sarukuma nieri*, kas ir hroniska glomerulonefrīta rezultātā radušās izmaiņas nieru audos, kuru dēļ bieži vairs nav iespējams noteikt sākotnējo slimību. Makroskopiski nieres virsma ir bāla, sīkgraudaina (baltā nierēs atrofija), neskaidri iezīmējas nieres garozas un serdes zona un grūti atdalāma nieres kapsula [Riede et al., 2004]. Histoloģiski glomeruli ir vairāk bojāti, kā tas ir pie išēmiskām izmaiņām. To izmēri bieži ir maz izmainīti. Novēro glomerulu sklerozī, tajos bieži proliferē tubulāras struktūras (pseudokanāliņi). Bauena (Bowman) kapsula bieži ir fragmentēta. Glomeruli ir hialinizēti. Nieres kanāliņi ir atrofiski. Ar imūnfluorescenci un elektronmikroskopiju vēl ir iespējams noteikt sākotnējo glomerulonefrīta formu [Michael et al., 2007].
- *Intersticiāla nefrīta izraisīts nieres sarukums*. Tā ir daudzu saslimšanu grupa, kuras tieši izmaina nieres interstīciju un kanāliņus. Patogēnētiski iedala obstruktīvus, neobstruktīvus un ārstniecības preparātu inducētus nefrītus. Obstruktīva pielonefrīta gadījumā nierēs novēro blodiņas, piltuvīšu, urīnvada dilatāciju. Pīramīdas ir noplacinātas, tajās novēro fibrozi un hronisku iekaisīgu infiltrāciju. Nieres virsma ir rupjgraudaina ar rētām [Weiss et al., 2007]. Neobstruktīva pielonefrīta gadījumā etioloģiskais faktors ir vezikoureterālais reflukss. Analgētiķu izraisītu nefropātiju novēro pacientiem, kuri ilgstoši lietojuši pretsāpju līdzekļus [Nanra, 1983; Perneger et al., 1994]. Histoloģiskā aina nefropātijai ir tāda pati kā pie neobstruktīva pielonefrīta – raksturīga intersticiāla fibroze un iekaisums nieres garozā. Bieži novēro pīramīdu un papillu nekrozi. Tās bieži satur kalcinātus. Intersticiāla nefrīta izraisītam nieres sarukumam ir raksturīgs vairāk izteikts parenhīmas destruktīvs bojājums. Nieres masa var būt pat mazāka par 40 gramiem [Riede et al., 2004].
- *Hipertensīvas un išēmiskas nefropātijas*. Nieres masas samazināšanās nav izteikta. Virsma ir sīkgraudaina. Agrīni sabiezē glomerulu bazālā membrāna. Novēro divu veidu glomerulu bojājumus saistībā ar hipertensiju [Luke et al., 2001]: glomerulu cilpu skaita samazināšanos un intrakapsulāru Bauena telpas fibrozi [Hughson et al., 2002; Olson, 2007]. Išēmisku nefropātiju izraisa nieru asinsvadu slimības. Vairumā gadījumu pacientiem pēc 50 gadiem tās attīstās aortas un nieru artēriju aterosklerozes dēļ. To novēro arī lielo asinsvadu vaskulītu gadījumos [Rimmer et al., 1993; Mailloux et al., 1994]. Ateromatozās masas var spontāni atrauties no sienas un embolizēt nieru artērijas zarus. Infarkti veido dziļas kortikālas rētas. Histoloģiski konstatē išēmiski izmainītus glomerulus. Dažkārt redz holesterīna kristālus. Pacientiem ar išēmisku

nefropātiju bieži ir sekundāra renovaskulāra tipa hipertensija. Augsts asinsspiediens izraisa asinsvadu intimas sabiezēšanos interlobulārajās un lokveida artērijās, kā arī subkapsulāras fibrozes zonas [Rimmer et al., 1993].

- *Diabētiskas nefropātijas.* Nieres virsma ir graudaina. Makroskopiski bieži nieres ir lielākas kā parasti. Novēro nieru artērijas proksimālo daļu aterosklerotiskas izmaiņas. Dzeltenas krāsas ateromatozas plātnītes nereti konstatē segmentārās un interlobulārās artēriju sienīņu iekšējās virsmās. Histoloģiski atrod bojājumu lielākajā daļā glomerulu. Sākotnēji novēro glomerulu bazālās membrānas sabiezēšanos, notiek mezangija proliferācija ar mezgliņu veidošanos (Kimmelstīla-Vilsona mezgliņi). Progresējot diabētiskām izmaiņām, novēro glomerulu solidizāciju lielās hialinizētās struktūrās. Novēro arteriolu un artēriju sklerozi ar hialinozi. Nieru kanālu bazālās membrānas ir izteikti sabiezētas [Hughson et al., 2002].
- *Iegūta nierēs cistiska slimība.* To novēro pacientiem, kuri saņem hemodialīzes vai peritoneālās dialīzes terapiju. Nierēs konstatē vairākas cistas [Choyke et al., 2000; Neureiter et al., 2002]. Šo slimību pirmo reizi konstatēja 1977. gadā autopsiju studiju materiālā. Vēlāk to konstatēja arī pacientiem, kuriem bija nieru transplantāta hroniska treme vai arī peritoneālā hemodialīze [Neureiter et al., 2002]. Pretēji tam, pie veiksmīgas transplantācijas cistu skaits pacienta nierē nepieauga, tas palika nemainīgs. Cistu skaits pieauga, pieaugot hemodialīzes ilgumam. Ir aprēķināts, ka vairāk kā 50% pacientiem nierēs cistas attīstās hemodialīzes 5 gadu laikā un vairāk kā 90% pacientiem – 10 gadu laikā. Morfoloģiski vairāk kā 25% no nierēs parenhīmas veido cistas. Tās bieži ir ar saasiņojumiem. Cistas izklāj kubiskas vai “zābaku naglu” veida šūnas. Svarīga iegūtas nieru policistiskas slimības pazīme ir oksalātu kristālu izgulsnējumi cistās vai parenhīmā [Sule et al., 2005]. Pacientiem ar iedzimtu nieru policistisku slimību ir paaugstināts risks, ka var attīstīties abpusēji nieru audzēji. Periodiska radioloģiska šo pacientu kontrole ir nepieciešama, lai agrīni diagnosticētu audzējus [Ishikawa et al., 2003; Ishikawa et al., 2004].

Literatūrā nav pietiekoši daudz datu, kuri atspoguļotu nieru bojājuma morfoloģiskas smaguma pakāpes. Tās parasti ir asociētas ar terminālām nieru izmaiņām, kad ir spilgti izteiktas morfoloģiskās izmaiņas un kuras saistītas ar izraisošo faktoru. Lai atspoguļotu nierēs transplantāta tremes smaguma pakāpi, izmanto Banfa (*Banff*) novērtēšanas kritērijus. Šī sistēma paredz četras smaguma pakāpes, izvērtējot interstīcija fibrozi, asinsvadu intimas fibrozi, nieru kanāliņu atrofiju un glomerulu bazālās membrānas dubultošanos [Serón et al., 2002]. No etioloģiskā un patoģenētiskā viedokļa nieru bojājuma galvenais iemesls ir audu

saderības galvenā kompleksa (MHC) gēnu nesaderība, humorālu vai celulāru reakciju kopums ar tālāku imūnās sistēmas iesaistīšanos tremes procesā. Glomerulu un artēriju bojājums attīstās daudz retāk MHC identiskajiem dvīņiem [McPhaul et al., 1970; Rowlands et al., 1970]. T šūnu izraisītas hroniskas tremes labākais pierādījums ir intersticiāla fibroze [Cornell et al., 2005; Nankivell et al., 2003]. Gan antivielu, gan celulārās imunitātes izraisīta hroniska treme ir ar raksturīgām morfoloģiskām izmaiņām, kuru smagumu pakāpes ir labi definētas. Neskatoties uz atšķirīgiem etioloģiskiem un patoģenētiskiem mehānismiem, nieru bojājums izpaužas ar intersticiālu fibrozi, asinsvadu bojājumu, glomerulosklerozi, intersticiālu iekaisumu, kas morfoloģiski ir līdzīgs citu iemeslu izraisītiem nieru bojājumiem.

1.6. Nieru audzēju imūnhistoķīmiskā diagnostika

Literatūras datu apjoms par cilvēka audzēju imūnhistoķīmiskiem pētījumiem pēdējo 30 gadu laikā ir strauji pieaudzis. Šajā laika periodā imūnhistoķīmiskie izmeklējumi ir ieņēmuši stabilu vietu patologa ikdienas darbā, jo tie dod iespēju precizēt morfoloģisko diagnozi, ļauj izteikties par slimības prognozi un noteikt indikācijas specifiskai terapijai. Neskatoties uz imūnhistoķīmisko metožu pielietošanas plašumu, pētnieciskais darbs šajā jomā vienmēr ir aktuāls. To veicina jaunu antivielu parādīšanās ikdienas darbā, un bieži to reaktivitāte nav pietiekoši izpētīta. Mainoties viedoklim par audzēju histoģenēzi, tas dod stimulu jauniem pētījumiem.

Vēsturiski pirmos imūnhistoķīmiskos pētījumus un praktisko bāzi izstrādāja Alberts Kons (*Albert Coon*) 1940. gadā. Viņš centās izvērtēt antigēna un antivielas reakciju audos ar bakteriālu infekciju inficētiem un imunizētiem dzīvniekiem. Šī darba mērķis bija noteikt streptokoku antigēnus audos personām, kuras bija mirušas no reimatiskā drudža. Lai konstatētu šos ar audiem saistītos antigēnus, viņš ieviesa tiešo imūnfluorescences metodi un izmantoja ar fluorescējošu materiālu marķētas antivielas reakciju tieši ar antigēnu [Schmidt et al., 1993]. Pētījumā izmantotās antivielas var iedalīt sekojošās grupās: 1) audzēju prognostiskie marķieri: Ciklīns D1, pRb, p16, Ki-67; 2) šūnu membrānas marķieri: CD44, E-kadherīns.

1.6.1. Ciklīns D1

Šis proteīns piedalās šūnas cikla regulācijas procesā. Ciklīnu proteīni parādās dažādās šūnu cikla fāzēs un kalpo arī kā šūnu cikla marķieri. Pie tiem pieder ciklīni A, B, C, D, kā arī ciklīnatkarīgās kināzes (CDK) un inhibitoru proteīni [Bodey *et al.*, 1995]. Proliferējošas šūnas cikls sastāv no četrām fāzēm. G1 (*Gap1*) ir intervāls starp mitozī un dezoksiribonukleīnskābes (DNS) dublēšanos (sintēzes fāzi), kam raksturīga šūnas augšana. G1 cikla fāzē šūna var pāriet G0 fāzē vai sintēzes (S) fāzē. G0 fāzē nenotiek šūnas proliferācija, bet gan augšana, diferenciācija vai apoptoze. DNS sintēze notiek S fāzē, kurai seko G2 fāze (pēcsintēzes intervāls). Pēc G2 fāzes seko mitoze, kuras rezultātā veidojas divas “meitšūnas”.

Šo fāžu savstarpējo pāreju un attīstību regulē ciklīnu saime, kas ir CDK subvienība, kuras tiek aktivizētas vai nomāktas ar fosforizēšanu vai defosforilizāciju. Ciklīns D1 ir proteīns ar 36 kDa [Bartkova *et al.*, 1994] lielu molekulāro masu un sastāv no 295 aminoskābēm. Šo proteīnu kodē *Bc11* gēns, kurš atrodas 11q13 hromosomā. Ciklīns saistās ar CDK6, to aktivizējot, un CDK4 kināzēm, kuras nosaka šūnas pāreju no G1 uz S-fāzi. Ciklīns saistās arī ar retinoblastomas proteīnu – pRb, kurš ir audzēja supresorgēns. Ciklīna D1 ekspresija ir atkarīga no augšanas faktoriem, un tas parādās šūnu cikla G1 fāzē, tā koncentrācija pieaug līdz šūnu cikla S-fāzei. Ciklīnam D1 piemīt arī CDK neatkarīga aktivitāte kā transkripcijas regulatoram. Teorētiski, augsts ciklīna D1 līmenis varētu būt CDK4, CDK6 paaugstinātas aktivitātes iemesls. Ciklīns D1 ir pastiprināti ekspresēts malignizācijas gadījumos [Gillet *et al.*, 1996; Gansuage *et al.*, 1997; Donnellan *et al.*, 1998; Hedberg *et al.*, 1999]. Histoloģiski ciklīna ekspresija, galvenokārt, ir kodolos un lokalizēta pārsvarā epiteliālo šūnu proliferācijas zonās, endoteliālās šūnās un atsevišķos fibroblastos. Ciklīna D1 ekspresiju nenovēro normālos limfoīdos audos.

1.6.2. pRb (retinoblastomas gēna produkts)

Retinoblastomas gēns (*pRB*) tika šādi apzīmēts, jo pirmo reizi tā inaktivāciju saistībā ar mutācijām konstatēja retinoblastomas gadījumā bērnam (biežākais intraokulārais audzējs bērnu vecumā saistībā ar 13q14 hromosomas segmenta zudumu). Šis saslimšanas biežums ir 1 : 15 000–1 : 20 000. Gēna lokusa 14q14 produkts ir pRb 110 kDa liels nukleārs fosfoproteīns. Šī gēna produkts, saistoties ar transkripcijas faktoru E2F, to inaktivē. E2F veic transkripciju gēniem, kuri ir S-fāzes specifiskie gēni un regulē šūnu cikla pāreju no G1 fāzes uz S-fāzi [Choyke *et al.*, 2000]. Šūnas ciklu regulē vairāku kontrolmehānismu kopums ar

galveno šī mehānisma etapu G1/S fāzē. Sākotnējais šūnu cikla regulatora gēna produkts ir CDK, kuras tiek aktivētas ar vairākiem ciklīnu paveidiem un tiek inaktivētas ar CDK inhibitoriem. Ciklīns D1 tiek aktivizēts šūnu cikla agrīnā G1 fāzē un veido kompleksu ar CDK4 un CDK6 [Connel-Crowley *et al.*, 1998]. Šis komplekss ierosina šūnas cikla progresiju un katalizē retinoblastomas gēna fosforizēšanu (inaktivāciju), kuram seko E2F atbrīvošanās un E/CDK2 kompleksa aktivācija. Tas veicina pRb proteīna fosforilizēšanos [Sherr, 2000]. Un ir hiperfosforizēts šūnu cikla vēlīnā G1 fāzē un saglabājas cikla S, G2, M fāzēs. Tādējādi fosforizēšana bloķē pRb proteīna funkciju [Jiang *et al.*, 1993]. Savukārt šūnu cikla fāzes G1/ G0 fāzē pRb ir hipofosforizēts vai nav fosforizēts [Chen *et al.*, 1989; Mihara *et al.*, 1989; Wiman *et al.*, 1993]. Daudzi šīs kaskādes dalībnieki, saukti arī par “pRb patoģenēzes ceļu”, malignizācijas gadījumos netiek pietiekoši kontrolēti. Teorētiski, augsts ciklīna D1 līmenis varētu palielināt CDKs aktivitāti un nesabalansētu pRb fosforizēšanu. pRb mutācijas ir konstatētas vairākos malignos audzējos [Lukas *et al.*, 1995]. Jāatzīmē vīrusu onkoproteīni: SV40T proteīns, adenovīrusa E1A proteīns, cilvēka papillomas vīrusa (HPV) 16 un 18E7, kurus kodē trīs dažādi DNS vīrusu tipi, veido molekulārus kompleksus ar pRb proteīnu. Tie paši vīrusi kodē proteīnus, kuri saistās ar citu audzēju supresoru – p53. Šo kompleksu veidošanās ir palaidējmehānisms tālākai malignizācijai [DeCaprio *et al.*, 1988; Whyte *et al.*, 1988; Dyson *et al.*, 1989]. Literatūrā ir maz dati, kas raksturotu pRb proteīna ekspresiju saistībā ar citiem G1/S fāžu molekulāriem marķieriem, vai arī tā ekspresiju saistībā ar klīniskiem datiem, par prognozi, audzēja stadiju. Ir arī dati, kuros ziņots, ka pRb ir reti inaktivēts malignizācijas gadījumos [Ishikawa *et al.*, 1991].

1.6.3. p16 (supresorgēna produkts)

p16 kodējošais gēns *CDKN2A* atrodas 9p21 hromosomas segmentā. Šī gēna produkts ir no 156 aminoskābēm sastāvošs 165 kDa smags proteīns. *CDKN2A* gēna produkts – p16 proteīns ir tumorsupresoru proteīns, kurš inhibē ciklīna atkarīgās kināzes (CDK4 un CDK6). Šīs ciklīna kināzes regulē šūnu cikla G1/S fāzi [Koh *et al.*, 1995; Sano *et al.*, 1998]. p16 proteīnam ir iespējamās vairākas formas. Neskatoties uz šo proteīnu daudzveidību, to funkcija ir vienāda. Ir novērota paaugstināta p16 ekspresija šūnās saistībā ar organisma novecošanos, tādējādi samazinot cilmes šūnu proliferāciju. Šāda cilmes šūnu proliferācijas samazināšanās un to skaita reducēšanās pasargā no malignizācijas riska [Melk *et al.*, 2004; Krishnamurthy *et al.*, 2006]. CDKs fosforizē pRb proteīnu (skatīt iepriekš), kas rezultējas ar pRb molekulas struktūras izmaiņām un atbrīvojas E2F. Šim E2F faktoram piemīt gan p16,

gan pRb inaktivējošas īpašības. Vairāki pētījumi norāda, ka daudzos audzējos p16 un pRb ekspresija ir savstarpēji saistīta [Geradts et al., 1995; Geradts et al., 1996]. Pētījumi par p16 un pRb ekspresiju dzemdes kakliņa audzējos neuzrāda šādu saistību [Sano et al., 1998]. Ir pētījumi, kuri apstiprina p16 ietekmi uz pRb ekspresijas līmeni. Tas apstiprinās eksperimentos, kad vesels p16 genoms tika ievadīts olnīcu un urīnpūšļa karcinomas šūnās, kuras p16 neekspresēja un bija ar aktīvā pRb pozitīvu ekspresiju. Pirms genoma ievadīšanas audzēja šūnas bija ar paaugstinātu pRb ekspresiju gan matricas ribonukleīnskābes (mRNS), gan proteīnu līmenis bija pieaudzis. Rezultātā pRb līmenis samazinājās, vai vispār izzuda, pieaugot fosforilizētā – neaktīvā pRB līmenim. Tas norāda, ka pRB izmaiņas ir sekundāras, kā atbilde uz p16 ietekmētu transkripcijas samazināšanos [Benedict et al., 1999]. Pētot dzemdes kakla audzējus ir konstatēts, ka HPV vīrusa onkoproteīns E6 un E7 iedarbojas uz šūnu cikla proteīniem, arī uz pRb, tādējādi to inaktivējot. pRb proteīns samazina p16 proteīna ekspresiju. pRb inaktivācija izraisa intensīvu p16 sintēzi. p16 ekspresijas intensitāte korelē ar epitēlija displastisku izmaiņu smagumu un visaugstākā tā ekspresija ir dzemdes kakliņa vēža gadījumā [Klaes et al., 2001; Dray et al., 2005; Negri et al., 2008].

1.6.4. Ki-67 (šūnu proliferācijas marķieris)

Ki-67 ir proteīns, kurš sastāv no diviem polipeptīdiem ar molekulāro masu 357 kDa un 320 KDa. Abi polipeptīdi satur 16 atkārtotus Ki-67 fragmentus. Šiem fragmentiem piemīt spēja saistīties ar ribonukleīnskābi (RNS), kā arī ar DNS. Atkarībā no Ki-67 sadalījuma veida kodolos, to var iedalīt divos veidos. Pirmais veids – nukleārais proteīns, kas parādās šūnu cikla agrīnā G1 fāzē un saglabājas līdz šī cikla G1 vidusfāzei. Otrais veids ir nukleoplazmas veids, kas parādās šūnu cikla agrīnā fāzē un saglabājas S fāzē [van Oijen et al., 1998; Mac Callum et al., 1999], tādējādi Ki-67 tiek sintezēts cikla G1-S-G2 fāzēs, bet netiek sintezēts G0 fāzē. S fāzes laikā Ki-67 koncentrācija pakāpeniski pieaug, it sevišķi šīs fāzes otrajā pusē. G2 fāzē tas parādās kodoliņā un tā koncentrācija turpina pieaugt, kas sasniedz savu maksimumu jau mitotiskā šūnā. Neskatoties uz to, ka šī antigēna struktūra ir labi izpētīta, tā funkcija vēl nav pietiekoši saprotama. Pēdējie pētījumi norāda, ka Ki-67 proteīns ir iesaistīts hromosomas kondensācijas un DNS sintēzes procesā. Šis proteīns ir saistīts ar ribosomu RNS sintēzi [Mac Callum et al., 1999]. Tā inaktivācija samazina RNS sintēzi [Rahmanzadeh et al., 2007]. Ki-67 indeksam (marķēto šūnu procentuālā izteiksme pret kopējo audzēja šūnu skaitu) ir izteikti negatīva korelācija ar slimnieka dzīves ilgumu. Ki-67 indeksu nosaka rutīnas diagnostikā pacientiem ar piena dziedzeru karcinomu un ne-Hodžkina limfomām [Hall et al.,

1988; Stokke et al., 1998; van Diest et al., 2004 Bryant et al., 2006], kur šī metode ietilpst šo audzēju izmeklējumu protokolos. Ki-67 ekspresijas noteikšana ir arī būtiska gan mīksto audu audzējos, gan arī citu orgānu sistēmu audzējos, kā arī kombinācijā ar citiem prognostiskajiem marķieriem [Ueda et al., 1989; Lörinc et al., 2005; Qi et al., 2006]. Jāatzīmē, ka nieru šūnu karcinomām nav raksturīga augsta mitotiska aktivitāte, izņemot augstas malignitātes pakāpes audzējos [Terada, 2012].

1.6.5. CD44 (šūnu adhēzijas marķieris)

CD44 ekspresējas vairākās šūnu grupās. CD44 gēnu kodē 20 eksoni. Šī proteīna ekstracelulāro daļu kodē vismaz 10 gēnu eksoni, tādējādi CD44 ir sastopams vairākās izoformās. Funkcionāli CD44 nodrošina limfocītu saistīšanos ar vēnulu sienām limfmezglos [Stamenkovic et al., 1991]. Tas ir plaši izplatīts transmembranozs glikoproteīns, kurš eksistē vairāk kā 20 izoformās. Visām šīm formām kopīga ir intracitoplazmātiskā zona un transmembrānas komponents. Bet ekstracelulārais komponents šim proteīnam ir atšķirīgs. Funkcionāli šim glikoproteīnam piemīt hialuronātu receptoru funkcija [Aruffo et al., 1990]. Tam ir nozīme dažādos procesos – šūnu adhēzijas, embrionālās attīstības, šūnu migrācijas procesos. Saistībā ar šūnu adhēzijas procesu, receptors piedalās arī dažādu augšanas signālu pārveidāšanā no šūnu virsmas uz kodolu. Paaugstinātu CD44 līmeni konstatē malignizācijas gadījumā, un tas korelē ar šūnu agresivitātes pakāpi [Rudzki et al., 1997]. Palielināta izoformu daudzveidība ir saistīta ar audzēja veidošanos. To novēro kuņģa, resnās zarnas, piena dziedzera karcinomu un Hodžkina limfomu gadījumos [Günthert et al., 1995]. CD44 gēns sastāv no 20 eksoniem un tikai 10 no tiem tiek ekspresēti hemopoētiskās CD44 un CD44s standartformās. Pārējie 10 eksoni, kuri kodē ekstracelulāro reģionu, tiek ekspresēti vienīgi tad, kad kodolu RNS veido lielas ķēdes. Tādā veidā tiek veidoti daudzveidīgi CD44 varianti jeb izoformas CD44v [Screaton et al., 1993; Günthert et al., 1993]. Arī eksperimentālos pētījumos ar žurkām ir konstatētas šo daudzveidīgo izoformu ekspresija metastazējošās karcinomās [Günthert et al., 1991; Seiter et al., 1993]. CD44 izoformas tiek ekspresētas arī normālā epitēlijā. Tās kodē 8., 9. un 10. eksons. Sevišķi intensīva ir ekspresija barības vada un ādas daudzkārtainajā plakanajā epitēlijā [Terpe et al., 1994]. CD44 molekulas iesaistīšanās malignizācijas procesā tiek pētīta ar iespēju iedarboties uz šiem receptoriem ar imūnterapijas metodēm [Birch et al., 1991]. Šis glikoproteīns konstatēts arī nieru šūnu karcinomās ar tā ekspresijas intensitātes pieaugumu, palielinoties audzēja agresivitātes pakāpei [Terpe et al., 1996].

1.6.6. E-kadherīns (transmembrānas adhēzijas glikoproteīns)

Kadherīni pieder pie kalcija atkarīgiem šūnu transmembrānas adhēzijas glikoproteīniem. Savstarpēji saistoties šūnās, tie ir tiešā kontakta zonā un desmosomās. Katram kadherīna tipam ir specifiska ekstracelulārā saistīšanās vieta. Tie regulē šūnu formas, kustības un proliferācijas procesus. Šūnu augšanas un diferenciācijas procesā liela nozīme ir starpšūnu darbības regulēšanai. Šūnu adhēzijas (starpšūnu tiešā kontakta) zudums vai tā izmaiņas bieži ir saistītas ar audzēja veidošanos un metastazēšanos [Nelson *et al.*, 2004]. Pētījumi parādījuši, ka *VHL* gēns veicina E-kadherīna transkripciju ar HIF transkripcijas faktora palīdzību. HIF inaktivē E-kadherīna transkripcijas bremzējošos faktoros [Esteban *et al.*, 2006; Krishnamachary *et al.*, 2006; Evans *et al.*, 2007]. Nieru gaišo šūnu karcinomās *VHL* gēna zudums vai inaktivācija izraisa HIF aktivitātes pieaugumu, kas savukārt izraisa E-kadherīna transkripcijas nomācošo faktoru aktivitātes pieaugumu un palielinās E-kadherīna ekspresija [Esteban *et al.*, 2006]. Zemas malignitātes pakāpes audzējos novēro E-kadherīna ekspresiju, bet augstas malignitātes pakāpes audzējos novēro E-kadherīna ekspresijas samazināšanos vai pat zudumu [Esteban *et al.*, 2006]. E-kadherīns ir adhēzijas molekula, kura ir saistīta ar katenīniem un tie funkcionē lielākā daļā epiteliālo šūnu kā starpšūnu kontakta vieta. E-kadherīna zudums vai tā daudzuma samazināšanās ir saistīta ar daudzu karcinomu agresivitātes pieaugumu. Tajā pašā laikā E-kadherīna ekspresijas pieaugums samazina audzēja attīstību un invāziju daudzās *in vivo* un *in vitro* audzēju modeļu sistēmās. E-kadherīna gēns *CDH1* atrodas hromosomā 16q22.1. Tam ir galvenā loma šūnu savstarpējo kontaktu veidošanā. E-kadherīns saistās ar šūnas citoskeletu ar vairāku proteīnu palīdzību. E-kadherīna intracelulārais domēns saistās ar alfa, beta, gamma un p120 katenīniem, nostiprinot kadherīna kompleksa molekulu. E-kadherīns veidojas visās epiteliālās šūnās, izņemot virsnieru garozas šūnas. Dažādos epitēlija veidos tā ekspresija atšķiras. Pašlaik ir zināmi 20 dažādu audu specifisku kadherīnu. Samazināta kadherīna ekspresija norāda uz audzēja agresivitātes pieaugumu lielākajā daļā karcinomu. Jāatzīmē, ka liela daļa karcinomu šo proteīnu ekspresē un relatīva tā samazināšanās korelē ar metastātisku aktivitāti, piemēram, kolorektālās karcinomās, kuņģa, aizkuņģa dziedzera, piena dziedzera duktālās karcinomās. Nieru šūnu karcinomās E-kadherīna ekspresiju novēro 30% gadījumu [Terpe *et al.*, 1993; Katagiri *et al.*, 1995; Tani *et al.*, 1995; Shimazui *et al.*, 1996; Fischer *et al.*, 1999; Markovic-Lipkovski *et al.*, 2001].

2. MATERIĀLI UN METODES

Lai sasniegtu pētījuma mērķi un apstiprinātu vai noliegtu darba hipotēzi, pētījumā iekļautas trīs apakšgrupas, kuras raksturotas 2.1. tabulā. Tajās iekļauti 304 secīgi operēti nieru audzēji, 107 nieres ar dažādu slimību izraisītu nefrosklerozi un 52 savstarpēji atbilstoši nieru audzēji imūnhistoķīmiskajai analīzei, kurā noskaidrota audzēja bioloģiskā potenciāla saistība ar nefrosklerozi. Gadījumu kontroles apakšpētījumam izmantotas 269 nieres bez nefrosklerozes. Savukārt imūnhistoķīmiskā pētījuma kontroles apakšpētījumam izmantoti 15 augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas nieru audzēji.

304 klīniski pamatotu operāciju rezultātā iegūto nieru audzēju paraugu izvēles kritēriji bija makroskopiski redzami audzēji un nieru audi ar saglabātu to anatomisko uzbūvi pēc ķirurģiskas operācijas.

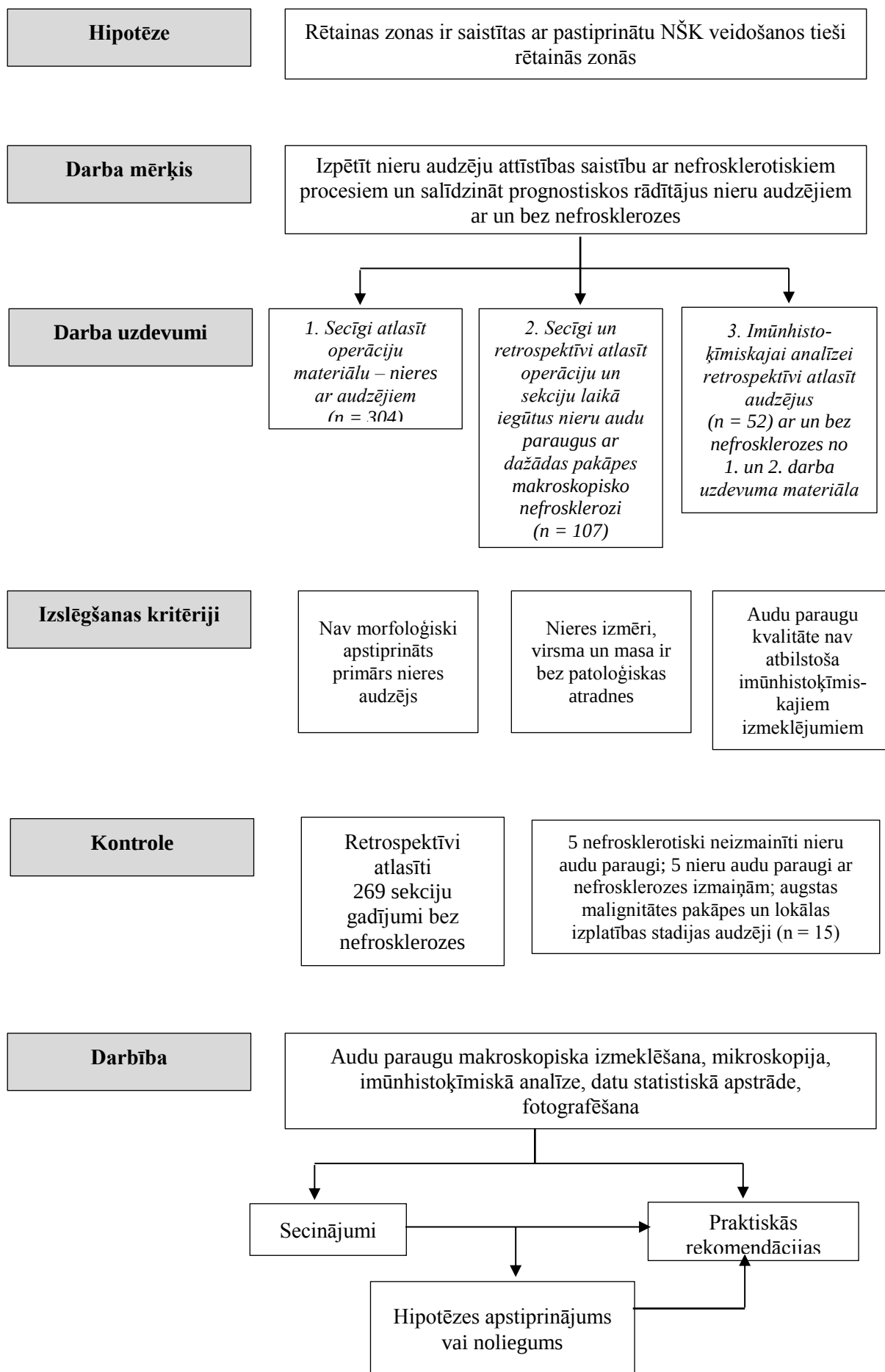
Nākamo pētījuma grupu izveidoju no 107 nierēm, kuru paraugus ieguvu gan no klīniski pamatotu operāciju materiāla, gan no Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīcas (RAKUS) Patoloģijas centrā veiktu sekciju materiāla. Materiāla iegūšanas veids bija retrospektīvs un secīgs. Grupas izveidošanas galvenais kritērijs bija dažādu slimību izraisīta nieru audu nefroskleroze.

Klīniski pamatotu operāciju rezultātā un sekciju laikā iegūtās nieres izmeklēju makroskopiski un noteicu:

- 1) nieres izmērus – garums, platums, biezums (centimetros);
- 2) masu (gramos);
- 3) nieres virsmas izmaiņas (rētas, to plašums procentuāli – rētainu virsmas izmaiņu laukuma attiecība pret kopējo nieres virsmas laukumu, garozas graudainība).

Makroskopiski konstatēto nefrosklerozi iedalīju piecās pakāpēs. Ja niere ir vizuāli neizmainīta ar izmēriem no $11 \times 5 \times 2,5$ cm līdz $12 \times 7 \times 3$ cm ar masu no 115–170 g [Kalbergs, 1971], rētas nekonstatē, virsma ir gluda, uzskatīju to par nefrosklerotiski neizmainītu nieri. Lai varētu iekļaut šādas nieres statistiskajā apstrādes procesā un mērījumos, to apzīmēju kā “0” – pakāpes nefrosklerozi.

1. *pakāpe* – nieru izmēri un masa nav samazināti, ir atsevišķi sīkperēklaini rētaudu lauki, kuri neaizņem vairāk par 1–5% no nieres kopējās virsmas laukuma;



2. *pakāpe* – nieres masa un izmēri reducēti par 20% no normālas nieres masas; nieru virsma 10–20% no nieres virsmas laukuma ir ar rētām, difūzi sīkgrumbuļaina;
3. *pakāpe* – nieres masa un izmēri samazināti par 20–30% no normas; izteiktas rētainas izmaiņas 20–30% no nieru virsmas laukuma;
4. *pakāpe* – nieres masa samazināta par 30–50% no normālās; plašas, rētainas izmaiņas 30–40% no nieres virsmas laukuma vai difūzas sīkgraudainas izmaiņas;
5. *pakāpe* – izteikts nieres sarukums ar masu mazāku par 50% no normālas nieres masas; graudaina nieres virsma ar plašām rētainām izmaiņām [Riede et al., 2004].
- 4) audzēja izmērus – garums, platums, biezums (centimetros);
- 5) audzēja ieaugšanu nieres anatomiskajās struktūrās (asinsvados, fibrozā kapsulā, taukaidu kapsulā, nieres blodiņā, urīnvadā);
- 6) citu audzēju esamību, to izmērus – augstums, platums, biezums (centimetros).

Pacientu vecumu un dzimumu noteicu pēc medicīniskās dokumentācijas datiem.

Histoloģisko preparātu pagatavošanai izgriezu audu paraugus ar nieru audzējiem, kā arī blakus esošās nieru parenhīmas audus, cenšoties ietvert tajā no 70 līdz 100% no audzējam pieguļošās parenhīmas. Atsevišķus audu paraugus ieguvu no citiem nieres apvidiem, kuros bija citi veidojumi vai rētainas izmaiņas. Tādējādi atkarībā no materiāla iegūšanas vietas kā “blakus esošas izmaiņas” definēju struktūras, kuras bija tiešā audzēja tuvumā, atradās ar to saistītā kapsulā gan nieres serdes apvidū, gan nieres garozas slānī. No audzēja attālas struktūras nebija tiešā saistībā ar audzēju un ar tā kapsulu.

No šīm nierēm paņemtie audu paraugi tika nodoti tālākajai apstrādei laboratorijā, lai iegūtu hematoksilīnā & eozīnā (H&E) krāsotus histoloģiskos preparātus. Preparātu mikroskopēšanu veicu ar *Nicon Eclipse 80i* mikroskopu. Izmantoju 40×, 100×, 200×, un 400× lielus palielinājumus ar attiecīgi 23,7 mm²; 3,7 mm²; 0,94 mm² un 0,24 mm² lieliem redzes laukiem un noteicu:

- 1) audzēja histoloģisko veidu un lokālas izplatības stadiju (pT) vadoties pēc PVO 2003. gada kritērijiem;
- 2) audzēja malignitātes pakāpi pēc Tones: G I – audzēja šūnu kodoli atbilst normāliem nieru kanāliņu epitēlija kodoliem; tie ir apaļi ar sīkgranulāru vai izteikti kondensētu hromatīnu; kodoliņi pēc skaita un izmēriem atbilst neizmainītam kanāliņu epitēlijam; G II – audzēja šūnu kodoli ir lielāki par kanāliņu epitēlija kodoliem un variē pēc lieluma un formas; hromatīns ir rupjgraudains un ir redzami atsevišķi kodoliņi; ir redzamas atsevišķas mitozes; G III – audzēja šūnas ir polimorfas, palielinātas, veido gigantiskas šūnas; kodoli ir izteikti palielināti, ar

daudz mitozēm (arī atipiskām), rupjgraudainu hromatīnu. Hromofobo nieru šūnu karcinomām kodolu malignitātes pakāpi noteicu pēc Panera [Paner et al., 2010]. Imūnhistoķīmiskai analīzei, lai noteiktu iespējami precīzāku imūnhistoķīmisko rezultātu interpretāciju, izmantoju nieru gaišo šūnu karcinomu un papillāro nieru šūnu karcinomu malignitātes pakāpju noteikšanu pēc Fūrmana: G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi; G IV – histoloģiskā aina līdzīga kā pie G III, bet kodoli ir divdaļīgi, daudzkodolaini, ar rupju hromatīnu [Fuhrman et al., 1982].

- 3) noteicu ap audzēju esošo nieres audu izmaiņas: fibrozes zonas plašumu, mērot to ar mikroskopa lineālu (milimetros), iekaisuma raksturu un izteiktību pēc trim pakāpēm (200× lielā palielinājumā 0,94 mm² lielā redzes laukā): 1. pakāpe – līdz 50 limfocīti un leukocīti; 2. pakāpe – 50 līdz 200 limfocīti un leukocīti un 3. pakāpe – vairāk par 200 leukocītiem un limfocītiem, iekaisuma lokalizāciju;
- 4) izvērtējot audus ārpus audzēja kapsulas, noteicu nefrosklerozi ar tai atbilstošu smaguma pakāpi pēc Banfas klasifikācijas [Colvin et al., 2007], kuru izmanto, lai izvērtētu izmaiņas nieres transplantātā hroniskas tremes gadījumā, tādējādi izvērtēju nieres intersticiālu fibrozi, nieres kanāliņu atrofiju, glomerulosklerozi vai hialinozi, artēriju lūmenu sašaurināšanos. Šo izmaiņu iedalījums 4 smaguma pakāpēs pēc analogijas ar Banfas klasifikāciju, atainots 2.1. tabulā;
- 5) izvērtēju nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas un oksalātu kristālu depozītus nieres stromas audos, izmantojot bināro jeb dihotomisko skalu;
- 6) izvērtēju nieru kanāliņu displastiskas izmaiņas; par displastisku nieru kanāliņu epitēliju uzskatīju epitēliju, kurš bija ar palielinātiem kodoliem un rupju hromatīnu (attēls Nr. 8);
- 7) papildus sīku, mikroskopisku audzēju atradnes gadījumos veicu tādu pašu struktūru izmaiņu interpretāciju kā pie makroskopiski konstatēto audzēju analīzes. Šiem sīkajiem proliferātiem papildus noteicu to lokalizāciju attiecībā pret nieres anatomiskajām struktūrām, nefrosklerozes pakāpi audos ap sīko audzēju.

**Nefrosklerozes smaguma pakāpju kritēriju procentuālā un skaitliskā
izteiksme**

Vērtējamais parametrs	0.pakāpe	1.pakāpe	2.pakāpe	3.pakāpe
intersticiāla fibroze	5%	6–25%	26–50%	51% un vairāk
tubulāra atrofija	0%	25%	26–50%	51% un vairāk
glomeruloskleroze	9%	10–25%	26–50%	51% un vairāk
artērijas lūmena sašaurināšanās	0%	25%	26–50%	51% un vairāk

* Kritēriji ir izvērtēti 40× lielā palielinājumā ar redzes lauka izmēru 23,7 mm².

Kā kontroles grupas materiālu darbā izmantoju tikai sekciju laikā atlasītos 269 sekciju gadījumus bez makroskopiskās un mikroskopiskās nefrosklerozes. Šajā kontroles grupā konstatēju 4 nieru jaunveidojumus. Trijos gadījumos histoloģiski tie bija metastātiskas izcelsmes (vienā gadījumā limfomas un divos gadījumos plaušu vēža diseminācija). Vienā gadījumā konstatēju nieru gaišo šūnu karcinomu, kura bija kompakta uzbūve ar pirmo malignitātes pakāpi nefrosklerotiski neizmainītā nierē.

No abām iepriekšminētajām grupām, kuras veidoja 304 nieru audzēju gadījumi un 107 dažādu pakāpju nefrosklerozes izmainītas nieres, izveidoju trešo grupu imūnhistoķīmiskajam pētījumam. Tā sastāvēja no 52 nierēm ar audzējiem, kuri tika konstatēti gan nierēs ar nefrosklerozi, gan arī bez tās. No šiem 52 nieru audzējiem, 25 tika konstatēti nieru audos ar nefrosklerozi un 27 bez nefrosklerozes. Audzēji ar/bez nefrosklerozes tika atlasīti pēc gadījuma kontroles (*case-control*) metodikas tā, lai grupas būtu identiskas. Gadījumu izvērtēto parametru raksturojums atspoguļots 2.2. tabulā.

Imūnhistoķīmiskajam pētījumam izmantoto audzēju raksturojums pēc pacienta vecuma, dzimuma, audzēja histoloģiskā veida, ļaundabīguma pakāpes, kā arī lokālas izplatības stadijas

Veidojums	Gadījumu skaits	Pacientu vecums (gados)	Vīrieši: Sievietes (skaits)	Malignitātes pakāpe pēc Fūrmana (skaits)	Audzēja diametrs (mm)	pT stadija (skaits)
PK ar nefrosklerozī	5	72,6 ± 1,2	2 : 3	G I : 3 G II : 2	7,5 ± 3,5	pT1a : 5
PK bez nefrosklerozes	8	70,2 ± 3,6	5 : 3	G I : 4 G II : 4	19,0 ± 9	pT1a : 7 pT1b : 1
PA ar nefrosklerozī	7	76,5 ± 1,0	2 : 5	netiek noteikta	2,04 ± 0,3	netiek noteikta
PA bez nefrosklerozes	6	68,5 ± 4,0	2 : 4	netiek noteikta	2,5 ± 0,3	netiek noteikta
NGŠK ar nefrosklerozī	13	71,3 ± 7,0	6 : 7	G I : 10 G II : 3	12,9 ± 4,0	pT1a : 13
NGŠK bez nefrosklerozes	13	66,7 ± 3,4	8 : 5	G I : 7 G II : 6	16,4 ± 10,2	pT1a : 9 pT1b : 4

Tabulā lietotie saīsinājumi: PK – papillāra karcinoma; PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; pT – audzēja lokāla izplatība; pT1a audzējs ir norobežots nierē līdz 4 cm diametrā; pT1b audzējs ir norobežots nierē ar izmēriem 4 – 7 cm; G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi.

Kontroles grupas veidošanai imūnhistoķīmiskajam pētījumam izmantoju piecu nefrosklerotiski neizmainītu un piecu nefrosklerotiski izmainītu nieru audus, kā arī izveidoju salīdzināšanas grupu no 15 augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas nieru šūnu karcinomām. Šajā grupā iekļāvu 13 nieru gaišo šūnu karcinomas (NGŠK): 8 gadījumus ar G III malignitātes pakāpi un 4 gadījumus ar G IV malignitātes pakāpi. Visi šīs grupas audzēji bija ar pT3a lokālas izplatības stadiju. Tāpat arī iekļāvu 3 papillāras nieru šūnu karcinomas gadījumus ar G III malignitātes pakāpi un pT3a lokālas izplatības stadiju.

Imūnhistoķīmiskajiem izmeklējumiem izvēlējos 52 nieru audzēju paraugus un veicu imūnhistoķīmisko krāsošanu ar prognostiskajiem marķieriem: E-kadherīnu (klons NCH-38 DAKO, Glostrupa, Dānija), CD44 (klons DF 1485, DAKO, Glostrupa, Dānija), Ciklīns D1 (klons SP4, Ventana, Tucson, ASV), pRb (Ventana, Tucson, ASV), p16 (klons 2D9A12, JC8, Ventana, Tucson, ASV), Ki-67 (klons MIB1, DAKO, Glostrupa, Dānija). Divos gadījumos izmantoju CK7 (klons OV-TL12/30, DAKO Glostrupa, Dānija) un CD10 (klons 56C6, DAKO Glostrupa, Dānija). Izmantoju LSAB (*labeled streptavidin biotin*) un *EnVision* ražotāja sastādītu metodi formalīnā fiksētiem, parafīnā guldītiem audu paraugiem.

Mikroskopējot preparātus ar *Nicon Eclipse 80i* mikroskopu, izvērtēju reakcijas gan kvantitatīvi, gan kvalitatīvi, atkarībā no primāro antivielu reakcijas specifiskuma (šūnu cikla

marķieru reakciju izvērtēju, izmeklējot šūnu kodolus, prognostiskos marķierus – šūnu membrānas). Imūnhistoķīmiskās ekspresijas izvērtēšanas kritēriji atspoguļoti 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Imūnhistoķīmiskās ekspresijas lokalizācija šūnas struktūrās

Antiviela	Šūnas struktūras		
	Kodolos	Citoplazmā	Šūnas membrānā
Ki-67	+	–	–
p16	+	–	–
CD44	–	–	+
E-kadherīns	–	–	+
pRb	+	–	–
Ciklīns D1	+	+	–

Tabulā izmantotie apzīmējumi: “+” – pozitīva ekspresija; “–” – negatīva ekspresija.

Par pozitīvu reakciju uzskatīju šūnu specifisku struktūru brūnu krāsojumu (diaminobenzidīna substrāta un peroksidāzes reakcijas krāsojums). Šūnu cikla marķieru pozitivitāti izteicu procentuāli, izvērtējot kopējo šūnu daudzumu četros 200× liela palielinājuma redzes laukos. Membrānu un citoplazmas krāsojumu izvērtēju kvalitatīvi – kā negatīvu vai pozitīvu. Pozitivitātes gadījumā izvērtēju reakcijas intensitāti pēc trīs pakāpju sistēmas – vājas, vidējas, izteiktas intensitātes. Imūnhistoķīmisko reakciju ekspresijas kvalitatīvā un kvantitatīvā vērtējuma veidi un kritēriji atspoguļoti 2.4. tabulā.

2.4. tabula

Imūnhistoķīmiskās ekspresijas kvalitatīvais un kvantitatīvais izvērtējums

Izvērtējuma veids	Noteikšanas kritēriji
Pozitīva ekspresija	Difūza rakstura pozitīva ekspresija objekta visos redzes laukos, vai arī perēklaina reakcija vairāk kā 10% no objekta laukuma
Negatīva ekspresija	Imūnhistoķīmisko reakciju nenovēro, vai tā ir sīkperēklaina un mazāk kā 10% no objekta laukuma
Reakcijas ekspresijas plašums (%)	Šūnu skaits ar pozitīvu krāsojumu uz 100 audzēja šūnām četros liela palielinājuma (200 reizes) redzes laukos
Reakcijas intensitāte	–
1.pakāpe	Ļoti smalks krāsas pigmenta precipitāts vairāk kā 10% šūnu un iekrāsojas šūnas daļa
2.pakāpe	Vājš vai vidēji izteikts šūnas krāsojums vairāk kā 10% šūnu un iekrāsojas visa šūna
3.pakāpe	Izteikti spēcīgs krāsojums visā šūnā un vairāk kā 10% šūnu

Imūnhistoķīmisko antivielu reakciju kvalitātes noteikšanai izmantoju gan negatīvo, gan pozitīvo kontroli. Negatīvās kontroles gadījumā primārās antivielas vietā izmantoju normālu truša seruma imūnglobulīnu frakciju, koncentrācijas ziņā ekvivalentu primārās

antivielas koncentrācijai. Pozitīvās kontroles gadījumā imūnhistoķīmiski veicu reakciju ar noteikta histoloģiska veida audiem, par pamatu ņemot RAKUS Patoloģijas centra laboratorijas ārējās kontroles protokolus: Ki-67 kontrolei tika izmantoti limfmezgla audi, p16 kontrolei izmantoju dzemdes kakla audus ar epitēlija displāziju, ciklīna D1 kontrolei tika izmatontoti mandeles audi, E-kadherīna kontrolei tika izmantoti aknu audi, CD44 kontrolei nieru šūnu karcinomas, pRb kontrolei piena dziedzeru karcinoma.

No parafīna blokiem tika iegūti 5µM biezi griezumumi uz elektrostatiski lādētiem priekšmetstikliņiem (*Histobond*, *Marienfield* Vācija), kurus 24 stundas inkubēja 37° temperatūrā termostatā. Preparātu deparafinizācija tika veikta ar ksilolu (10 min), un sekoja rehidratācija 95% un 75% etilspirta šķīdumā, katra procedūra pa 5 min. Preparātu antigēnu atjaunošana veikta Tris/ EDTA buferī pH9,0 (Dako, Glostrupa Dānija) mikroviļņu krāsnī 15 min ar jaudu 750W un pēc tam turpinot 10 min. 450 W režīmā. Sekoja skalošana TBS buferī (Dako) 10 minūtes. Tad materiāls tika inkubēts 3% ūdeņraža pārskābes šķīdumā 10 min un skalots TBS buferī 2 reizes pa 5 minūtēm. Tālākā preparātu apstrāde notika automatizēti ar iekārtu (*Dako autostainer plus*). Inkubācijas laiks ar primāro antivielu bija 30–45 min ņemot vērā ražotāja norādījumus atkarībā no antivielas veida. Vizualizācijai izmantoja polimēru konjugēto sistēmu *EnVision* (Dako) 30 min. vai LSAB secīgas komponentes pa 30 minūtēm attiecīgi. Kam sekoja paraugu skalošana TBS buferī un inkubācija ar diaminobenzidīna un hromogēna (Dako) šķīdumu 5 min. Pēc preparātu skalošanas destilētā ūdenī tika veikta krāsošana ar hematoksilīnu šūnu kodolu vizualizācijai 3 min ar skalošanu tekošā ūdenī. Tālākā preparātu apstrāde tika veikta manuāli, veicot paraugu dehidratāciju ar 96% etilspirtu divas reizes pa 5 min un ksilolā 5 min. Audu paraugus pārklāja ar histolīmi un segstikliņu.

Iegūtos datus apkopoju *IBM SPSS 16* programmā un veicu statistisko apstrādi ar aprakstošo statistisko metodi, lai raksturotu centrālās tendences un izkliedes rādītājus. Mainīgo datu biežuma sadalījuma tendences noteicu, aprēķinot frekvences vai arī grafiski attēlojot tās histogrammās. Izmantotās statistikas metodes apkopotas 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Datu apstrādē izmantotās statistikas metodes

Nosakāmais parametrs	Statistiskais rādītājs
Pacientu vecuma grupas	t (Stjudenta tests), ANOVA tests
Imūnhistoķīmiskie rādītāji	Manna-Vitnija U tests
Makroskopiski konstatētās nefrosklerozes pakāpe un jaunveidojumu sastopamības biežums	Manna-Vitnija U tests

Nosakāmais parametrs	Statistiskais rādītājs
Nefrosklerozes patoģenētiskie veidi un to saistība ar audzējiem	Kolmogorova–Smirnova tests
Audzēju diametrs un nefrosklerozes pakāpe	Fišera tests
Imūnhistoķīmisko kvalitatīvo rādītāju sakarība ar malignizācijas pakāpēm	Hī kvadrāta (χ^2) tests
Pazīmes sadalījums	Hī kvadrāta (χ^2) tests
Divu grupu statistiskās neatkarības noteikšana	Spīrmana korelācijas koeficients Kendala korelācijas koeficients
Pazīmes procentuālās attiecības noteikšana 95% ticamības intervālā	Ticamības intervāls (TI)

Empīriskā un teorētiskā sadalījumu atbilstību pārbaudīju ar Hī kvadrāta kritēriju.

Nosakot sakarības starp dažādu pacientu grupu vecumu grupām, izmantoju parametriskās statistikas metodes (Stjudenta) testu. Savukārt kvalitatīvo datu neatkarīgu izlašu salīdzināšanai, izmantoju neparametriskās statistikas metodes:

1) Manna-Vitnija U (*Mann-Whitney U*) metodi izmantoju, nosakot imūnhistoķīmiskos rezultātus starp dažādām nieru audzēju grupām, nosakot nefrosklerozes pakāpi un jaunveidojumu sastopamības biežumu un nefrosklerozes pakāpes sakarību;

2) Fišera testu (*Fisher*) izmantoju, salīdzinot imūnhistoķīmiskos kvalitatīvos, audzēju malignitātes pakāpju novērtējumus starp neatkarīgām grupām;

3) Pazīmes sadalījuma veidu un divu grupu statistiskās neatkarības noteikšanai noteicu ar Hī kvadrāta (χ^2) testu;

4) Raksturojot sakarību ciešumu starp divām pazīmēm, noteicu korelācijas koeficientu neparametriskiem datiem – Spīrmana (*Spearman*) koeficientu. Visos gadījumos nulles hipotēzes noraidīšanai un alternatīvas hipotēzes pieņemšanai pamats bija būtiskuma līmenis, kas mazāks par 0,05.

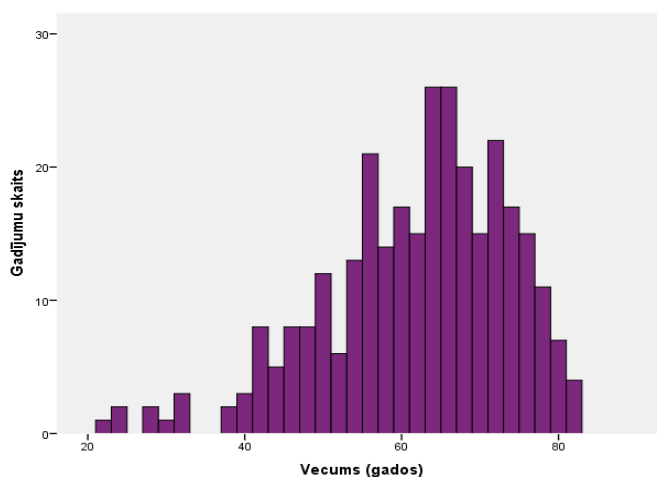
Veicu atlasīto makroskopisko un histoloģisko preparātu fotografēšanu ar fotokameru *NIKON* un attēlus apstrādāju ar programmu *NIS – Elements BR 3.1 Windows HP* vidē.

Darbs izstrādāts, ņemot vērā starptautiskos Helsinku deklarācijas un Latvijas Republikas noteikumus. Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komisijas lēmums Nr. E-9 (2), 11.02.2010.

3. DARBA REZULTĀTI

3.1. Nieru audzēji un izmaiņas blakusaudos

Pētījumā tika izanalizēti 304 nieru audzēju gadījumi. 151 (49,7%; 95% TI = 44,1–55,1) gadījumā audzēji tika konstatēti vīriešiem un 153 (50,3%; 95% TI = 44,7–55,9) gadījumos sievietēm. Pacientu vecums bija no 22 gadiem līdz 81 gadam, ar vidējo vecumu $61,5 \pm 11,8$ gadi. Nieru audzēju biežuma sadalījums pēc vecuma parādīts 3.1.1. attēlā. Vīriešiem vidējais vecums bija $60,0 \pm 11,2$ gadi un sievietēm $62,9 \pm 12,2$ gadi. Pēc neatkarīgo izlašu *t* testa šī atšķirība bija statistiski ticama, būtiskuma līmenī $p < 0,05$ ($t = 2,227$; $p = 0,027$).



3.1.1. att. Nieru audzēju biežuma sadalījums pēc vecuma

Nieru audzēju skaits un relatīvais biežums pēc morfoloģiskā veida atainoti 3.1.1. tabulā.

3.1.1. tabula

Nieru audzēju morfoloģisko veidu sadalījums

Audzēja morfoloģiskais veids	Gadījumu absolūtais skaits	Relatīvais biežums (%)	95% Ticamības intervāls
Nieru gaišo šūnu karcinoma	206	67,8	62,3–72,8
Onkocitoma	30	9,9	6,9–13,8
Papillāra karcinoma	22	7,3	4,8–10,8
Hromofobo šūnu karcinoma	23	7,5	5,1–11,1
Citi	23	7,5	5,1–11,1
Kopā	304	100	–

Tabulā izmantotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Visbiežāk materiālā konstatētais audzējs bija nieru gaišo šūnu karcinoma, tad seko onkocitoma un papillāra karcinoma.

3.1.1. Nieru gaišo šūnu karcinomas

Nieru gaišo šūnu karcinomu konstatēju 67,8% (n = 206) gadījumos. Vidējais pacientu vecums $61,9 \pm 10,5$ gadi. Vīrieši bija 111 (53,9%; 95% TI = 47,1–60,6) gadījumos, sievietes bija 95 (46,1%; 95% TI = 39,4–52,9) gadījumos. Malignitātes pakāpju sadalījums (pēc Tones) atspoguļots 3.1.1.1. tabulā.

3.1.1.1. tabula

Nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpes

Malignitātes pakāpes	Gadījumu absolūtais skaits	Relatīvais biežums (%)	95% TI
G I	71	34,5	28,3–41,2
G II	89	43,2	36,6–50,0
G III	46	22,3	17,2–28,5
Kopā	206	100	

Tabulā lietotie saīsinājumi: G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100 × lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi. TI – ticamības intervāls.

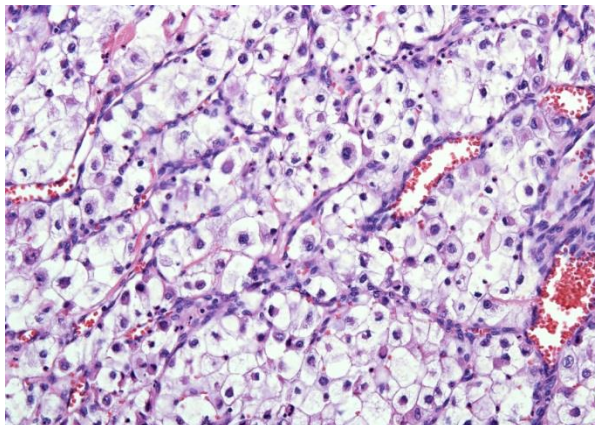
Pēc PVO kritērijiem noteiktā audzēju lokālā izplatība nieru gaišo šūnu karcinomām bija šāda: pT1a-111 (54,3%; 95% TI = 47,1–60,6), T1b – 45 (21,7%; 95% TI = 16,6–28,0) T2a un T2b – 45 (21,7%; 95% TI = 16,6–28,0) T3a un T3b – 5 (2,3%; 95% TI = 0,88–5,6).

Pēc makroskopiskās uzbūves lielākā daļa audzēju bija solīdas (attēls Nr. 3.1.1.1), solīdi – daivainas uzbūves 88,8% (95% TI = 83,8–92,5). Cistisks augšanas raksturs audzējiem bija 11,2% (95% TI = 7,5–16,3) gadījumos.



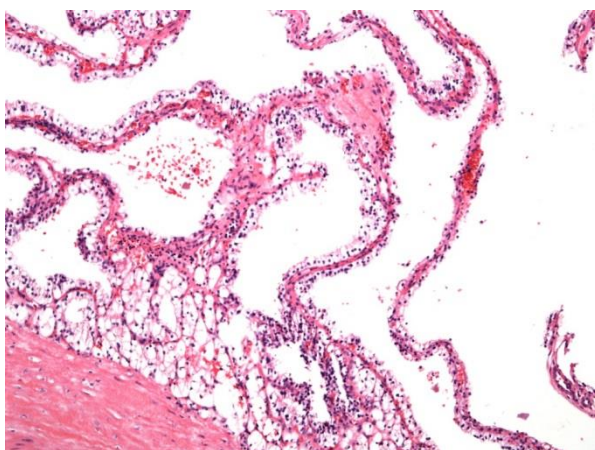
3.1.1.1. att. Kompaktas uzbūves gaišo šūnu karcinoma nieres augšpolā

Mikroskopiski gaišo šūnu karcinoma (NGŠK) 60,2% (95% TI = 53,4–66,5) gadījumu bija ar tīru kompakti-solīdu augšanas raksturu (skat. 3.1.1.2. att.).



3.1.1.2. att. **Kompakti solīdas uzbūves nierēs gaišo šūnu karcinoma. H&E, 400× palielinājums**

NGŠK 15,6% (95% TI = 11,2–21,2) gadījumu bija cistisks augšanas veids (audzējs sastāvēja no cistām, kuras izklāj gaišs epitēlijs, kā arī ar epitēlija proliferātiem stromā (skat. 3.1.1.3. att.), kā arī 12,2% (95% TI = 8,3–17,4) gadījumu bija papillārs augšanas veids un 10,0% (95% TI = 6,2 –14,6) tubulāri papillārs. NGŠK 2,0% (95% TI = 0,9–5,6) gadījumu bija ar sarkomatoīdu šūnu diferenciāciju.



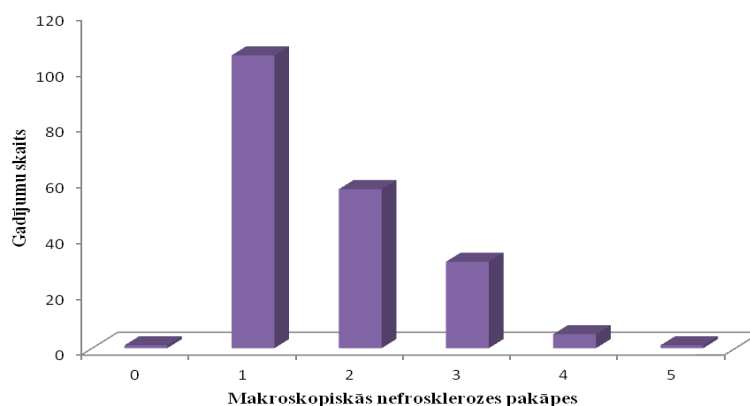
3.1.1.3. att. **Nieru gaišo šūnu karcinoma ar cistisku komponentu. H&E, 100× palielinājums**

Iekaisuma intensitāte audzēja kapsulā un pieguļošos nierēs parenhīmas audos 26,7% (95% TI = 21,0–33,0) gadījumu bija pirmās pakāpes. Otrās pakāpes tā bija 43,7% (95% TI = 37,1–50,0) gadījumu, 3. pakāpe 29,6% (95% TI = 23,8–36,2) gadījumu.

Nieru gaišo šūnu karcinomām bija raksturīga norobežojoša fibrozā kapsula, kuras biezums svārstījās no 0,2 līdz 6,0 mm. Vidējais kapsulas biezums $2,6 \pm 0,8$ mm. Kapsulas

biezums no 0,1 līdz 1,0 mm tika konstatēts 33 gadījumos (16%; 95% TI = 11,5–21,7), 1,2–2,0 mm 102 (49,5%; 95% TI = 42,8–56,3), 2,5–6,0 mm 71 gadījumos (34,5%; 95% TI = 28,3–41,2). Audzējiem ar diametru lielāku par 7 cm, kapsulas biezums 80,0% (95% TI = 74,1–85,0) gadījumu bija 0,4–2,0 mm. Dažkārt audzēja kapsula bija ar neskaidru pāreju apkārtējos audos. Ar audzēju saistītas kapsulas biezums bija liels nierēs ar nefrosklerozi. Nierēs ar 3. nefrosklerozes pakāpi kapsulas biezums bija no 3 līdz 6 mm. Kapsula sastāvēja no kolagēnšķiedrām bagātiem fibroziem audiem, fibroblastiem, iekaisuma elementiem.

Nieres parenhīmas izmaiņas ārpus audzēja kapsulas bija ļoti dažādas. No 206 diagnosticētajiem nieru gaišo šūnu karcinomu gadījumiem 108 nieru izmēri atbilda anatomiski noteiktajiem izmēriem. Makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpju sadalījums attēlots 3.1.1.4. attēlā. Pilnībā makroskopiski neizmainīta niere bija tikai vienā gadījumā. Savukārt, 107 gadījumu (51%; 95% TI = 45,2–58,7) nefrosklerozes aina atbilde 1. pakāpei. 2. pakāpe tika novērota 60 gadījumos (29%; 95% TI = 23,3–35,7), 3. pakāpe bija 32 gadījumos (15,5%; 95% TI = 11,2–21,2), 4. piecos (2,5%; 95% TI = 0,9–5,7), 5. pakāpe bija 1 gadījumā (0,5%; 95% TI = 0,0–3,0) ar NGŠK.



3.1.1.4. att. **Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpju sadalījums nieru gaišo šūnu karcinomu gadījumos**

Salīdzinot audzēju malignitātes pakāpes un makroskopiskās nefrosklerozes izteiktības pakāpi, iegūti šādi rezultāti (skatīt 3.1.1.2. tabulu).

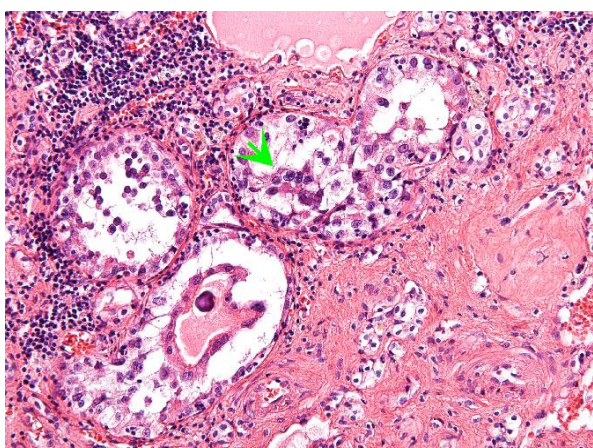
Makroskopiski konstatēto nefrosklerožu pakāpju un nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpju sadalījums

Nefrosklerozes pakāpe	NGŠK malignitātes pakāpes (pēc Tones)			Kopā
	G I	G II	G III	
0	0	1	0	1
1	31	47	29	107
2	19	26	15	60
3	16	14	2	32
4	4	1	0	5
5	1	0	0	1
Kopā	71	89	46	206

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi.

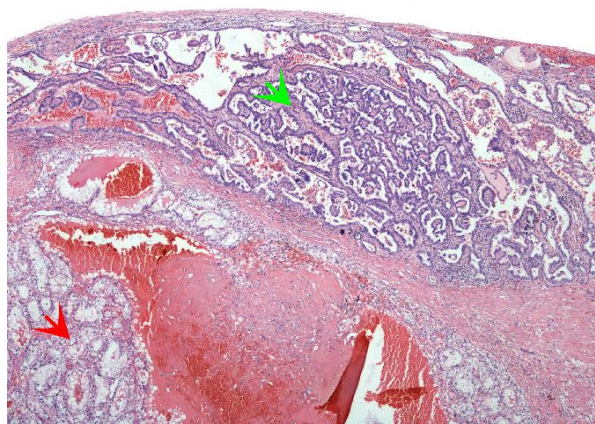
Konstatēju negatīvu korelāciju starp makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpi un NGŠK malignitātes pakāpi, Spīrmena korelācijas koeficients $R = -0,2$; $p = 0,01$.

Mikroskopiski rētainas izmaiņas konstatēju visos (100%; 95% TI = 97,8–100,0) gadījumos, arī tad, kad makroskopiski nefrosklerozi nekonstatēju. Nieres parenhīmā histoloģiski 1. pakāpes nefroskleroze tika konstatēta 73 gadījumos (35,5%; 95% TI = 29,2–42,2) gadījumos. 2. pakāpes nefrosklerozi konstatēju 53 gadījumos (25,7%; 95% TI = 20,2–32,1), 3. – 80 (38,8%; 95% TI = 32,4–45,6). Nekonstatēju korelāciju starp mikroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpēm un NGŠK malignitātes pakāpēm. Nieru kanāliņu cistiskas izmaiņas konstatēju 49,0% (95% TI = 41,7–55,2) gadījumu (3.1.1.5. attēls).



3.1.1.5. att. Nieres kanāliņu epitēlijs ar displāziju, izteiktu proliferāciju un daudzrindību H&E, 400× palielinājums

Izmeklējot nieres ar gaišo šūnu karcinomām, to kapsulas un ārpus kapsulas zonās nereti konstatēju sīkas neoplastiskas proliferācijas, kuras izskatījās kā gaišu šūnu papillāri – eozinofilu šūnu proliferāti un nieru kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas. Displastiskas izmaiņas atradu 87 nierēs (38,8%; 95% TI = 35,7–49,1) ar gaišo šūnu karcinomām. Visbiežāk displastiskas izmaiņas konstatētas nieru audzēja kapsulā vai tās tuvumā – 87,0% (95% TI = 81,6–90,9) gadījumu. Pārējos 13,0% (95% TI = 9,0–18,5) gadījumos tās tika konstatētas nieres parenhīmā ārpus audzēja ar smagu mikroskopisku 3. pakāpes nefrosklerozi un makroskopiski 3., 4. un 5. pakāpes nefrosklerozi. Histoloģiski visbiežākais audzēja veids bija papillāra adenoma (attēls Nr. 3.1.1.6), nieru gaišo šūnu karcinoma (NGŠK), onkocitāra adenoma (OA) un angiomiolipoma (AML).



3.1.1.6. att. **Papillāra nieru šūnu adenoma (attēla augšpusē zaļā bultiņā), līdzās NGŠ karcinomai (attēla apakšpusē sarkanā bultiņā). H&E, 40× palielinājums**

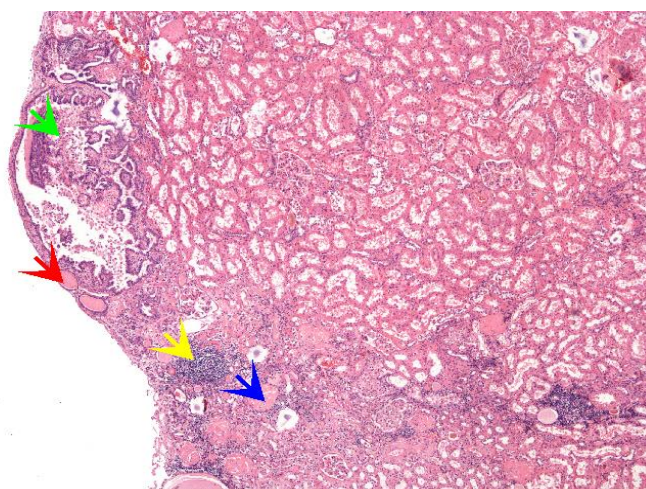
Izmeklējot NGŠK, to kapsulā un peritumorozajā nieres parenhīmā 29 gadījumos (14,1%; 95% TI = 9,9–19,5) konstatēju papillāras adenomas. Šo veidojumu diametrs bija no 0,01 līdz 3 mm (vidēji $1,3 \pm 1,2$ mm). Izvērtējot audzēja arhitektūru, visos gadījumos prevalēja papillāri–tubulārs augšanas veids. Kalcija oksalātu kristālus konstatēju 34% (95% TI = 27,9–40,6) gadījumu. Adenomas bija asi norobežotas, nereti ar biezu fibrozu kapsulu. Visos gadījumos, kad adenomas atradās audzēja kapsulā, apkārt esošās mikroskopiskās izmaiņas atbilda 3. pakāpes nefrosklerozei. Papillāro adenomu sadalījums pēc to lokalizācijas attēlots 3.1.1.3. tabulā.

Papillāro adenomu lokalizācija un to saistība ar nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpēm

NGŠK malignitātes pakāpe	Papillāru adenomu lokalizācija			
	Subkapsulāri, pie audzēja	Medullāri, pie audzēja	Subkapsulāri, ārpus audzēja	Medullāri, ārpus audzēja
G I	7	4	1	0
G II	3	2	5	2
G III	1	1	3	0
Kopā	11	7	9	2

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi.

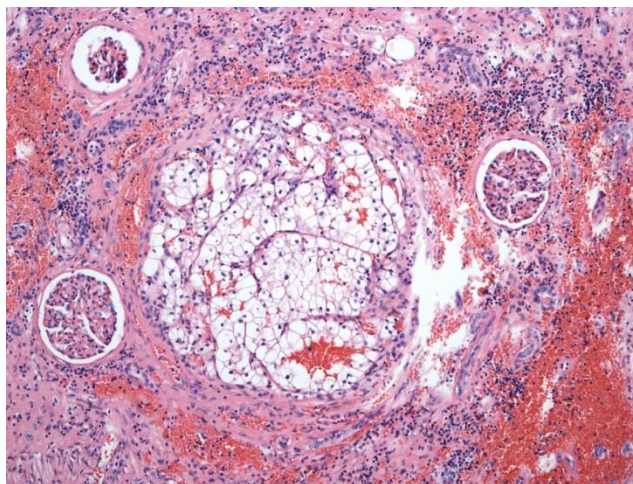
Multilokulārs augšanas raksturs tika konstatēts 12 gadījumos. 68% (95% TI = 61,0–74,0) gadījumu papillāro adenomu tiešā tuvumā tika konstatētas izlocīto kanālišu sīkcistiskas izmaiņas (attēls Nr. 3.1.1.7), kurām raksturīga kanālišu dilatācija, un tie bija izklāti ar kubisku vai noplacinātu epitēliju. Nereti tajos tika konstatēti ekscentriski lokalizēti epiteliāli proliferāti ar sākotnēju papillu veidošanos un šūnu displāziju, bez fibrovaskulāras stromas.



3.1.1.7. att. Subkapsulāras lokalizācijas papillāra adenoma (zaļa bultiņa) blakus nieru audiem ar rētinām izmaiņām un glomerulosklerozi (zila bultiņa), hronisku iekaisumu (dzeltena bultiņa), nieru kanāliņu sīkcistiskām izmaiņām (sarkana bultiņa). H&E, 40× palielinājums

Visas adenomas tika konstatētas ar otrās un trešās pakāpes intensitātes iekaisīgām izmaiņām. Visos gadījumos tika novērotas 3. pakāpes mikroskopiskās nefrosklerozes aina ar dažādas intensitātes iekaisīgu komponentu. Makroskopiski konstatēju 3. pakāpes nefrosklerozi 26 gadījumos (95% TI = 72,8–97,2), divos gadījumos 4. pakāpes (95% TI = 1,0–23,0), bet 5. pakāpi vienā gadījumā (95% TI = 0,1–18,6).

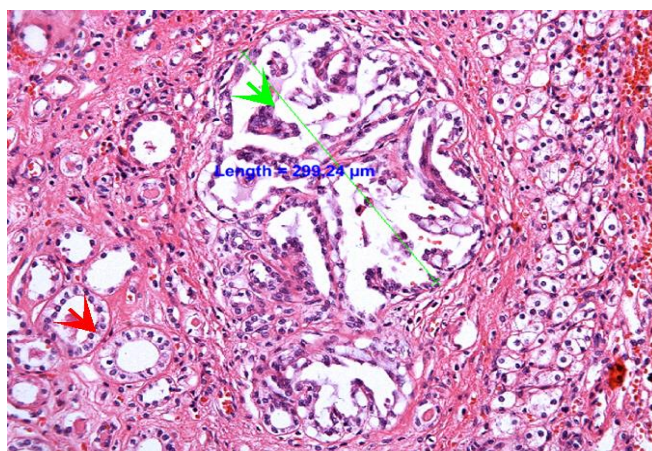
Nieru gaišo šūnu karcinomu kapsulā gaišo šūnu proliferāti tika konstatēti 26 gadījumos (12,6%, 95% TI = 8,7–17,9). Pēc malignitātes pakāpes visi šie proliferāti ir G I audzēji (attēls Nr. 3.1.1.8).



3.1.1.8. att. **Kompaktas uzbūves G I NGŠK nefrosklerozes zonā. H&E, 100× palielinājums**

Šūnas bija izkārtotas ligzdiņās, kas bija apjotas ar plānām saistaudu starpsieniņām, kurās bieži tika konstatēti sinusoīda tipa saplacināti asinsvadi. Šo proliferātu augšanas veids bija kompakts, blīvi novietots. Dažkārt tika konstatētas tubulāras struktūras. Gaišo šūnu proliferāti bija diametrā no 0,1 mm līdz 4,0 mm ar vidējo diametra aritmētisko 1,2 mm. Multilokularitāte tika konstatēta 12 (46,2%; 95% TI = 28,8–64,6) gadījumos.

Gaišo šūnu proliferātos 60% (95% TI = 42,5–77,5) gadījumos tika konstatētas blakus esošā tubulārā epitēlija displastiskas izmaiņas. Displastiskām izmaiņām bija raksturīga agrīna šūnu citoplazmas izgaismošanās (attēls Nr. 3.1.1.9).



3.1.1.9. att. **NGŠK perēklis rētas zonā (zaļā bultiņa). Saskatāmas iepriekš esošo kanāliņu struktūras ar displāziju (sarkanā bultiņa). H&E, 100× palielinājums**

Fonā esošās 2. un 3. pakāpes iekaisīgās izmaiņas bija visos gadījumos. Primārā audzēja malignitātes pakāpe un proliferātu lokalizācija attēlota 3.1.1.4. tabulā.

3.1.1.4. tabula

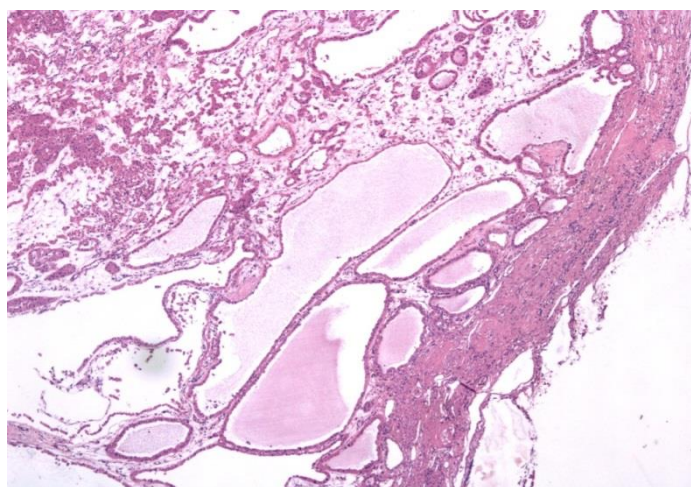
Gaišo šūnu proliferātu lokalizācija un to saistība ar nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpēm

NGŠK malignitātes pakāpe	Gaišo šūnu proliferātu lokalizācija			
	Subkapsulāri, pie audzēja	Medullāri, pie audzēja	Subkapsulāri, ārpus audzēja	Medullāri, ārpus audzēja
G I	1	3	2	2
G II	2	3	3	3
G III	1	2	3	1
Kopā	4	8	8	6

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi.

Makroskopiski tika novēroti no 0,5 līdz 3 mm lieli, pelēcīgi – dzeltenīgas krāsas veidojumi nieru garozā. Visbiežāk bija kompakti – tubulāras uzbūves audzēji. Mikroskopiski nefroskleroze atbilda 2. un 3. pakāpei. Tieši blakus šiem proliferātiem nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas tika konstatētas 3 gadījumos. Oksalātu kristālus nekonstatēju.

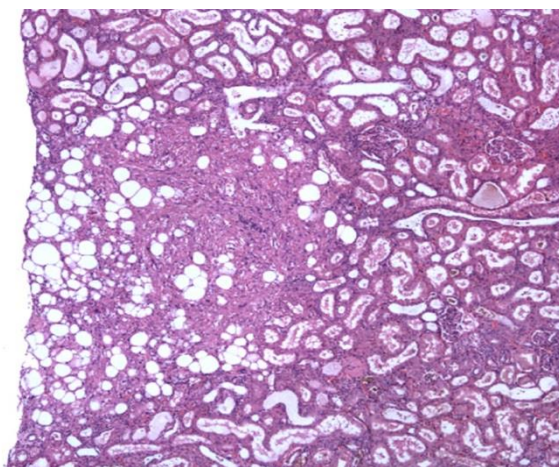
Izmeklējot izmaiņas gaišo šūnu karcinomām blakus esošos audos un citās nieru parenhīmas zonās, mikroskopiski trijos gadījumos (1,5%; 95% TI = 0,3–4,4) tika konstatētas onkocitāras adenomas. Vienā gadījumā onkocitāra adenoma bija audzēja kapsulā un pats audzējs lokalizējās nieres garozas apvidū (attēls Nr. 3.1.1.10).



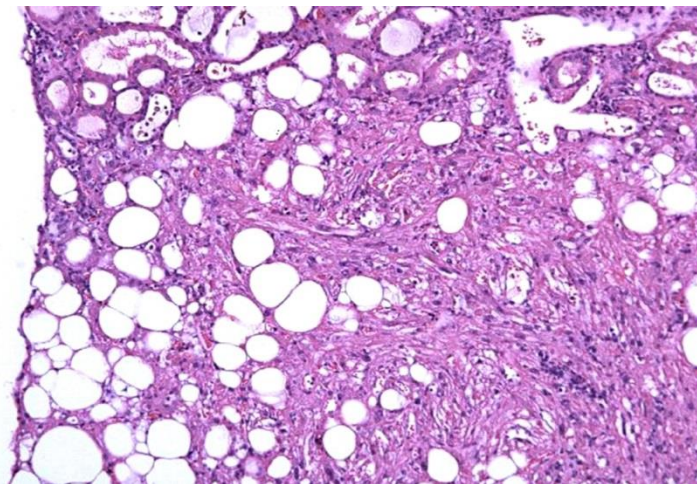
3.1.1.10. att. Onkocitāras adenomas struktūras izteiktas nefroskleroze zonā blakus NGŠK. H&E, 40× palielinājums

Pārējos gadījumos adenomas atradu attāli no audzēja, bet arī lokalizētas nierēs garozā. Makroskopiski adenomas bija bālgani mezgliņi no 0,5 līdz 1,0 mm diametrā. Onkocitārām adenomām blakus esošo kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas netika novērotas. Iekaisuma intensitāte bija vieglas pakāpes, bez aktivitātes. Makroskopiski konstatētā nefrosklerozes pakāpe visos gadījumos atbilda 2. pakāpei. Mikroskopiski audos ap adenomu nefrosklerozes pakāpe atbilda trešajai. Gaišo šūnu karcinomas malignitātes pakāpe visos gadījumos bija otrā. Audzējam blakus esošo nieru kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas netika konstatētas. Vienā onkocitāras adenomas atradnes gadījumā tika konstatēta multilokularitāte – 2 subkortikālas lokalizācijas onkocitāras adenomas.

Histoloģiski izmeklējot nieres ar gaišo šūnu karcinomām, 3 gadījumos (1,5%; 95% TI = 0,3–4,4) blakusaudos tika konstatētas AML. Makroskopiski tie bija sīki, subkapsulāri lokalizēti pelēcīgi – bālgani mezgliņi, diametrā no 0,3 līdz 0,8 cm. Visu AML lokalizācija bija subkapsulāri, atstatus no gaišo šūnu karcinomas audiem. Histoloģiski tie bija asi norobežoti no apkārtesošās nieru stromas audiem bez fibrozās kapsulas (attēls Nr. 3.1.1.11) un multiplas ar dažāda diametra muskulārā tipa artērijām, no kuru sienām bieži tika konstatētas radiāli izkārtotas perivaskulārās epiteloīdās šūnas, kuras redzamas attēlā Nr. 3.1.1.12.



3.1.1.11. att. Subkapsulārs angiomiolipomas perēklis bez kapsulas, asi norobežots. H&E, 40× palielinājums



3.1.1.12. att. Angioliipoma ar taukaudu un gludās muskulatūras struktūrām. H&E, 100× palielinājums

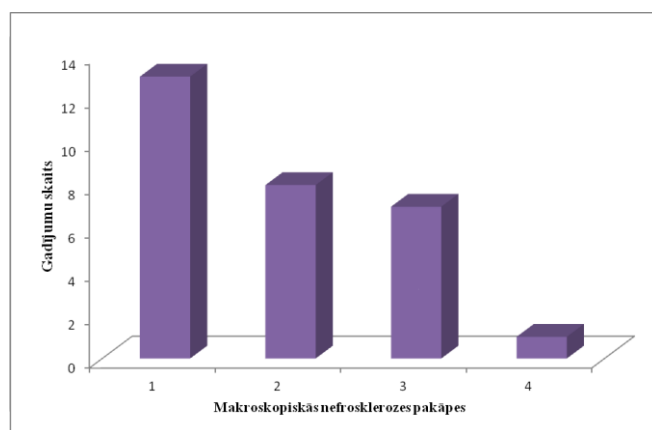
Makroskopiskā nefroskleroze visos gadījumos atbilda 3. pakāpei. Histoloģiski blakus audzējam audu skleroze atbilda 2. un 3. pakāpei. Nieru kanāliņu sīkcistiskās izmaiņas, kuras būtu tieši blakus veidojumam, nenovēroju. Iekaisums visos gadījumos bija 1. pakāpes. Nevienā gadījumā tieši blakus audzēja audiem nieru rētainas izmaiņas netika konstatētas.

3.1.2. Onkocitāras adenomas

Onkocitāras adenomas (OA) tika konstatētas 30 gadījumos no 304 visiem kopā izanalizētajiem nieru audzēju gadījumiem (9,9%). Pacientu vidējais vecums $64,6 \pm 10,1$ gadi. 11 slimnieki bija vīrieši, bet 19 sievietes.

Makroskopiski griezumā audzēji bija brūnganā vai brūngani – iedzeltenīgā krāsā. Audzēju izmēri bija robežās no 0,8 cm līdz 9,0 cm ar vidējo izmēru $3,2 \text{ cm} \pm 1,8 \text{ cm}$. Parasti audzējs bija asi norobežots no nieru parenhīmas ar plānu kapsulu, no 0,1 līdz 3,0 mm biezu. Vidējais kapsulas biezums 0,6 mm. Iekaisīgas izmaiņas bija perēklaina rakstura, vāji izteiktas. Iekaisums kapsulā bija vidēji izteikts (2. pakāpe). Audzējiem diametrā līdz no 1,0 cm līdz 2,0 cm kapsulas biezums bija no 0,1 cm līdz 0,9 mm. Mikroskopiski tā bija plāna fibrozu audu josliņa, kura norobežoja onkocitomas audus no nieru parenhīmas.

Izvērtējot nieru parenhīmas nefrosklerozi, jāatzīmē, ka makroskopiski nefrosklerozes 5. pakāpe netika konstatēta nevienā nierē ar onkocitāru adenomu. Savukārt, 4. nefrosklerozes pakāpe tika konstatēta 1 gadījumā (3,3%; 95% TI = 0–18,1) ar nieres onkocitozi. 3. nefrosklerozes pakāpe tika novērota 7 gadījumos (23,3%; 95% TI = 11,5–41,2) un 2. pakāpe tika konstatēta 9 onkocitomas gadījumos (30,0%; 95% TI = 16,5–48,0), bet 1. pakāpe – 13 (43,4%; 95% TI = 27,4–60,8) onkocitomu gadījumos (3.1.2.1. attēls).



3.1.2.1. att. Makroskopiski izvērtētās nefrosklerozes pakāpju sadalījums nierēs ar onkocitārām adenomām

Mikroskopiskas nefrosklerozes izmaiņas nierēs ar onkocitāriem audzējiem bija sekojošas: smagas (3. pakāpes) nefrosklerozē tika konstatēta 7 gadījumos (23%; 95% TI = 11,5–41,2); 2. pakāpes nefrosklerozē tika konstatēta 8 gadījumos (26,7%; 95% TI = 14,0–44,7); 1. pakāpes nefrosklerozē 8 gadījumos (26,7%; 95% TI = 14,0–44,7); 7 gadījumos (23,3%; 95% TI = 11,5–41,2) nefrosklerotiskas izmaiņas nekonstatēju.

Izmeklējot nieres ar onkocitārām adenomām, 9 gadījumos (30,0%; 95% TI = 16,5–48,0) konstatēju to kombināciju ar citiem audzējiem (hibrīdtumori, PA, NGŠK, AML). Divos gadījumos (6,7%; 95% TI = 0,8–22,4) konstatēju hibrīdtumoru – onkocitāras adenomas ar hromofobas karcinomas struktūrām. Abos gadījumos tie bija zemas malignitātes pakāpes G I (pēc Panera) audzēji. Piecos gadījumos (16,7%; 95% TI = 6,9–34,0) onkocitāras adenomas tuvumā un nierēs parenhīmā tika konstatēta papillāra adenoma. No tiem 4 perēkli tika konstatēti onkocitāras adenomas kapsulas tuvumā, un vienā gadījumā perēklis tika atrasts nierēs parenhīmā attālāk no audzēja. Visos gadījumos histoloģiski nieru audu stromā bija nefrosklerozes 3. pakāpe.

Papillāru adenomu vidējais diametrs bija 0,2 mm. Multilokulārs augšanas raksturs tika konstatēts vienā gadījumā. Visos gadījumos iekaisums bija 1. pakāpes.

Ārpus audzēja kapsulas nierēs parenhīmā papillāra adenoma tika konstatēta 1 gadījumā. Adenoma bija 0,4 mm diametrā. Konstatēju vāju iekaisumu adenomās un tai pieguļošajos audos. Fonā bija 2. pakāpes histoloģiskās nefrosklerozes izmaiņas. Blakus atzīmēju sīkcistiskas izlocīto kanāliņu izmaiņas. Oksalātu kristālus nekonstatēju.

Gaišo šūnu proliferāts bija 1 gadījumā (3,3%; 95% TI = 0–18,1) uz smagas (3.pakāpes) mikroskopiskas nefrosklerozes fona. Veidojums sastāvēja no vidēja izmēra gaišām šūnām, ar vieglu limfocitāru infiltrāciju ap to. Saistību ar kanāliņu sīkcistiskām izmaiņām vai glomerulosklerozi nenovēroju. Makroskopiski konstatēju 3. pakāpes nefrosklerozi. Oksalātu kristālus nekonstatēju.

Vienā gadījumā (3,3%; 95% TI = 0–18,1) nierē kopā ar onkocitāru adenomu tika konstatēta AML. Tā bija bālgans mezgliņš 2,0 mm diametrā. Veidojumā iekaisīgu reakciju nenovēroja. Blakus esošo nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas nekonstatēju. Makroskopiskā un histoloģiskā 2. nefrosklerozes pakāpe.

3.1.3. Papillāras nieru šūnu karcinomas

Operāciju materiālā papillāras nieru šūnu karcinomas (PNŠK) tika konstatētas 22 (7,2% 95% TI = 4,8–10,8) gadījumos. Vidējais pacientu vecums bija 63,4 gadi. Vīriešu un sieviešu attiecība bija 1 : 1. Pēc malignitātes pakāpes šīs grupas audzēju dalījums: G I – 4 gadījumi, G II – 15, G III – 3 papillāru karcinomu gadījumi. Audzējiem bija no 2 līdz 4 mm bieža kapsula.

Raksturojot iekaisumu audzējam piegulošās kapsulas zonās, iekaisīgas izmaiņas bija spēcīgāk izteiktas nekā audzēja audos. G I audzējiem iekaisums atbilda 1. pakāpei, G II un G III audzējiem iekaisīgās izmaiņas kapsulā bija 2. un 3. pakāpes.

Papillārai nieru šūnu karcinomai bija raksturīga izteikta ar audzēju saistīta kapsula. Audzējiem diametrā no 1 līdz 2 cm (n = 8) kapsulas biezums bija no 3 līdz 4 mm, audzējiem no 3 līdz 5 cm (n = 10) diametrā vidējais kapsulas biezums bija 4,5 mm. Visos gadījumos audzēja kapsulas audi pakāpeniski pārgāja 3. smaguma pakāpes nefrosklerotiski izmainītos nieru audos.

Makroskopiskā nefroskleroze netika konstatēta 4 gadījumos (18,2%; 95% TI = 6,7–39,1). 1. pakāpes nefroskleroze tika konstatēta 7 gadījumos (31,8%; 95% TI = 16,2–52,9) gadījumu, 2. pakāpes nefroskleroze 7 gadījumos (31,8%; 95% TI = 16,2–52,9) gadījumu, 3. pakāpes nefroskleroze 4 gadījumos (18,2%; 95% TI = 6,7–39,1), bet 4. un 5. pakāpes nefrosklerotiskas izmaiņas nekonstatēju. Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpju un malignitātes pakāpju sadalījums attēlots 3.1.3.1. tabulā.

Makroskopiski konstatēto nefrosklerožu pakāpju un papillāru karcinomu malignitātes pakāpju sadalījums

Nefrosklerozes pakāpe	PNŠK malignitātes pakāpes (pēc Tones)			Kopā
	G I	G II	G III	
0	0	3	1	4
1	1	6	0	7
2	2	4	1	7
3	1	2	1	4
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
Kopā	4	15	3	22

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma. G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi.

Mikroskopiskās nefrosklerozes izmaiņas ārpus audzēja konstatēju 19 gadījumos (86,4%; 95% TI = 65,8–96,1) gadījumu, no tiem izteiktu (3. pakāpes) nefrosklerozi konstatēju 13 gadījumos (68,4%; 95% TI = 45,8–84,8). Iekaisuma infiltrācija audos blakus audos tika konstatēta visos gadījumos. 40,9% (95% TI = 23,2–61,3) tas bija 1. pakāpes, 40,9% (95% TI = 23,2–61,3) gadījumu 2. intensitātes pakāpes, bet izteikts iekaisums tika konstatēts 18,2% (95% TI = 6,7–39,1) gadījumu.

Līdzīgi kā gaišo šūnu karcinomām, arī papillāru nieru karcinomu gadījumos tika atrastas 10 PA nieres kapsulā, kā arī nieres parenhīmā. Sīkcistiskas izlocīto kanāliņu struktūras konstatētas 9 gadījumos (41,0%; 95% TI = 23,0–61,4) un 2 gadījumos bija oksalātu kristālu depoziiti. Divos gadījumos papillārām adenomām bija multilokulārs augšanas veids.

3.1.4. Hromofobas nieru šūnu karcinomas

No 304 izmeklētajiem nieru audzēju gadījumiem hromofobas karcinomas tika konstatētas 23 gadījumos (7,5%; 95% TI = 5,1–11,1). Vidējais pacientu vecums bija $57,5 \pm 13,1$ gadi. Vīriešu un sieviešu attiecība 1 : 1,1.

Hromofobas karcinomas pēc to malignitātes pakāpes (pēc Panera) sadalīju šādi – ar malignitātes pakāpi G I tika konstatēti 6 audzēji (26,1%; 95% TI = 12,3–46,8), ar G II – 15 audzēji (65,2%; 95% TI = 44,8–81,3), bet ar G III – 2 audzēji (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0). Jāatzīmē, ka netika novērotas izteiktas malignitātes pakāpju variācijas viena audzēja audos, kā

tas tika konstatēts nieru gaišo šūnu karcinomās. Makroskopiskās nefroskleroze pakāpju un malignitātes pakāpju sadalījums attēlots 3.1.4.1. tabulā.

3.1.4.1. tabula

Makroskopiski konstatēto nefrosklerožu pakāpju un hromofobo šūnu karcinomu malignitātes pakāpju sadalījums

Nefroskleroze pakāpe	Hromofobo nieru šūnu karcinomu malignitātes pakāpes (pēc Panera)			Kopā
	G I	G II	G III	
0	0	0	0	1
1	3	7	1	11
2	2	8	1	11
3	1	0	0	1
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
Kopā	6	15	2	23

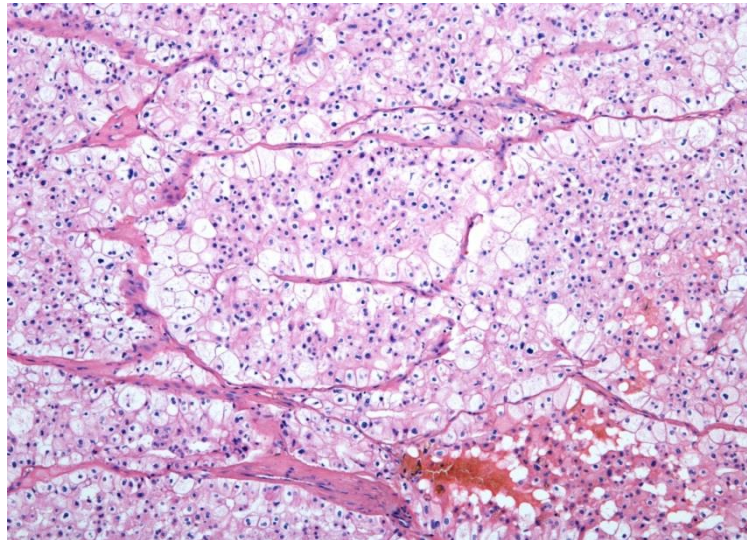
Tabulā lietotie saīsinājumi: G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi.

Makroskopiski nieru hromofobas karcinomas bija pelēcīgi bālgani mīksts konsistences nieru audzēji, apaļas formas, retāk lobulāras uzbūves. Griezumā tie bija homogēnas struktūras (attēls Nr. 3.1.4.1).



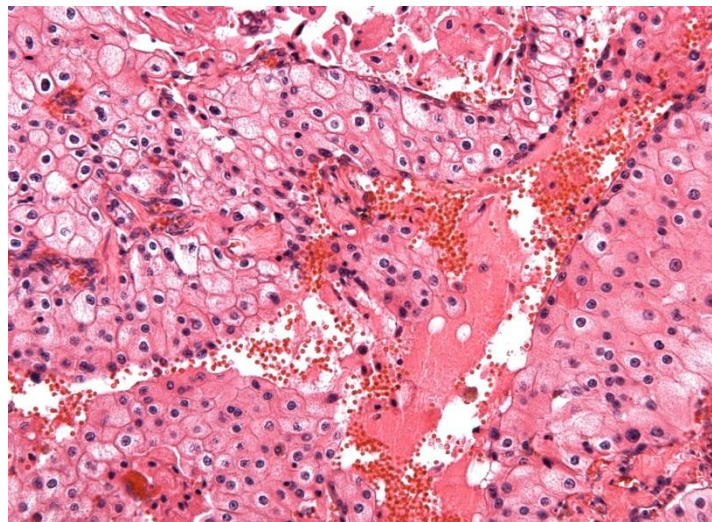
3.1.4.1. att. Hromofoba nieru šūnu karcinoma

Pēc citoloģiskām pazīmēm varēja izdalīt divus hromofobas karcinomas veidus – *gaišo šūnu*, kurai raksturīgas gaišas šūnas (attēls Nr. 3.1.4.2);



3.1.4.2. att. **Hromofoba nieru šūnu karcinoma ar lielām, gaišām šūnām ar izteiktu membrānu. H&E, 100× palielinājums**

eozinofīlais variants – ar intensīvu citoplazmas eozinofiliju, sīkgraudainību, perinukleāri citoplazma nereti bija ar izgaismošanās gredzeniem (attēls Nr. 3.1.4.3).



3.1.4.3. att. **Hromofoba nieru šūnu karcinoma (eozinofilo šūnu variants). H&E, 200× palielinājums**

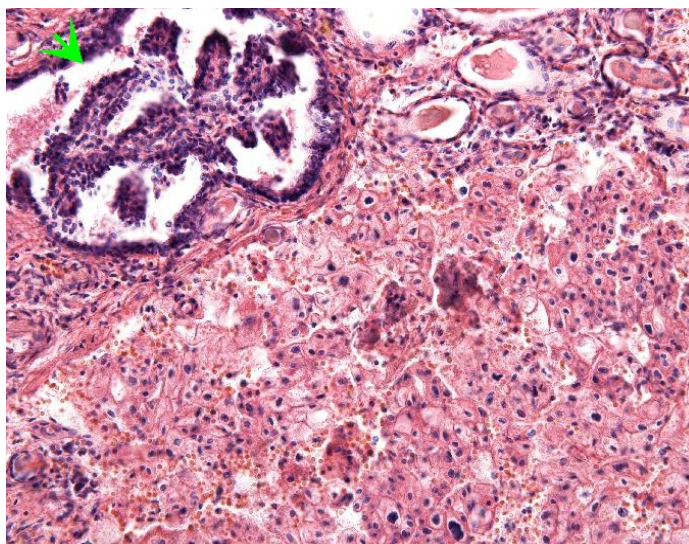
Kapsulas biezums ap audzējiem bija no 0,2 līdz 1,6 mm ar 2. pakāpes iekaisuma infiltrāciju.

Izvērtējot nieru parenhīmas nefrosklerozi makroskopiski, nevienā hromofobas karcinomas gadījumā netika konstatēta 5. vai 4. pakāpe. 3. pakāpes nefroskleroze tika konstatēta 1 gadījumā (4,4%; 95% TI = 0–22,7); 2. pakāpes nefroskleroze 11 karcinomas

gadījumos (47,8%; 95% TI = 29,2–67,0); 1. pakāpes nefroskleroze arī 11 gadījumos (47,8%; 95% TI = 29,2–67,0).

Savukārt izvērtējot mikroskopisko nefrosklerozes pakāpi, 3. pakāpi konstatēju 10 gadījumos (43,6%; 95% TI = 25,6–63,2), 2. pakāpi 7 gadījumos (30,4%; 95% TI = 15,4–51,1) un 1. pakāpes nefrosklerozi 3 gadījumos (13,0%; 95% TI = 3,7–33,0). Bez mikroskopiskās nefrosklerozes izmaiņām bija 3 (13,0%; 95% TI = 3,7–33,0) hromofobās karcinomas.

Izmeklējot nieres ar hromofobām karcinomām, blakus audos papillāras adenomas tika konstatētas 3. gadījumos (13,0%; 95% TI = 3,7–33,0). Histoloģiski tās bija papillāri proliferāti ar fibrozu stromu. 2. gadījumos (8,6%; 95% TI = 1,3–28,0) tās bija subkapsulāri tiešā audzēja tuvumā (attēls Nr. 3.1.4.4);



3.1.4.4. att. **Hromofoba nieru šūnu karcinoma ar papillāras adenomas perēkli audzēja kapsulā. H&E, 200× palielinājums**

1 gadījumā (4,4%; 95% TI = 0–22,7) tā tika diagnosticēta subkapsulāri, ārpus audzēja. 2. gadījumos (8,6%; 95% TI = 1,3–28,0) tās atradās sklerotiski izmainītajā stromā. Vidējais jaunveidojumu diametrs – 3,4 mm. Analizējot tieši blakus adenomām esošās stromas izmaiņas, 2 gadījumos bija sīkcistiskas izlocīto kanāliņu izmaiņas. Iekaisīgās izmaiņas pirmās intensitātes pakāpes bija 1 gadījumā un 2 – 2. intensitātes pakāpes.

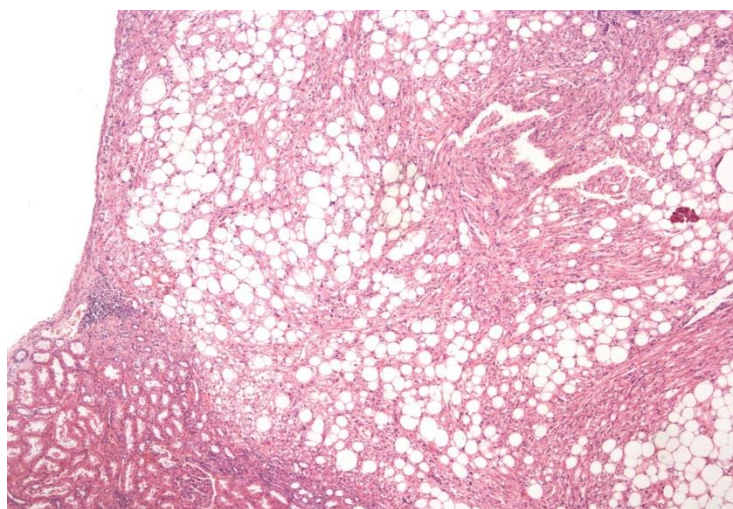
Onkocitāras adenomas tika diagnosticētas 5 gadījumos (21,7%; 95% TI = 9,2–42,3). Vidējais to izmērs – 3,5 mm. Visos gadījumos to lokalizācija bija subkapsulāros apvidos. Iekaisīgās izmaiņas visos gadījumos atbilda 1. pakāpei. Nieru kanāliņu epitēlija sīkcistiskas izmaiņas tika novērotas 2 gadījumos. Oksalātu kristālus nekonstatēju. Makroskopiskā nefroskleroze bija 2. pakāpes. Mikroskopiskā nefroskleroze – 2. pakāpes.

3.1.5. Angiomiolipomas

No analizētajiem 304 nieru audzējiem, 6 nieru audzēji tika klasificēti kā AML. Tās bija 2,0% (95% TI = 0,8–4,3) no visiem izmeklētajiem nieru audzējiem.

Apkopojot datus par pacientu vecumu un dzimumu, AML konstatēju pacientiem ar vidējo vecumu $37,5 \pm 7,5$ gadi. Jaunākajam pacientam bija 23 gadi, vecākajam 65 gadi. Vīriešu un sieviešu attiecība bija 1 : 5. Makroskopiski audzēji bija asi norobežoti no nieru parenhīmas. Audzēja diametrs variēja no 2 cm līdz 7 cm. Makroskopiski audzēja krāsa griezumā bija no dzeltenīgas līdz pelēcīgai.

Morfoloģiski audzējam bija trīs dažādu mezenhimālas izcelsmes audu struktūras: taukaidu, asinsvadu un gludās muskulatūras (attēls Nr. 3.1.5.1).



3.1.5.1. att. Angiomiolipoma ar trim komponentiem. H&E, 40× palielinājums

Iekaisīgas izmaiņas angiomiolipomās visos gadījumos bija 1. pakāpes un biežāk saasiņojumu tuvumā. Audzēju kapsula histoloģiski bija vāji izteikta. 2 AML diametrā 6 un 7 cm tika konstatēta fibroza pseidokapsula 0,3 mm bieza. Makroskopiski izmeklējot nieri, 1. nefrosklerozes pakāpe bija 4 gadījumos un 2. pakāpes nefroskleroze 2 gadījumos. Mikroskopiski izmeklējot nieru audus ārpus audzēja un tā kapsulas, 1. pakāpes nefroskleroze bija 3 gadījumos, 2. pakāpes 2 gadījumos. 1 gadījumā AML bija multilokulāra augšanas rakstura.

Rezultātu apkopojums par konstatēto audzēju analizētajiem parametriem attēlots 3.1.5.1. tabulā.

Konstatēto nieru audzēju apskatīto parametru kopsavilkums

Audzēja histolog- ģiskais veids	Skaitis un relatī- vais biežums (%)	Audzēju skaita sadalījums pa malignitātes pakāpēm biežums (%); (95% TI)	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (skaits) biežums (%); (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (skaits) biežums (%); (95% TI)	Blakus audos konstatētie sīkie audzēji (skaits) biežums (%); (95% TI)
Nieru gaišo šūnu karcinoma	206 (67,8%)	G I–71 34,5%; (28,3–41,2) G II–89 43,2%; (36,6–50,0) G III–46 22,3%; (17,2–28,5)	1.pakāpe–107 51,9%; (45,2–58,7) 2.pakāpe–60 29%; (23,3–35,7) 3.pakāpe–32 15,5%; (11,2–21,2) 4.pakāpe–5 2,5%; (0,9–5,7) 5.pakāpe–1 2,1%; (0–3,0)	1.pakāpe–73 35,5%; (29,2–42,2) 2.pakāpe–53 25,7%; (20,2–32,1) 3.pakāpe–80 38,8%; (32,4–45,6)	PA–29 14,1%; (9,9–19,5) NGŠK–26 12,6%; (8,7–17,9) AML–3 1,5%; (0,3–4,4) OA–3 1,5%; (0,3–4,4)
Onkocitāras adenomas	30 (9,9%)	nekonstatē	1.pakāpe–13 43,4%; (27,4–60,8) 2.pakāpe–9 30,0%; (16,5–48,0) 3.pakāpe–7 23,3%; (11,5–41,2) 4.pakāpe–1 3,3%; (0–18,1)	0.pakāpe–7 23,8%; (11,5–41,2) 1.pakāpe–8 26,7%; (14,0–44,7) 2.pakāpe–8 26,7%; (14,0–44,7) 3.pakāpe–7 23,8%; (11,5–41,2)	Hibrīdtumori–2 6,7%; (0,8–22,4) PA–5 16,7%; (6,9–34,0) NGŠK–1 3,3%; (0–18,1) AML–1 3,3%; (0–18,1)
Papillāra nieru šūnu karcinoma	22 (7,2%)	G I–4 18,2%; (6,7–39,1) G II–15 68,2%; (47,2–83,8) G III–3 13,6%; (3,9–34,2)	0.pakāpe–4 18,2%; (6,7–39,1) 1.pakāpe–7 31,8%; (16,2–52,9) 2.pakāpe–11 50,0%; (30,7–69,3) 3.pakāpe–4 18,2%; (6,7–39,1)	1.pakāpe–8 36,4%; (19,6–57,1) 2.pakāpe–3 13,6%; (3,9–34,2) 3.pakāpe–11 50,0%; (30,7–69,3)	PA–10 45,5%; (26,9–65,4) NGŠK–1 4,6%; (0–23,5)
Hromofoba nieru šūnu karcinoma	23 (7,6%)	G I–6 26,1%; (12,3–46,8) G II–15 65,2%; (44,8–81,3) G III–2 8,7%; (1,3–28,0)	1.pakāpe–11 47,8%; (29,2–67,0) 2.pakāpe–11 47,8%; (29,2–67,0) 3.pakāpe–1 4,4%; (0–22,7)	0.pakāpe–3 13,1%; (3,7–33,0) 1.pakāpe–3 13,1%; (3,7–33,0) 2.pakāpe–7 30,3%; (15,0–51,1) 3.pakāpe–10 43,5%; (26,0–63,0)	PA–3 13,1%; (3,7–33,0) OA–5 21,6%; (9,2–42,3)

3.1.5.1. tabulas turpinājums

Audzēja histoloģiskais veids	Skaitis un relatīvais biežums (%)	Audzēju skaita sadalījums pa malignitātes pakāpēm biežums (%); (95% TI)	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (skaits) biežums (%); (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (skaits) biežums (%); (95% TI)	Blakus audos konstatētie sīkie audzēji (skaits) biežums (%); (95% TI)
Angiomio-lipoma	6 (2,0%)	nekonstatē	1.pakāpe–4 66,7%; (25,6–90,8) 2.pakāpe–2 33,3%; (9,3–70,4)	1.pakāpe–3 50,0%; (18,8–81,2) 2.pakāpe–2 33,3%; (9,3–70,4) 3.pakāpe–1 16,7%; (1,1–58,2)	nekonstatē

Tabulā lietotie saīsinājumi: G I – mazi, viendabīgi kodoli bez kodoliņiem, ap 10 mkm lieli; G II – kodoli ar nelielu polimorfismu, ap 15 mkm lieli, lielajā palielinājumā (400×) ir saskatāmi kodoliņi; G III – kodolu polimorfisms ir izteikts; to izmēri ir ap 20 mkm; 100× lielā palielinājumā saskatāmi kodoliņi; PA – paillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; OA – onkocitāra adenoma; AML – angiomio-lipoma.

Apkopojot nieru operāciju materiālu, 29,0% gadījumu tika konstatēti arī citi nieru jaunveidojumi. Nepastāv matemātiska korelācija starp jaunveidojumu atradnes biežumu un nieru vēža histoloģisko veidu ($p > 0,05$), kā arī nepastāv korelācija starp audzēja ļaundabīguma pakāpi un jaunveidojumu atrades biežumu ($p > 0,05$). Pastāv vidēji cieša korelācija starp papillāru adenomu atradni un kanāliņu sīkcistiskām izmaiņām.

Salīdzinot ar kontroles grupu, kuru veidoja 269 sekciju gadījumi bez nefrosklerozes, kuros konstatēju 4 nieru jaunveidojumus (3 gadījumos histoloģiski tie bija metastātiskas izcelsmes un 1 gadījumā jaunveidojums bija nieru gaišo šūnu karcinoma), jāsecina, ka jaunveidojumi nierēs ar jau esošiem audzējiem bija 88 reizes biežāk nekā kontroles grupā. Nieru gaišo šūnu karcinoma tika konstatēta 26 reizes biežāk, salīdzinot ar kontroles grupu.

3.2. Dažādas ģenēzes nefrosklerozes saistība ar nieru audzējiem

Izanalizēju 107 sekciju un operāciju gadījumus ar 2., 3., 4. un 5. makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpēm. Vīriešu un sieviešu skaits, attiecīgi bija 51 (47,7%; 95% TI = 38,5–57,0) un 56 (52,3%; 95% TI = 43,0–61,6) (3.2.1. tabula). Vidējais vecums $64,5 \pm 1,0$ gadi. Sieviešu vidējais vecums $63,4 \pm 1,3$ gadi un vīriešu vidējais vecums $64,9 \pm 1,5$ gadi. Veicot savstarpēji neatkarīgo izlašu vidējo vecuma rādītāju T-testa salīdzināšanu vīriešiem un sievietēm, ieguvu, ka sieviešu un vīriešu vidējo vecuma rādītāji būtiski neatšķīrās 95% ticamības intervālā ar faktisko p – vērtību 0,670. Abu izlašu izkliede

arī būtiski neatšķirās 95% ticamības intervālā ar faktisko Fišera vērtību 1,686 un tam atbilstošo p vērtību 0,197. Makroskopisko nefrosklerožu smaguma pakāpju sadalījums starp sievietēm un vīriešiem ir attēlots 3.2.1. tabulā.

3.2.1. tabula

Makroskopisko nefrosklerožu smaguma pakāpes un to sadalījums starp vīriešiem un sievietēm

Dzimums	Nefrosklerozes pakāpe				Kopā
	2.	3.	4.	5.	
Vīrieši	11	21	14	5	51
Sievietes	8	29	14	5	56
Kopā	19	50	28	10	107

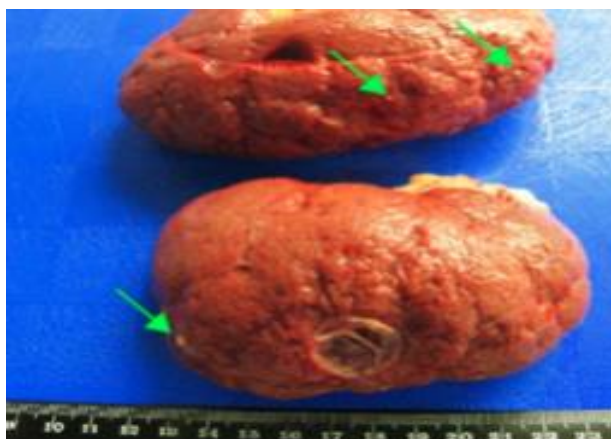
Izmantojot dispersiju analīzes jeb ANOVA metodi, konstatēju, ka nepastāv vecumu atšķirības starp makroskopiskām nefrosklerožu smaguma pakāpēm un nav būtiskas varbūtības 95% līmenī ar testa p vērtību 0,433 un faktisko Fišera vērtību $F = 0,619$ un faktora gradācijas klases homogenitātes p vērtību 0,083. Nepastāvēja korelācija starp vecuma rādītājiem, dzimumu un nefrosklerozes smaguma pakāpēm.

Nieres masas rādītāji bija šādi: vidējā nieres masa bija $137 \pm 14,5$ gramī, ar mazāko masu 50 gramī un vislielāko 950 gramī.

Visbiežāk konstatētais nefrosklerozes veids bija vaskulāras izcelsmes.

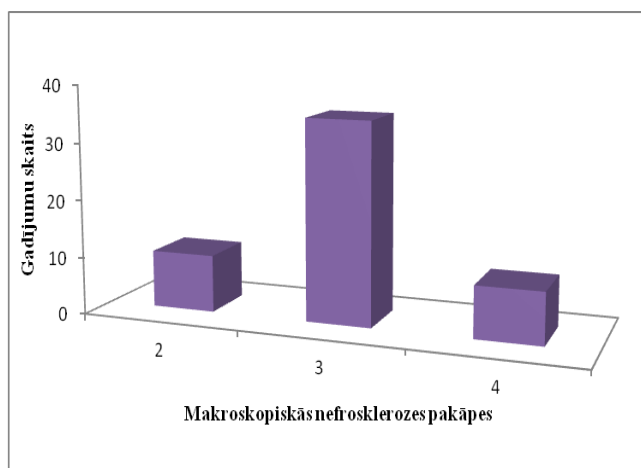
3.2.1. Vaskulāras ģenēzes nefroskleroze

Vaskulāras ģenēzes rētainas izmaiņas nierēs konstatēju 54 gadījumos, kas veido 50,5% (95% TI = 41,1–59,8) no izmeklējamā materiāla. Vaskulāru dažādas pakāpes nefrosklerozi konstatēju 28 (51,8%; 95% TI = 38,9–64,6) vīriešiem un 26 (48,2%; 95% TI = 35,4–61,2) sievietēm. Vidējais vecums bija $66,12 \pm 1,2$ gadi. Jaunākajam pacientam bija 49 gadi un vecākajam 81 gads. Dispersiju analīze (ANOVA) parādīja, ka nepastāv būtiskas vecuma atšķirības starp vaskulāras nefrosklerozes smaguma pakāpēm 95% varbūtības līmenī ar p vērtību 0,764 un Fišera faktisko vērtību $F = 0,271$ ar faktora grupu homogenitātes p vērtību 0,446. Makroskopiski vaskulāras ģenēzes nefrosklerozei bija raksturīgas divu veidu izmaiņas: perēkļveida rētainas izmaiņas, kuras izskatījās kā ievilkti rētaini apvidi nieres virsmā, kā arī difūza nieres garozas virsmas graudainība (attēls Nr. 3.2.1.1) zilganīgi sārtā krāsā (“sarkanā granulācija”).



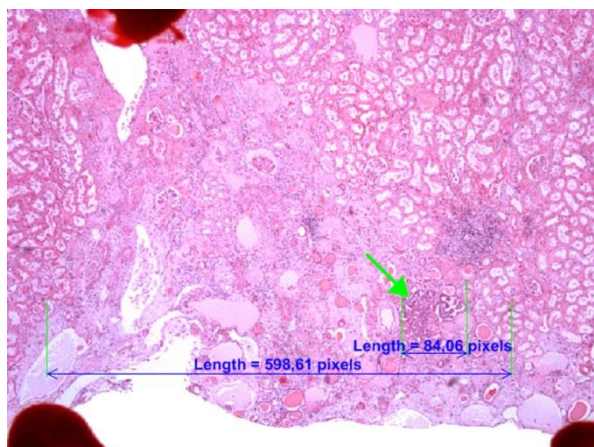
3.2.1.1. att. **Vaskulāras ģenēzes 3. makroskopiskās smaguma pakāpes nefroskleroze ar solitāru cistu.**
Nieres virsma graudaina ar sīkiem audzēju perēkļiem (bultiņas)

Nieres masa un izmēri visbiežāk bija neizmainīti. Vidējā nieres masa $115 \pm 2,44$ grami. Vismazākā nieres masa 80 grami. Makroskopiskas vaskulāras ģenēzes nefrosklerozes smaguma pakāpju sadalījums bija šāds: 2. pakāpe bija 10 gadījumos (18,5%; 95% TI = 10,2–31,0), 3. pakāpe attiecīgi 35 gadījumos (64,8%; 95% TI = 51,5–76,2) un ceturtā pakāpe 9 (16,7%; 95% TI = 8,8–29,0) gadījumos (3.2.1.2. attēls).



3.2.1.2. att. **Makroskopiski konstatēto nefrosklerožu pakāpju sadalījums nierēs ar vaskulāras ģenēzes nefrosklerozi**

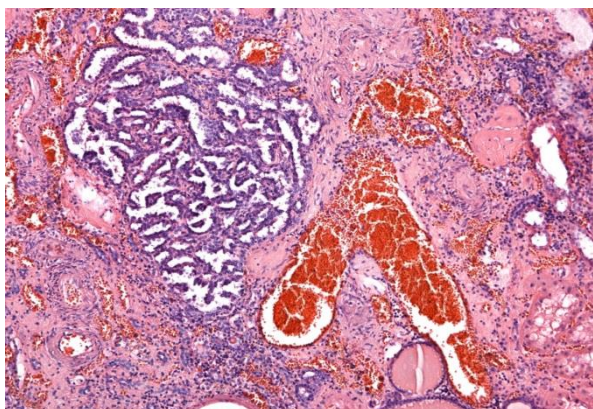
Histoloģiski visos gadījumos konstatēju smagas izmaiņas sīka kalibra arteriolās un artērijās. Tām bija raksturīgs sienu sabiezējums, vietām ar būtisku to lūmena sašaurināšanos un pat obliterāciju. Rētainu izmaiņu gadījumos mikroskopiski novēroju ķīļveidīgas rētas nierēs garozā, ar rētaudu lauka “piramīdas” bāzes lokalizāciju pret nieres subkapsulāro zonu (attēls Nr. 3.2.1.3).



3.2.1.3. att. Ķīļveidīga rēta nierēs kortikālajā zonā ar papillāru adenomu tās malā (zaļā bultā). H&E, 40× palielinājums

Difūzās “sarkanās granulācijas” gadījumā histoloģiski novēroju perēkļainas, perēkļainas rētainas izmaiņas. Tās bija zonāla rakstura un mijās ar normāli apasiņotiem nierēs kortikālās zonas apvidiem. Kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas tika konstatētas 45,3% gadījumu. 9 gadījumos konstatēju oksalātu kristālu depozītu izgulsnēšanos nieru audos ar 4. pakāpes makroskopisko nefrosklerozi.

Jaunveidojumus konstatēju 34 (63,0%; 95% TI = 49,6–74,6) vaskulāras izcelsmes nefroskleroze gadījumos. PA (attēls Nr. 3.2.1.4) diagnosticēju 23 (42,6%; 95% TI = 30,3–55,9) vaskulāras nefroskleroze gadījumos.



3.2.1.4. att. Papillāra adenoma, blakus 3. smaguma pakāpes nefroskleroze izmainīti audi. H&E, 100× palielinājums

Vidējais pacientu vecums $67,3 \pm 2,2$ gadi. Veicot savstarpēji atkarīgo izlašu vidējo vecuma rādītāju salīdzināšanu, jāsecina, ka vaskulāras nefroskleroze ar papillārām adenomām vidējie vecuma rādītāji ar 95% varbūtību neatšķīrās no pārējās izlases rādītājiem,

ar faktisko p vērtību 0,233 un t vērtību 1,231. Vīriešu un sieviešu procentuālais sadalījums bija attiecīgi 51,9% un 48,1%. Salīdzinot abu šo izlašu vidējos vecumu rādītājus, konstatēju, ka vecumu rādītāji būtiski neatšķiras varbūtības 95% intervālā ar faktisko p vērtību 0,765. Abu šo izlašu dispersija arī būtiski neatšķīrās ar faktisko F vērtību 0,939.

Nierēs ar papillārām adenomām makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpes bija sekojošas: 3. pakāpe tika konstatēta 18 gadījumos (78,3%; 95% TI = 57,7–90,8) un 4. smaguma pakāpe 5 gadījumos (21,7%; 95% TI = 9,0–42,0). Nieru vidējā masa $111,6 \pm 4,7$ gramī. Papillāras adenomas atradās nierēs garozā, lielākā daļa no tām nieru garozas subkapsulārā zonā.

Mikroskopiskās izmaiņas, kuras konstatētas audos tieši blakus papillārām adenomām, apkopotas 3.2.1.1. tabulā.

3.2.1.1. tabula

Blakus papillārām adenomām esošo nieru audu raksturojums pacientiem ar vaskulāru nefrosklerozi

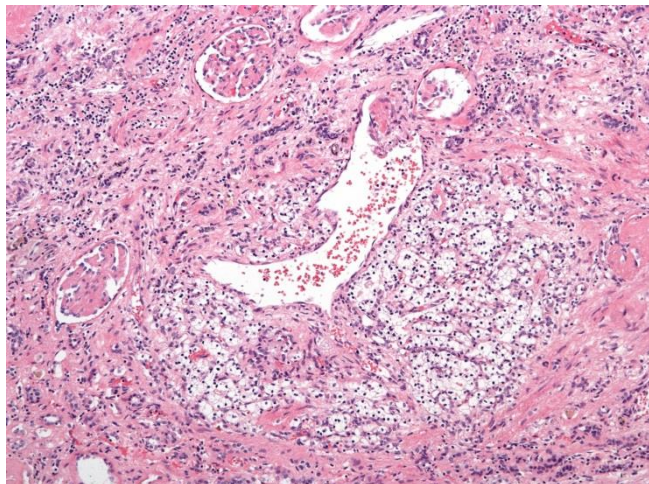
Jaunveidojums	Izmaiņas nierēs parenhīmā blakus audzējam			
	Iekaisuma intensitātes pakāpes (95% TI)	Mikroskopiskā nefroskleroze (95% TI)	Cistiskas izmaiņas kanāliņos (95% TI)	Multilokulārs augšanas raksturs (95% TI)
Papillāra adenoma	1. pakāpe–30,4% (15,3–51,1) 2. pakāpe–40,9% (25,5–63,1) 3. pakāpe–27,3% (12,3–46,8)	3. pakāpe–100,0% (83,1–100)	ir – 26,1% (12,3–46,7) nav – 73,9% (53,1–87,6)	ir – 21,6% (9,1–42,2) nav – 77,3% (57,7–90,8)

Tabulā lietotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Iekaisums, kuru konstatēju saistībā ar papillārām adenomām, bija hronisks. Bieža atradne pie papillārām adenomām bija izlocīto kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Izlocīto kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas blakus papillārām adenomām bija sīkperēkļainas. Oksalātu kristālus konstatēju 4 gadījumos (17,4%; 95% TI = 67,0–95,0).

Gadījumos, kad konstatēju multilokulāru adenomu augšanas raksturu, makroskopiskā nefrosklerozes pakāpe 5 gadījumos bija 4. un 4 gadījumos 3. pakāpe. Jāatzīmē, ka pastāvēja tieša korelācija starp makroskopiskām nefrosklerozes pakāpēm un papillāras adenomas multilokularitāti $r = 0,458$, 95% varbūtības līmenī. 7 gadījumos audos blakus adenomām bija mikroskopiski 3. pakāpes nefroskleroze.

Nieru gaišo šūnu karcinomas konstatēju 5 gadījumos (attēls Nr. 3.2.1.5) – 9,3% (95% TI = 3,6–20,3) no visa izmeklētā materiāla ar vaskulārās nefrosklerozes izmaiņām.



3.2.1.5. att. Gaišo šūnu karcinomas perēklis ar glomerulu sklerozi blakus audos. H&E, 100× palielinājums

Šajos gadījumos vidējais pacientu vecums bija 62 ± 5 gadi. Visos piecos gadījumos nieru gaišo šūnu audzējus konstatēju vīriešiem. Makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpes bija šādas – četros gadījumos tā bija 4. pakāpes un vienā gadījumā 3. pakāpes makroskopiskā nefroskleroze. Nieru vidējā masa $95,0 \pm 7,58$ gramī. Pēc lokalizācijas – gaišo šūnu karcinomu proliferāti atradās nieru garozā. Izmaiņas nierēs parenhīmā blakus gaišo šūnu karcinomām ir apkopotas 3.2.1.2. tabulā.

3.2.1.2. tabula

Konstatētās izmaiņas nieru audos ap gaišo šūnu karcinomām pacientiem ar vaskulāru nefrosklerozī

Jaunveidojums	Izmaiņas nierēs parenhīmā (blakus audzējiem)			
	Iekaisuma intensitātes pakāpes (95% TI)	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Cistiskas izmaiņas kanāliņos (95% TI)
Gaišo šūnu karcinoma	1.pakāpe – 20,0% (2,0–64,0) 2.pakāpe – 0 3.pakāpe – 80,0% (36,0–98,0)	3.pakāpe – 20,0% (2,0–64,0) 4.pakāpe – 80,0% (36,0–98,0)	3. pakāpe – 100,0% (51,1–100,0)	nav – 80,0% (36,0–98,0) ir – 20,0% (2,0–64,0)

Tabulā lietotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Izvērtējot izmaiņas blakus audos pie gaišo šūnu karcinomām, trijos gadījumos atzīmēju 3. pakāpes hronisku iekaisumu. Visos piecos gadījumos blakus audos tika atrastas 3. pakāpes mikroskopiskās nefrosklerozes izmaiņas. Nieru kanāliņu cistiskas izmaiņas novēroju vienā gadījumā. Oksalātu kristālus nekonstatēju. Displastiskas izmaiņas blakus jaunveidojumiem nekonstatēju. Jaunveidojumu multilokularitāte netika novērota.

Solitāru nieru fibrozu tumoru (SFT) konstatēju 4 gadījumos – 7,4% (95% TI = 2,4–18,1). Pacientu vidējie vecuma rādītāji bija $72,0 \pm 5,49$ gadi. Vīriešu un sieviešu attiecība bija 3 : 1. Vidējā nieru masa $121 \pm 7,46$ gramī. Makroskopiski nefrosklerozes pakāpes bija šādas: 2. pakāpe bija 25,0% (n = 1) un 3. pakāpe 75,0% (n = 3) vaskulāras nefrosklerozes gadījumos. Iekaisuma, makroskopiskās nefrosklerozes, histoloģiskās nefrosklerozes un nieru kanāliņu cistisku izmaiņu raksturojums apkopots 3.2.1.3. tabulā.

3.2.1.3. tabula

Blakus solitāriem fibroziem tumoriem esošo nieru audu raksturojums pacientiem ar vaskulāru nefrosklerozi

Jaunveidojums	Izmaiņas nierēs parenhīmā (blakus audzējam)			
	Iekaisuma intensitātes pakāpes (95% TI)	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Cistiskas izmaiņas kanāliņos (95% TI)
Nieres solitārs fibrozs tumors	1.pakāpe – 75,0% (28,8–96,6) 2.pakāpe – 25,0% (3,3–71,1)	2.pakāpe – 25,0% (3,3–71,1) 3. pakāpe – 75,0% (28,8–96,6)	1.pakāpe – 75,0% (28,8–96,6) 2.pakāpe – 25,0% (3,3–71,1)	nav – 50,0% (15,0–85,0) ir – 50,0% (15,0–85,0)

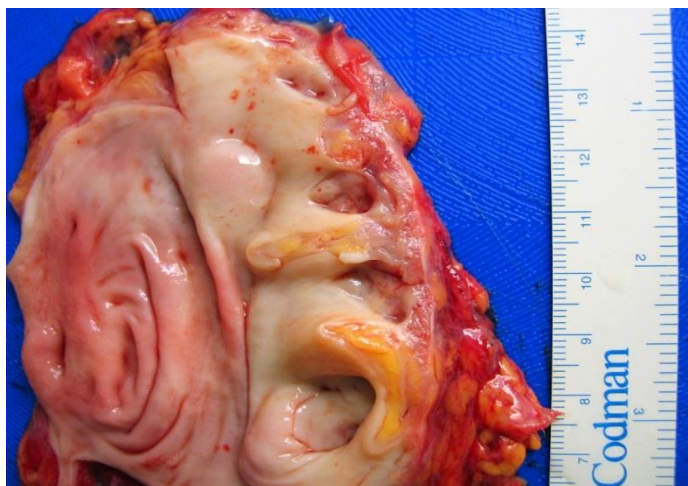
Tabulā lietotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Blakus nieru solitāram fibrozam tumoram nefrosklerotiskas izmaiņas nebija spilgti izteiktas. Materiālā prevalēja 1. pakāpes mikroskopiskā nefroskleroze 75,0% un 2. pakāpes nefroskleroze – 25,0% gadījumos. Audzēji 75,0% gadījumu bija lokalizēti subkapsulāri nierēs kortikālā slānī. Makroskopiski tie bija bālgani mezgliņi no 1 līdz 2 mm diametrā. Hroniska iekaisīga infiltrācija blakus jaunveidojumiem visos gadījumos bija 1. pakāpes.

Nevienā gadījumā netika konstatētas nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas, kā arī to epitēlija displastiskas izmaiņas. Vienā gadījumā audzējiem bija multilokulārs augšanas raksturs. Histoloģiski jaunveidojumos konstatēja vārpstveidīgus, savstarpēji savītus, vietām viļņveidīgus fibroblastus.

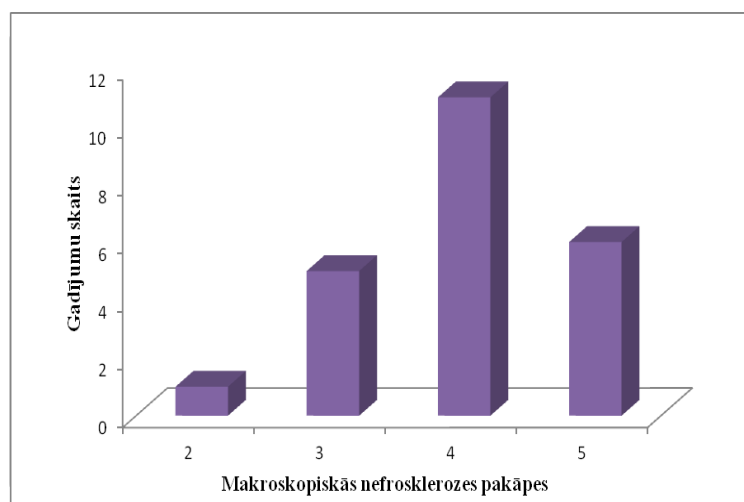
3.2.2. Hidronefroze

Hidronefrozes izmaiņas nierēs konstatēju 23 (21,5%; 95% TI = 14,7–30,3) gadījumos no visām nefrosklerotiski izmainītām nierēm. Hidronefroze 20 gadījumos bija nierakmeņu (attēls Nr. 3.2.2.1) un urīnvadu sašaurinājuma izraisīta bet 2 gadījumos urīnpūšļa, urīnvada vēža, kā arī nieru blodiņas uroteliālas karcinomas izraisīta.



3.2.2.1. att. Nierakmeņu slimība ar hidronefrozi. Cistiski paplašinātas nieru blodiņas ar garozas atrofiju

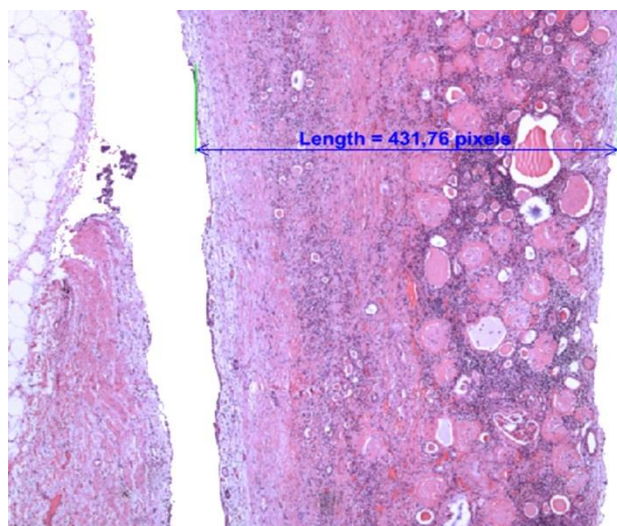
Makroskopiski hidronefrozei bija raksturīgi dažādi nieru izmēri, ar lielāko izmēru $16 \times 9 \times 5$ cm un mazāko izmēru $5 \times 2,5 \times 2$ cm. Jāatzīmē, ka hidronefrotiski izmainītu nieru izmēri bija saistīti ar nieru blodiņas un piltuvīšu palielināšanos. Griezumā nieru blodiņas un piltuvītes bija izteikti paplašinātas, dažkārt veidoja maisveidīgas, dilatētas struktūras. Savukārt, nieru parenhīma bija izteikti plāna, spiediena izraisītas audu atrofijas dēļ. Piramīdas bija noplacinātas. Nieres virsma bija rupjgraudaina, pelēcīgi dzeltenīgā krāsā, bieži cieši saaugusi ar nieres fibrozo kapsulu. Nieres vidējā masa bija $89,0 \pm 4$ gramī, bet minimālā nieres masa 50 gramī. Nieru makroskopiskais nefrosklerožu pakāpju sadalījums hidronefrozes izmainītās nierēs bija šāds: 2. pakāpes nefrosklerozi konstatēju vienā gadījumā (4,4%; 95% TI = 0–22,7) no visām hidronefrotiski izmainītām nierēm, 3. pakāpi konstatēju 5 gadījumos (21,7%; 95% TI = 9,2–42,3) no izmeklētā materiāla, bet 4. pakāpe tika konstatēta 11 gadījumos (47,8%; 95% TI = 29,2–67,0) un 5. pakāpe 6 gadījumos (26,1%; 95% TI = 12,3–46,8). Nefrosklerožu smaguma pakāpju sadalījums nierēs ar hidronefrozi ir parādīts 3.2.2.2. attēlā.



3.2.2.2. att. **Makroskopisko nefrosklerozu pakāpju sadalījums nierēs ar hidronefrozi**

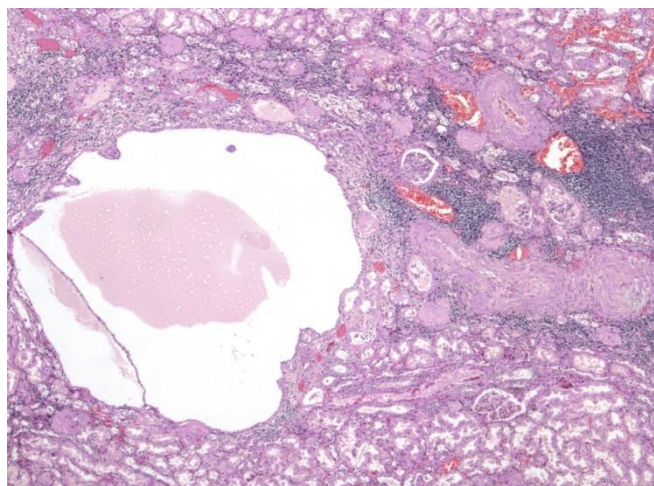
Vidējā pacientu vecuma atšķirības starp nefrosklerozes smaguma grupām ar ANOVA testu nav būtiskas ar F vērtību 0,336 ar faktisko p vērtību 0,799 un nefrosklerozes grupu homogenitātes p vērtību 0,628 varbūtības 95% līmenī. Šīs grupas vidējais pacientu vecums $64,0 \pm 1,9$ gadi; jaunākajam pacientam bija 48 gadi un vecākajam pacientam 78 gadi. Dzimuma sadalījums bija šāds – vīrieši 8 gadījumos (34,8%; 95% TI = 18,7–55,2) un sievietes 15 (65,2%; 95% TI = 44,8–81,3) gadījumu. Vidējie vīriešu un sieviešu vecuma rādītāji: vīriešiem $68,2 \pm 3,2$ gadi, sievietēm $61,7 \pm 2,3$ gadi. Neatkarīgo izlašu tests norādīja, ka nepastāv būtiskas vidējo vecumu atšķirības varbūtības 95% līmenī ar faktisko p vērtību 0,123, arī abu grupu dispersiju atšķirība nav būtiska ar faktisko $F = 0,141$ un atbilstošu $p = 0,711$.

Izmeklējot materiālu histoloģiski, visos gadījumos novēroju 3. pakāpes nefrosklerotiskas izmaiņas nieru interstīcijā ar masīvu interstīcija fibrozi, nieru kanāliņu atrofiju (attēls Nr. 3.2.2.3).



3.2.2.3. att. **Hidronefroze ar interstīcija 3. pakāpes fibrozi, glomerulosklerozi, intensīva rakstura hronisku iekaisumu un nieru parenhīmas izteiktu atrofiju (zilā bultiņa). H&E, 40× palielinājums**

11 gadījumos konstatēju oksalātu kristālu depozītu izgulsnēšanos nieru audu ar 4. un 5. makroskopiskās smaguma pakāpes nefrosklerozi. Visos gadījumos konstatēju hipertensīvas vaskulopātijas izmaiņas nieru asinsvados. Izlocīto kanāliņu cistiskas izmaiņas novēroju 74,0% gadījumu. Kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas konstatēju 14 gadījumos (60,9%; 95% TI = 40,7–77,9), skatīt attēlu nr. 3.2.2.4. Pārsvārā tās bija perēkļaina rakstura un atradās nieru garozas slānī.



3.2.2.4. att. **Nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas ar sākotnēju papillaritāti. H&E, 100× palielinājums**

Nierēs ar hidronefrozi audzējus konstatēju 39,1% (95%TI = 22,1–59,3) gadījumu. Pēc to morfoloģiskā veida tie bija šādi: 5 papillāras adenomas (21,6%; 95% TI = 9,1–42,2), 2 gaišo šūnu karcinomas (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0), 2 solitāri nieru fibrozie tumori (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0). Vidējais pacientu vecums šajā grupā bija $67,2 \pm 5$ gadi. Papillāras

adenomas konstatēju 3 vīriešiem un 2 sievietēm. Savstarpēji neatkarīgo izlašu tests norādīja, ka nepastāv būtiskas vecuma atšķirības 95% varbūtības līmenī starp vecuma rādītājiem pacientiem ar papillārām adenomām un grupās ar hidronefrozi vidējiem vecuma rādītājiem. Faktiskā p vērtība bija 0,780 ar faktisko t vērtību 0,280.

Makroskopisko nefrosklerožu smaguma pakāpju sadalījums papillāru adenomu gadījumos bija šāds: 4. nefrosklerozes smaguma pakāpe bija 2 gadījumos (40,0%), bet 5. smaguma pakāpe 3 gadījumos (60,0%). Pēc lokalizācijas tās visas atradās nierēs garozā un subkortikāli. Izmaiņas nieru audos blakus jaunveidojumiem ir apkopotas 3.2.2.1. tabulā.

3.2.2.1. tabula

Patoloģiskas izmaiņas nierēs blakus papillārām adenomām un hidronefrozi

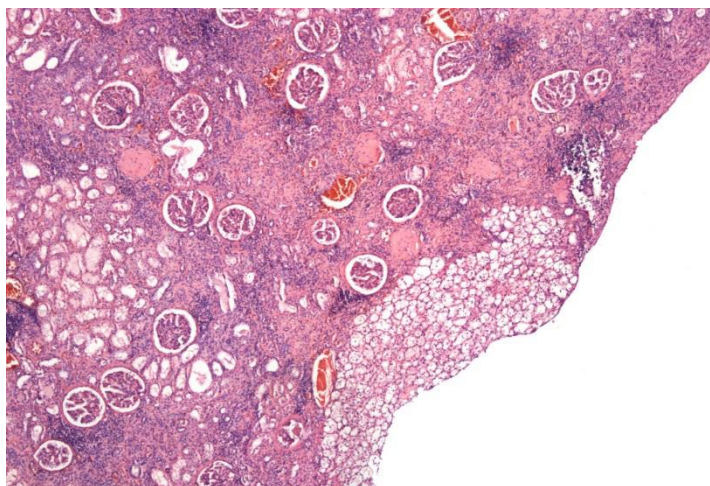
Jaunveidojums	Izmaiņas nierēs parenhīmā, blakus audzējam			
	Iekaisuma intensitātes pakāpes (95% TI)	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes (95% TI)	Cistiskas izmaiņas kanāliņos (95% TI)
Papillāra adenoma	3.pakāpe – 100,0% (51,1–100,0)	4. pakāpe – 40,0% (11,5–77,1) 5.pakāpe – 60,0% (23,0–88,3)	1.pakāpe – 0% 2.pakāpe – 0% 3.pakāpe – 100,0% (51,1–100,0)	ir – 60,0% (23,0–88,3)

Tabulā lietotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Jāatzīmē, ka iekaisums visos gadījumos bija hronisks, intensīva rakstura. Arī histoloģiski plašos redzes laukos konstatēju smagas nefrosklerotiskas izmaiņas, kas atbilda sarukušām nierēm. Arī nieru kanāliņu cistiskas izmaiņas bija izteiktas. Histoloģiski nefroskleroze saistībā ar papillārām adenomām visos gadījumos bija ļoti izteikta – 3. pakāpes. Trijos gadījumos konstatēju oksalātu kristālu depozītus. Multilokulārs augšanas raksturs bija 80% papillārām adenomām.

Veidojumu diametrs bija robežās no 0,2 līdz 1,0 cm ar vidējo aritmētisko rādītāju $0,46 \pm 0,3$ cm. Iezīmējās vāja korelācija starp makroskopiskām nefrosklerozes pakāpēm un multilokularitāti ar $r = 0,25$.

Nieru gaišo šūnu karcinomu (attēls Nr. 3.2.2.5) nierēs ar hidronefrozi konstatēju 2 gadījumos (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0).



3.2.2.5 att. Gaišo šūnu karcinomas perēklis uz masīvas fibrozes fona. H&E, 40× palielinājums

Vidējie vecuma rādītāji $74,5 \pm 1,5$ gadi, pacientu vidū bija 1 vīrietis un 1 sieviete. Raksturojot nieru izmaiņas, abos gadījumos makroskopiskā nefroskleroze bija 4. pakāpes, mikroskopiskā bija 3. pakāpes. Iekaisums atbilda 3. intensitātes pakāpei. Visos gadījumos konstatēju nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Pēc lokalizācijas abi gaišo šūnu audzēji atradās nieru garozas zonā. Izmaiņas, kuras atzīmēju audos blakus gaišo šūnu karcinomas perēkļiem, bija šādas: abos gadījumos jaunveidojumu perēkļi bija blakus mikroskopiski 3. pakāpes nefrosklerozes izmainītiem audiem. Iekaisums visos gadījumos bija intensīva rakstura – 3. pakāpes. Vienā gadījumā konstatēju oksalātu kristālu izgulsņējumus. Vienā gadījumā gaišo šūnu karcinomas perēkļiem blakus audos bija displastiskas kanāliņu izmaiņas. Audzēji bija solīdi kompaktas uzbūves, vienā gadījumā ar izteiktu fibrozu audu komponentu.

Solitārus nieru fibrozus tumorus konstatēju 2 gadījumos (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0) nierēs ar hidronefrozes izraisītu nefrosklerozi. Tos konstatēju vīrietim un sievietei, attiecīgi 66 un 65 gadus veciem. Nieru masa bija 80 un 95 grami un atbilda 4. makroskopiskai nefrosklerozes pakāpei. Abos gadījumos iekaisums bija 3. pakāpes. Nieres audos blakus audzējiem bija nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Veidojumi bija lokalizēti nieres garozā, asi norobežoti no apkārtējiem audiem, 2 mm un 3 mm diametrā, ar trešās pakāpes mikroskopisko nefrosklerozi.

3.2.3. Pielonefrītiskas izcelsmes nefroskleroze

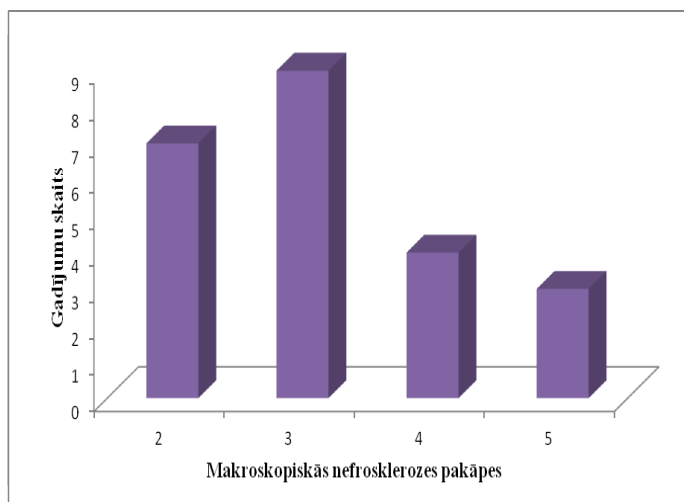
Šādas izcelsmes nefrosklerozi konstatēju 24 (22,4%; 95% TI = 15,1–31,3) gadījumos. Šo grupu izmeklējamā materiālu veidoja 9 operāciju gadījumi un 15 sekciju materiāla gadījumi. Vidējā nieres masa bija $107,9 \pm 5,74$ grami. Mazākās nieres masa 60 grami, kuru

var uzskatīt par pielonefrītisku nieru sarukumu, un lielākās nieres masa bija 135 grami. Makroskopiski visbiežāk nieru izmēri bija samazināti. Nieres virsma bija ar plašām, ievilkām rētām, ar nieres virsmas graudainību (attēls Nr.3.2.3.1).



3.2.2.6. att. Pielonefrītiskas izcelsmes nieru sarukums

Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpju sadalījums bija šāds: 2. nefrosklerozes pakāpe bija 8 (33,3%; 95%TI = 17,8–53,4) gadījumos, 3. pakāpe 9 (37,5%; 95% TI = 21,1–57,4) gadījumos, 4. pakāpe 4 (16,7%; 95% TI = 6,1–36,5) gadījumos un 5. pakāpe (pielonefrītisks nieru sarukums) bija 3 (12,5%; 95% TI = 3,5–31,8) gadījumos. Makroskopisko nefrosklerožu pakāpju sadalījums ir atspoguļots 3.2.3.2. attēlā.



3.2.3.2. att. Makroskopiski redzamo nefrosklerožu smagumu pakāpju biežuma sadalījums nierēs ar hronisku pielonefrītu

Griezumā nierēs bija blīvākas ar neskaidri iezīmētām, bālām piramīdām, ar multipliem asinisizplūdumiem piramīdās un nieru blīdīgai blakus esošajos audos.

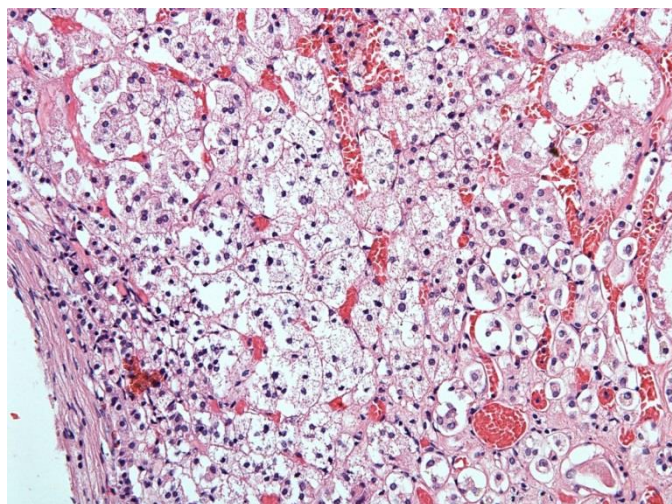
Vidējais pacientu vecums $62,2 \pm 1,0$ gadi; jaunākajam – 44 gadi un vecākajam – 81 gads. Analizējot pacientu vecumu sakarības ar makroskopiskām nefrosklerozes pakāpēm, izmantojot ANOVA metodi, var apgalvot, ka nav atšķirība starp pacientu vecumu un nefrosklerozes pakāpēm ar faktisko p vērtību 0,233, $F = 1,448$ un nefrosklerozes grupu homogenitātes p vērtību 0,375. Vīriešu skaits pielonefrītiskās nefrosklerozes grupā bija 11 (45,8%; 95% TI = 27,9–64,9) un sieviešu skaits 13 (54,2%; 95% TI = 35,1–72,1). Sieviešu un vīriešu vecuma atšķirība nav būtiska ar faktisko p vērtību 0,188.

Histoloģiski visos gadījumos konstatēju vidēju vai intensīvu hroniska iekaisuma infiltrāciju nieru interstīcijā. Atsevišķos gadījumos tika konstatētas nespecifiskas granulomas. Interstīcijs bija ar fibrozi rētainām izmaiņām. Nieru kanāliņi rētaini izmainītajās zonās bieži bija atrofiski. To lūmenos bieži konstatēju eozinofilas, homogēnas, koloīdam līdzīgas masas. Glomerulos bija fokāli segmentāra glomeruloskleroze. Asinsvados bija hipertensīvas vaskulopātijas aina. Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes bija: 1. pakāpe 2 gadījumos (8,3%; 95% TI = 1,2–27,0), 2. pakāpe 12 gadījumos (50,0%; 95% TI = 31,4–68,6), bet 3. pakāpe 10 gadījumos (41,7%; 95% TI = 24,4–61,2). Histoloģiski nieru kanāliņu sīkeistiskas izmaiņas novēroju 12 gadījumos (50,0%; 95% TI = 31,4–68,6), bet displastiskas izmaiņas diagnosticēju 9 gadījumos (37,5%; 95% TI = 21,1–57,4).

Audzēju veidi pielonefrītiskas nefrosklerozes nierēs bija šādi: 6 gadījumos (25%; 95% TI = 11,7–45,2) papillāras adenomas, 3 gadījumos (12,5%; 95% TI = 3,5–31,8) nieru gaišo šūnu karcinoma.

Papillāras adenomas konstatēju 6 gadījumos nierēs ar pielonefrītisku nefrosklerozi. Vidējais pacientu vecums $64,7 \pm 2,0$ gadi. Neatkarīgo izlašu t tests vidējo vecumu rādītājiem starp papillāru adenomu grupu un pielonefrītiskas nefrosklerozes grupu norāda, ka nav būtiskas vecumu atšķirības starp abām šīm grupām varbūtības 95 % līmenī ar faktisko p vērtību 0,264. Makroskopiskās nefrosklerožu smaguma pakāpes 3 gadījumos (50%) bija 4. pakāpes un 3 gadījumos (50%) 5. pakāpes. Parasti papillāras adenomas lokalizējās nieru kortikālajā slānī, visbiežāk subkapsulāri.

Histoloģiskā nefrosklerozes pakāpe audos blakus papillārām adenomām visos gadījumos bija 3. pakāpes ar intensīvām iekaisīga rakstura izmaiņām (attēls Nr. 3.2.3.3).



3.2.3.3. att. Gaišo šūnu karcinomas perēklis ar izteiktu sinusoīdu kapilāru tīklojumu. H&E, 100× palielinājums

Histoloģiskās izmaiņas saistībā ar jaunveidojumiem ir apkopotas 3.2.3.1. tabulā.

3.2.3.1. tabula

Pielonefrītiskas izcelsmes izmaiņas audos blakus papillārām adenomām pacientiem ar pielonefrītisku nefrosklerozi

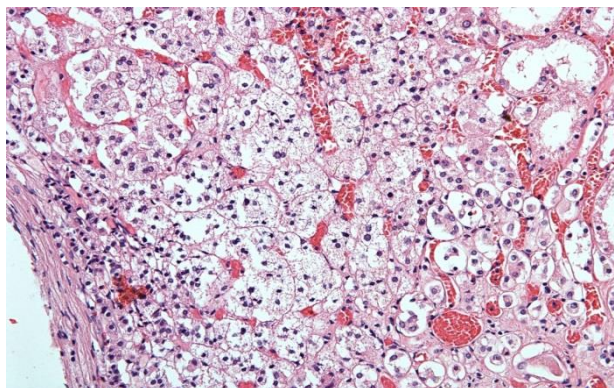
Jaunveidojums	Histoloģisko struktūru izmaiņas nierēs parenhīmā blakus audzējam			
	Iekaisuma intensitātes pakāpes (95% TI)	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpe (95% TI)	Cistiskas izmaiņas kanāliņos (95% TI)	Multilokulārs augšanas raksturs (95% TI)
Papillāra adenoma	1.pakāpe – 0% 2.pakāpe – 0% 3.pakāpe – 100,0% (23,0–88,3)	3.pakāpe – 100,0% (23,0–88,3)	ir – 100,0% (23,0–88,3)	ir – 50,0% (18,8–81,1) nav – 50,0% (18,8–81,1)

Tabulā lietotie saīsinājumi: TI – ticamības intervāls.

Papillāru adenomu diametrs bija no 0,2 līdz 0,6 cm. Trijos gadījumos konstatēju oksalātu kristālu depozītus.

Nieru gaišo šūnu karcinomu konstatēju trijās pielonefrītiskas nefrosklerozes izmainītās nierēs. Tie bija 12,5% no visiem pielonefrītiskas nefrosklerozes gadījumiem. Vidējais vecums $62,0 \pm 3,0$ gadi; pacientu vidū bija 2 vīrieši un 1 sieviete. Audos blakus NGŠK visos gadījumos bija mikroskopiski 3. nefrosklerozes pakāpe, izteikts 3. pakāpes iekaisums. Audzēji lokalizējās nierēs serdē. Konstatēju arī kanāliņu epitēlija sīkcistiskas izmaiņas. Audos blakus gaišo šūnu karcinomas perēkļiem visos gadījumos bija smaga 3. pakāpes mikroskopiskā nefroskleroze. Cistiskas kanāliņu izmaiņas nekonstatēju. Vienā gadījumā

konstatēju oksalātu kristālu izgulsnējumus. Veidojumi bija no 0,1 līdz 0,4 cm diametrā. Gaišo šūnu karcinomas histoloģiski visos gadījumos bija kompakta augšanas rakstura (attēls Nr. 3.2.3.4).



3.2.3.4. att. Gaišo šūnu karcinomas perēklis ar izteiktu sinusoīdu kapilāru tīklojumu. H&E, 100× palielinājums

3.2.4. Nieru policistoze

Šajā grupā es iekļāvu pieaugušo tipa AD pārmantotas nieru policistozes gadījumus un vienu iegūtas nieru cistiskas slimības gadījumu pacientam ar ilgstošu hemodialīzes anamnēzi, nierēs sarukumu un iegūtām nieru cistām. Sakarā ar atšķirīgu saslimšanas mehānismu un morfoloģisko ainu, šie abi policistozes veidi apskatīti šajā sadaļā atsevišķi.

Nieres pieaugušo tipa policistoze bija 5 gadījumos (4,7%; 95% TI = 1,7–10,8) no izmeklētā nieru audu materiāla. Makroskopiski visos gadījumos nieru izmērs un masa bija izteikti palielināti. Vidējā nieres masa bija $726 \pm 104,9$ grami. Makroskopiski nieru cistas bija dažāda diametra (līdz pat dažiem centimetriem), plānām, fibrozām sienām, pildītas ar dzidru, dzeltenīgu šķidrumu (attēls Nr. 3.2.4.1).

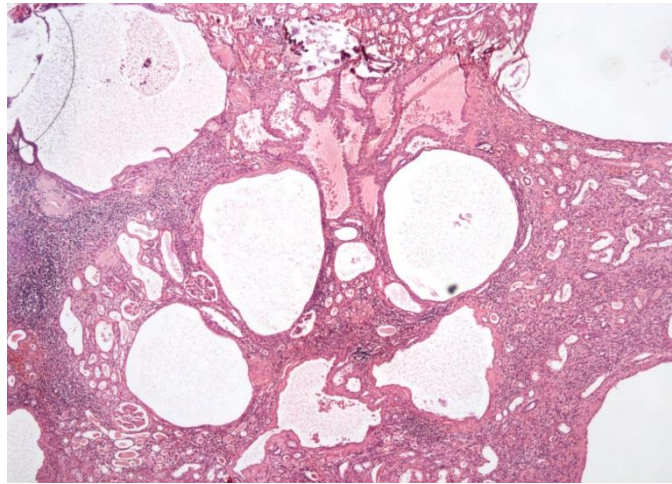


3.2.4.1. att. Nieres policistoze. Nieres parenhīma ar dažāda izmēra cistām

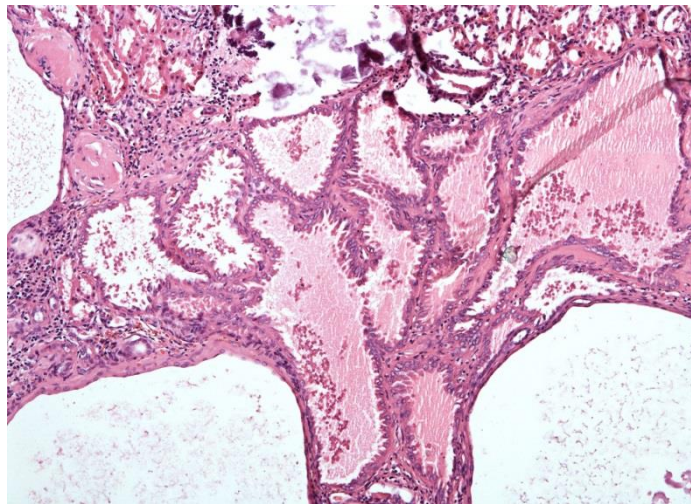
Urīnvadi un nieru blādiņas nebija izmainīti. Vidējais pacientu vecums $54,4 \pm 5,3$ gadi. Veicot neatkarīgo izlašu t testu 95% varbūtības līmenī šo pacientu vidējais vecums būtiski atšķīrās no pārējās nefrosklerožu grupas ar faktisko p vērtību 0,025. Visos gadījumos pieaugušo tipa policistozei bija raksturīga makroskopiskā 4. smaguma pakāpes nefroskleroze. Pieaugušo tipa policistoze bija 3 (60,0%) vīriešiem un 2 (40,0%) sievietēm. Vidējais vecums vīriešiem $48,6 \pm 2,6$ gadi un sievietēm $63,0 \pm 12$ gadi.

Histoloģiski cistiskas izmaiņas novēroju visās nierēs zonās. Cistas visbiežāk bija izklātas ar vienrindīgu kubisku vai noplacinātu epitēliju. Visos policistozes gadījumos konstatēju 3. pakāpes mikroskopisko nefrosklerozi. Atsevišķās cistās bija pastiprināta epitēlija proliferācija ar epitēlija displastiskām izmaiņām. No pieciem policistozes gadījumiem 2 (40,0%; 95% TI = 1,6–77,1) gadījumos konstatēju audzējus – abas bija papillāras adenomas – vienai sievietei un vienam vīrietim. Vīrietim bija 53 gadi un sievietei 51 gads. Abos gadījumos tās bija ar 4. makroskopisko nefrosklerozes pakāpi. Veidojumi lokalizējās nieru kortikālā zonā. Nierēs visos gadījumos bija intensīva rakstura hronisks iekaisums. Tieši blakus audos veidojumiem konstatēju izteiktu nefrosklerozi. Visos gadījumos jaunveidojumi bija saistīti ar cistiskām nieru kanāliņu izmaiņām, vietām ar oksalātu kristālu izgulsējumiem. Vienā gadījumā audzējam bija multilokulārs augšanas raksturs. Jaunveidojumu diametrs bija 0,1 mm un 0,5 mm.

Iegūta tipa nierēs policistozi konstatēju vienā gadījumā. Slimība tika konstatēta sekcijas laikā 74 gadus vecam vīrietim, pēc 5 gadus ilgas hemodialīzes. Nieres masa bija tikai 90 grami. Virsma bija grumbuļaina ar multiplām sīkām cistām nierēs garozā līdz 6 mm diametrā. Makroskopiskā nefrosklerozes pakāpe bija 4. pakāpes. Histoloģiski bija raksturīga plaša glomeruloskleroze, nieru kanāliņu atrofija, to cistiskas izmaiņas, vietām ar epitēlija hiperplāziju un tā displastiskām izmaiņām (attēls Nr. 3.2.4.2 un 3.2.4.3).

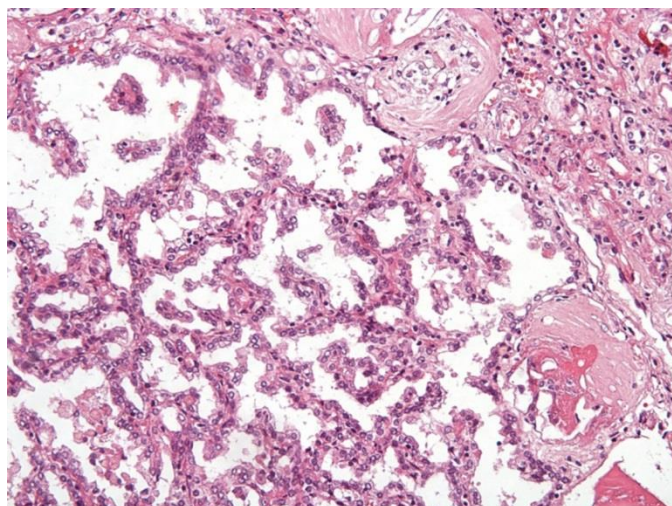


3.2.4.2. att. Iegūta nierēs policistoze ar fonā esošām iekaisīgām un fibrozām izmaiņām. Starp cistām ir saglabātas kanāliņu zonas. H&E, 40× palielinājums



3.2.4.3. att. Iegūta nierēs cistiska slimība ar nieru kanāliņu epitēlija hiperplāziju un displāzijas pazīmēm centrā. Attēla augšpusē – oksalātu kristālu depozīti. H&E, 100× palielinājums

Iekaisīgas izmaiņas bija 2. intensitātes pakāpes. Konstatēju arī hipertensīva tipa vaskulopātiju un 3. histoloģisko nefroskleroze pakāpi, kā arī oksalātu kristālu depozītus. Uz iepriekšminēto izmaiņu fona konstatēju multilokulāra augšanas rakstura papillāras adenomas. Audos ap tām bija kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas, glomeruloskleroze un masīva audu fibroze (attēls Nr. 3.2.4.4).



3.2.4.4. att. **Papillāra adenoma nierē ar iegūtu policistozi. H&E, 200× palielinājums**

Apkopojot datus ar iepriekš aprakstītiem nefrosklerožu izraisošajām slimībām un jaunveidojumiem, ieguvām šādus rezultātus, kuri attēloti 3.2.4.1. tabulā.

3.2.4.1. tabula

Nefrosklerožu izraisošo slimību un audzēju morfoloģisko veidu sadalījums

Nefrosklerozi izraisošā slimība	Jaunveidojumu morfoloģiskais veids			
	Gadījumu skaits	PA	NGŠK	SFT
Vaskulāras slimības	54	23	5	4
Hidronefroze	23	5	2	2
Pielonefrīts	24	6	3	0
Policistoze	6	3	0	0
Kopā	107	37	10	6

Tabulā lietotie saīsinājumi: PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; SFT – solitārs fibrozs tumors.

Analizējot korelāciju starp nefrosklerožu smaguma pakāpēm, pozitīva tieša korelācija pastāvēja vienīgi papillārām adenomām (Spīrmēna korelācijas koeficients $r = 0,329$; $p = 0,01$). Audzēju veidi un to sastopamības biežums dažādās makroskopiski konstatētās nefrosklerozes smaguma pakāpēs parādīts 3.2.4.2. tabulā. Pastāv proporcionāla vidēji cieša korelācija starp makroskopiskām nefrosklerožu smagumu pakāpēm un jaunveidojumu atradi (Spīrmēna korelācijas koeficients $r = 0,596$; $p = 0,01$).

Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes un dažādu audzēju sastopamības biežums

Veidojums	Makroskopiskās nefrosklerozes pakāpes				Kopā (skaits)
	2.pakāpe	3.pakāpe	4.pakāpe	5.pakāpe	
PA	0	17	12	8	37
NGŠK	0	5	5	0	10
SFT	1	3	2	0	6

Tabulā lietotie saīsinājumi: PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; SFT – solitārs fibrozs tumors.

Nepastāv būtiska vecumu atšķirība starp makroskopisko nefrosklerozu smaguma pakāpju grupām – vienfaktora ANOVA faktiskā p vērtība 0,286. Nepastāv būtiska atšķirība starp nefrosklerozu dažādu patoģenētisku veidu grupām un visiem audzējiem ar p vērtību 0,608 (izņemot pieaugušo tipa policistozī, $p = 0,025$).

Apkopojot datus par izmaiņām nierēs ārpus jaunveidojumiem, jāatzīmē, ka praktiski visos gadījumos mikroskopiskā nefrosklerozes pakāpes bija otrā un trešā. Visos gadījumos ar jaunveidojumiem konstatēju glomerulosklerozi. Kanāliņu cistiskas izmaiņas konstatēju aptuveni pusē nieru audos ar audzējiem. Jaunveidojumos iekaisuma izmaiņas bija šādas: praktiski visās nieru gaišo šūnu karcinomās un vairāk kā pusei papillāru adenomu iekaisums bija intensīvs (3. pakāpes). Mikroskopiski konstatētās nefrosklerozes pakāpju raksturojums ar audzējiem ir apkopots 3.2.4.3. tabulā.

Mikroskopisko nefrosklerozu pakāpju sadalījums audos blakus audzējiem

Veidojums	Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes				Kopā
	0.pakāpe	1.pakāpe	2.pakāpe	3.pakāpe	
PA	0	0	6	31	37
NGŠK	0	0	0	10	10
SFT	0	3	3	0	6
RMI	0	0	0	1	1
AML	2	0	0	0	2

Tabulā lietotie saīsinājumi: PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; SFT – solidārs fibrozs tumors; RMI – renomedullārs intersticiāls tumors; AML – angiomiolipoma.

Nieru kanāliņu cistiskas izmaiņas visbiežāk konstatēju blakus papillārām adenomām – no 37 papillārām adenomām 35 (94,6%; 95% TI = 81,4–99,3) blakus audos bija kanālu cistiskas izmaiņas, un no 10 nieru gaišo šūnu karcinomām 6 (60,0%; 95% TI = 31,2–83,3) gadījumos konstatēju izteiktas kanāliņu cistiskas izmaiņas. Vidēji cieša saistība pastāv starp nieru kanāliņu cistiskām izmaiņām un nieru papillārām adenomām (Spīrmana koeficients $R = 0,52$; $p = 0,01$). Pārējo audzēju gadījumos cistu veidošanos blakus audos nenovēroju.

Oksalātu kristālu depozītus nieru audos konstatēju 23,4% gadījumu (9 gadījumos ar vaskulāru nefrosklerozi, 11 gadījumos nierēs ar hidronefrozi un 5 gadījumos nierēs ar policistozī).

Audzēju tieša saistība ar iekaisumu bija izteikta. Papillāras adenomas 19 (51,4%; 95% TI = 35,9–66,6) gadījumos kā arī 9 (90%; 95% TI = 57,4–99,9) nieru gaišo šūnu karcinomas bija ar izteiktu iekaisīgu (3. pakāpe) infiltrāciju tām pieguļošajos audos. Nefrosklerotiski izmainītās nierēs konstatēto jaunveidojumu biežums bija būtiski lielāks – 56 reizes vairāk un nieru gaišo šūnu karcinomas – 10 reizes biežāk, salīdzinot ar kontroles grupu, ko veidoja 269 sekciju gadījumi ar nefrosklerotiski neizmainītām nierēm, kuru skaitā bija 1 audzējs – nieru gaišo šūnu karcinoma. Malignitātes pakāpe visos jaunveidojumos saistībā ar nefrosklerozi bija pirmā (pēc Tones).

3.3. Nieru audzēju imūnhistoķīmiskais raksturojums

Šajā darbā raksturoju prognostisko marķieru E-kadherīna, CD-44, Ki-67 un ciklīna D1, pRb, p16 imūnhistoķīmisko atradni, lai vienlaicīgi noteiktu ekspresijas atšķirības starp audzēju grupām ar un bez nefroskleroze, kā arī salīdzinātu šīs grupas marķieru ekspresiju ar augstas malignitātes un lokālas izplatības audzēju grupu. Iegūtos rezultātus apkopāju tabulās 3.3.1. un 3.3.2.

3.3.1. tabula

Imūnhistoķīmisko rezultātu apskats kontroles grupas audu paraugos

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Niere ar nefrosklerozi (n = 5)		Niere bez nefrosklerozi (n = 5)	
E-kadherīns	E	–	+	–	+
	Plašums (%)	0	100,0	0	100,0
	I	0	3	0	3
CD44	E	+	+	–	–
	Plašums (%)	15,0	20,0	0	0
	I	1	1	0	0
Ki-67	Plašums (%)	0,1-0,6	3,0-5,0	0,1-0,7	1,0-3,0

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Niere ar nefrosklerozi (n = 5)		Niere bez nefrosklerozi (n = 5)	
Ciklīns D1	E	+	+	+	-
	Plašums (%)	7,0	3,0-5,0	0,5	0
	I	2	1	0	0
pRb	E	+	+	+	+
	Plašums (%)	30,0	80,0	70,0	40,0
	I	3	3	1	3
P16	E	+	+	+	+
	Plašums (%)	10,0	40,0	3,0	5,0
	I	1	1	1	1

Tabulā lietotie saīsinājumi: PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma; E – ekspresija; I – intensitātes pakāpe.

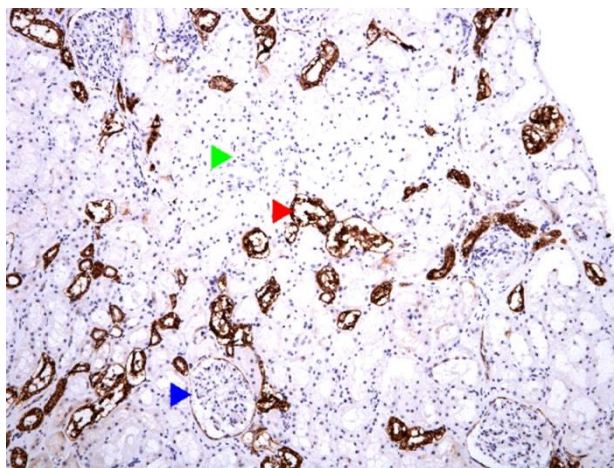
Imūnhistoķīmisko rezultātu apskats nieru audzējiem ar un bez nefroskleroze, kā arī augstas malignitātes pakāpes audzējiem

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Izvērtējamo paraugu veidi							
		Nieru audzēji ar nefrosklerozi (n = 25)			Nieru audzēji bez nefroskleroze (n = 27)			Augstas malignitātes pakāpes un stadijas audzēji (n = 16)	
		NGŠK (n=13)	PNŠK (n=5)	PA (n=7)	NGŠK (n=13)	PNŠK (n=8)	PA (n=6)	NGŠK (n=13)	PNŠK (n=3)
E-kadherīns	E	+	+	+	+	+	+	+	+
	Plašums (%)	0–30,0	0–60,0	20,0–80,0	1,0–70,0	1,0–18,0	10,0–90,0	6,0–100,0	0–22,0
	I	3	3	2	3	1	3	3	3
CD44	E	+	+	+	+	+	+	+	+
	Plašums (%)	0–100,0	0–5,0	68,0	5,0–100,0	0–80,0	0–70,0	0–80,0	20,0–80,0
	I	1	1	2	3	2	1	3	3
Ki-67	Plašums (%)	1,0–1,6	0,6–2,0	0,4–1,0	2,0–3,4	0,3–2,5	0,4–1,0	21,0	10,0–15,0
Ciklīns D1	E	+	+	+	+	+	+	+	+
	Plašums (%)	15,0–65,0	12,0	4,0–5,0	9,0–11,0	11,0	4,0–5,0	30,0–90,0	40,0
	I	3	1	2	3	2	2	3	3
pRb	E	+	+	+	+	+	+	+	+
	Plašums (%)	60,0–90,0	75,0–80,0	65,0–80,0	55,0–88,0	30,0–40,0	40,0–70,0	30,0–90,0	80,0
	I	3	3	2	3	2	2	3	2
p16	E	+	+	+	+	+	+	+	+
	Plašums (%)	5,0–70,0	60,0–80,0	90,0	20,0–80,0	20,0–30,0	70,0	10,0	90,0
	I	2	2	2	3	3	2	2	2

Tabulā lietotie saīsinājumi: PA – papillāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma; E – ekspresija; I – intensitātes pakāpe.

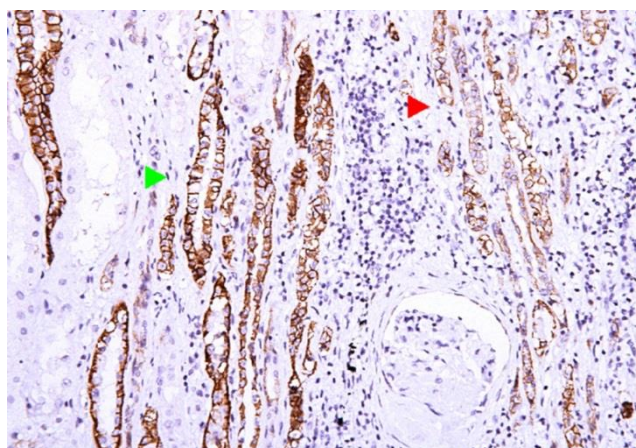
3.3.1. E-kadherīns

Neizmainītos nieru audos bez nefrosklerozes E-kadherīna pozitivitāti novēroju nieru distālajos un savācējkanāliņu epitēlijā (attēls Nr. 3.3.1.1).



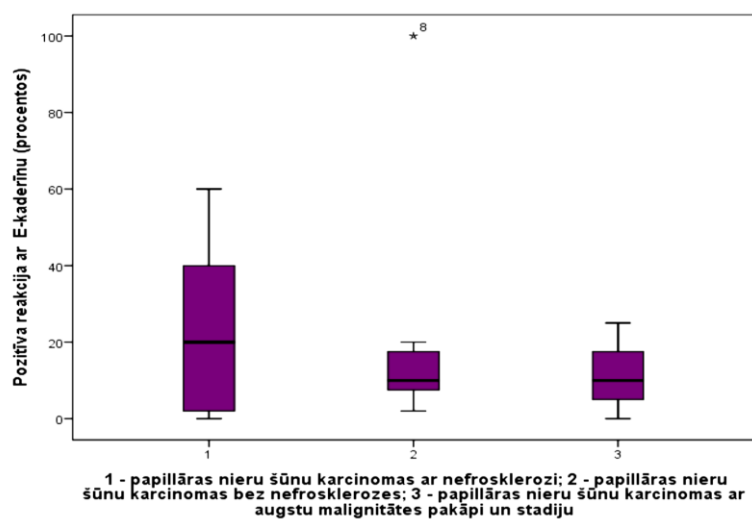
3.3.1.1. att. E-kadherīna ekspresija neizmainītas nieres audos. Ir spēcīgi izteikta reakcija nieru savācējkanāliņos (sarkanā bultiņa) bez redzamas reakcijas proksimālajos kanāliņos un glomerulos (zaļā un zilā bultiņas). *EnVision*, 100× palielinājums

Reakcija visos gadījumos bija intensīva, iezīmēja šūnu membrānas. Arī nefrosklerotiski izmainītās nierēs saglabājās šāda, bet nedaudz vājāka E-kadherīna reaktivitāte (attēls Nr. 3.3.1.2).



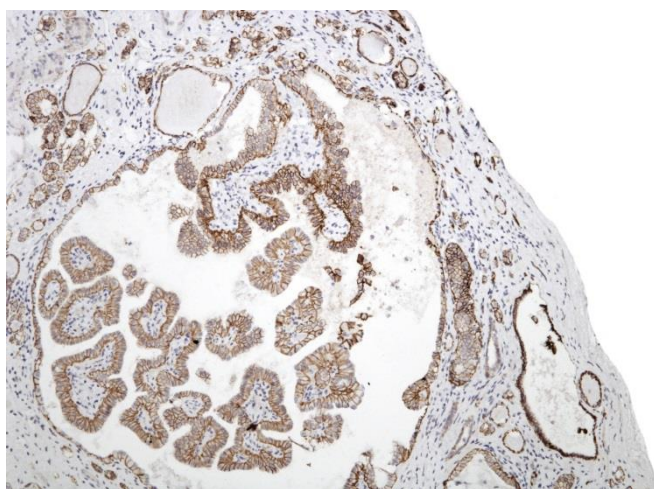
3.3.1.2. att. E-kadherīna ekspresija pārejas zonā uz nefrosklerotiski izmainītiem nieru audiem. Nefroskleroze zonā savācējkanālišos ir salīdzinoši vājāka reakcija (sarkanā bultiņa), nekā blakus esošā neizmainītā zonā (zaļā bultiņa). *EnVision*, 100× palielinājums

E-kadherīna ekspresijas relatīvais plašums (% no audzēja šūnu skaita) papillāru karcinomu grupās ar un bez nefroskleroze, kā arī audzējos ar augstu malignitātes pakāpi, ir attēlota 3.3.1.3. attēlā.



3.3.1.3. att. E-kadherīna ekspresija papillārās nieru šūnu karcinomās. Ar zvaigznīti apzīmēta pozitīvas reakcijas “ekstrēma” vērtība

Nieru papillāru karcinomu grupā ar nefrosklerozi ($n = 5$) trijos gadījumos novēroju pozitīvu E-kadherīna ekspresiju audzēju šūnās. Divos gadījumos tā bija intensīva rakstura ar šūnu membrānu iekrāsošanos. Nieru papillārās karcinomās bez nefroskleroze ($n = 8$) pozitīvu reakciju novēroju 6 gadījumos. Arī šajos gadījumos bija raksturīga ekspresija šūnu membrānās (attēls Nr. 3.3.1.4).



3.3.1.4. att. E-kadherīna reakcija nieres papillārās karcinomas šūnu membrānās. *EnVision*, 100× palielinājums

Vienā gadījumā reakcija bija intensīva un aizņēma praktiski visus audzēja audus. Papillāru karcinomu ar nefrosklerozi, bez nefroskerozes un ar augstu malignitātes pakāpi statistiskais salīdzinājums ir apkopots 3.3.1.1. tabulā.

Nepastāv statistiski nozīmīga korelācija starp papillāru karcinomu malignitātes pakāpēm un E-kadherīna ekspresijas intensitāti un plašumu papillārās karcinomās $R = 0,386$; $p < 0,05$. Papillāru karcinomu diametra un E-kadherīna ekspresijas korelācija nav statistiski nozīmīga ar $R = 0,401$; $p > 0,05$.

3.3.1.1. tabula

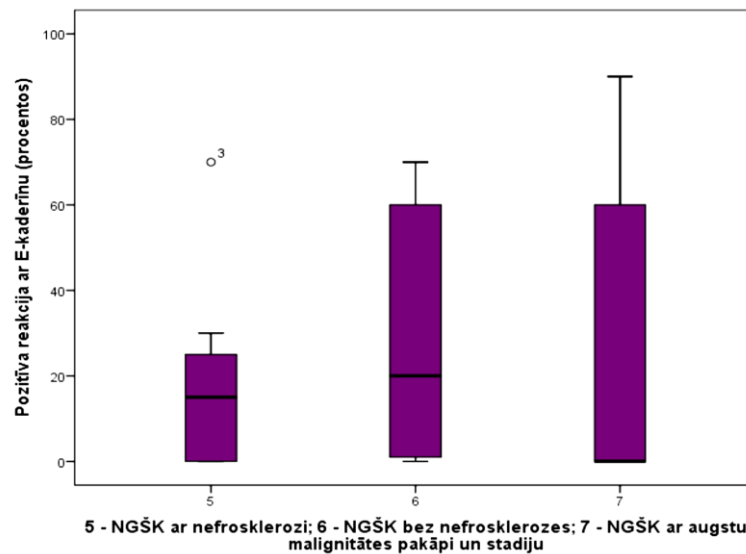
E-kadherīna ekspresijas analīze papillārās karcinomās atkarībā no nefroskerozes un malignitātes pakāpes

Salīdzināmās grupas	Salīdzināmie lielumi ($p = 0,05$)		
	Pozitivitāte–negativitāte	Ekspresijas plašums	Reakcijas intensitāte
PNŠK ar un bez nefroskerozes	Fišera tests $p = 0,510$	$\chi^2 = 8,775$ ($p = 0,362$)	$\chi^2 = 3,846$ ($p = 0,279$)
PNŠK ar nefrosklerozi un karcinomas ar augstu malignitātes pakāpi un lokālās izplatības stadiju	Fišera tests $p = 0,500$	$\chi^2 = 5,867$ ($p = 0,438$)	$\chi^2 = 1,600$ ($p = 0,329$)
PNŠK bez nefroskerozes un karcinomas ar augstu malignitātes pakāpi lokālās izplatības stadiju	Fišera tests $p = 0,279$	$\chi^2 = 8,479$ ($p = 0,292$)	$\chi^2 = 3,438$ ($p = 0,329$)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma.

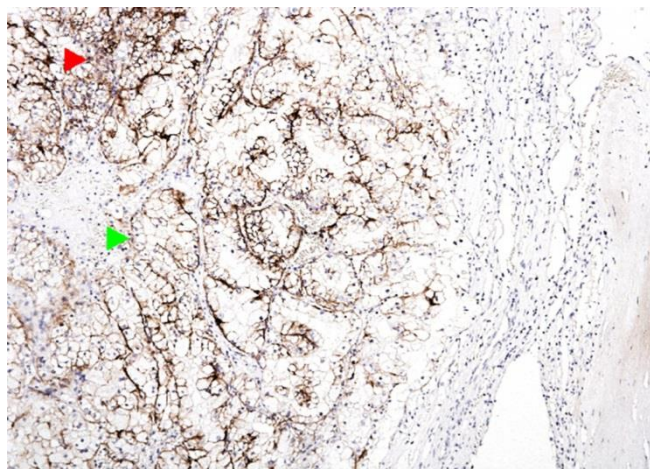
Papillārās adenomās ar nefrosklerozi bija raksturīga 1. pakāpes citoplazmatiska un šūnu membrānu reakcija. Tikai vienā gadījumā novēroju vidēji izteiktu reakciju šūnu membrānās papillārā adenomā, kura bija ar 3. pakāpes nefrosklerozi. Savukārt, papillārās adenomās bez nefroskerozes biežāk novēroju intensīvāku šūnu membrānu reakciju. Statistiski nebija būtiskas reakcijas intensitātes atšķirība ar χ^2 testu 4,459 ($p = 0,216$). Statistiskie aprēķini neuzrādīja būtisku ekspresijas plašuma atšķirību ar faktisko χ^2 vērtību 5,486 ($p = 0,139$). Nekonstatēju arī E-kadherīna pozitivitātes būtisku atšķirību starp abām grupām ar faktisko Fišera testa vērtību $p = 0,383$. Analizējot papillāru adenomu diametra un E-kadherīna pozitivitātes korelāciju, konstatēju, ka nepastāv statistiski būtiska korelācija starp šiem abiem rādītājiem.

E-kadherīna ekspresija nieru gaišo šūnu karcinomās atkarībā no nefroskerozes, audzēja malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas ir attēlota 3.3.1.5. attēlā.



3.3.1.5. att. E-kadherīna ekspresija nieru gaišo šūnu karcinomu grupās. Ar aplīti apzīmēta pozitīvas reakcijas “izlecošā” vērtība

Novēroju nevienmērīgu E-kadherīna reakciju NGŠK audzējos, kuri bija gan ar nefrosklerozi, gan bez tās (attēls Nr. 3.3.1.6).



3.3.1.6. att. G I nieres gaišo šūnu karcinoma ar dažādu E-kadherīna ekspresijas intensitāti audzēja šūnās (sarkanā bulta – spēcīga reakcija, zaļā bulta – vidēja reakcija). *EnVision*, 100× palielinājums

NGŠK grupu statistiskais salīdzinājums parādīts 3.3.1.2. tabulā. Augstas malignitātes pakāpes nieru šūnu karcinomas nevienmērīgi reaģēja ar E-kadherīnu. Histoloģiski izmeklējot mikropreparātus, mainīgu E-kadherīna reakciju novēroju pat atsevišķos redzes laukos.

E-kadherīna ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes

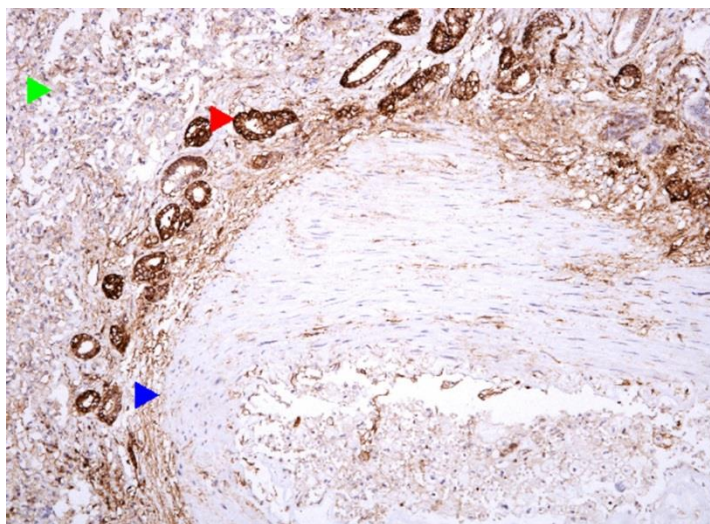
Salīdzināmās grupas	Salīdzināmie lielumi (p = 0,05)		
	Pozitivitāte–negativitāte	Ekspresijas plašums	Reakcijas intensitātes pakāpes
NGŠK ar un bez nefrosklerozes	Fišera tests p = 0,570	$\chi^2 = 11,6$ (p = 0,308)	$\chi^2 = 2,091$ (p = 0,554)
NGŠK ar nefrosklerozi un augstu malignitātes pakāpi lokālās izplatības stadiju	Fišera tests p = 0,404	$\chi^2 = 13,3$ (p = 0,207)	$\chi^2 = 3,76$ (p = 0,288)
NGŠK bez nefrosklerozes un augstu malignitātes pakāpi, lokālās izplatības stadiju	Fišera tests p = 0,560	$\chi^2 = 0,962$ (p = 0,966)	$\chi^2 = 1,659$ (p = 0,646)

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma.

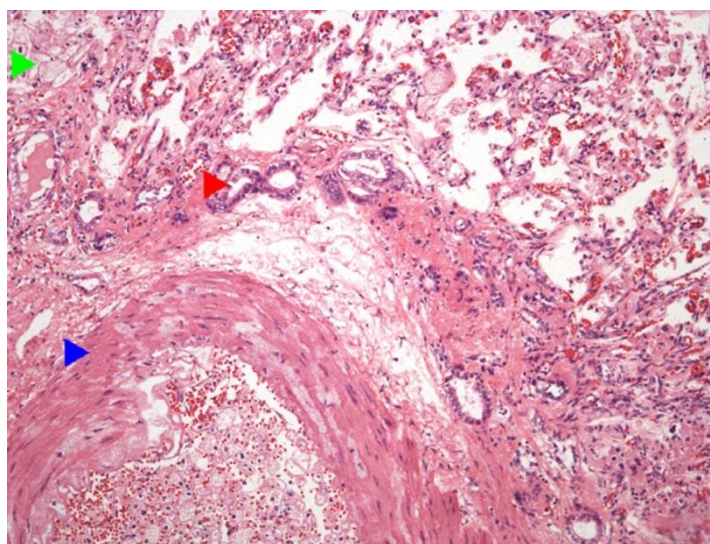
Nekonstatēju statistiski nozīmīgu korelāciju starp E-kadherīna ekspresijas plašumu un malignitātes pakāpi pēc Fūrmana ar faktisko Spīrmena korelācijas koeficientu $R = -0,229$. Nekonstatēju statistiski nozīmīgu korelāciju starp audzēja diametru un E-kadherīna pozitivitāti ($R = -0,041$; $p < 0,05$).

3.3.2. CD44

Izmeklējot nieru audus bez nefrosklerotiskām izmaiņām kā kontroles grupu, CD44 pozitivitāti nieru kanāliņos nenovēroju. Nefrosklerotiski izmainītos audos novēroju nelielu CD44 ekspresijas intensitātes un plašuma pieaugumu nieru kanāliņos. Šādās nierēs vairāk bija arī kapilāru tīklojuma struktūras, iekaisuma infiltrātu elementi. Interesanti bija novērot atsevišķus nieru karcinomu gadījumus, kad tai piegulošos nieru savācējkanāliņos dažkārt konstatēju intensīva rakstura CD44 pozitivitāti (attēls Nr. 3.3.2.1 a un b).

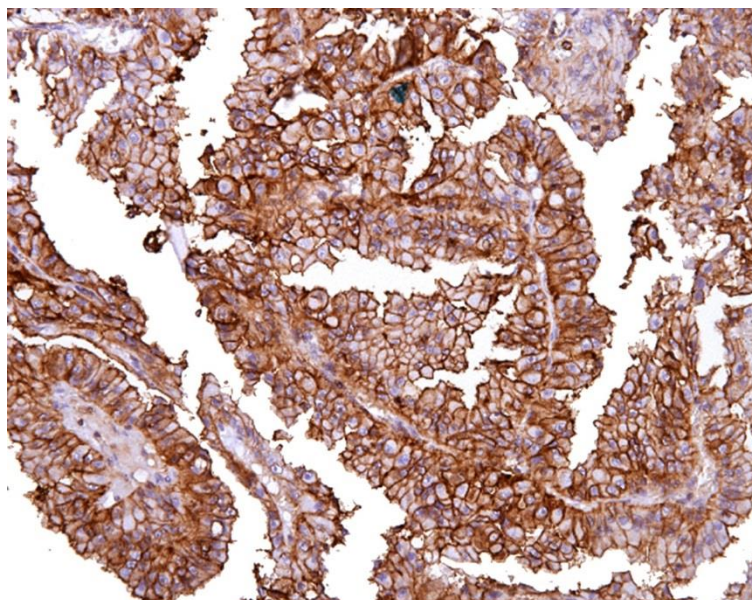


3.3.2.1. a. att. **CD44 ekspresija nieru savācējkanāļos (sarkanā bultā) fibrozi izmainītos audos nieru audzēja zonā (zaļā bultā). Asinsvada sienā (zilā bultā). EnVision, 200× palielinājums**

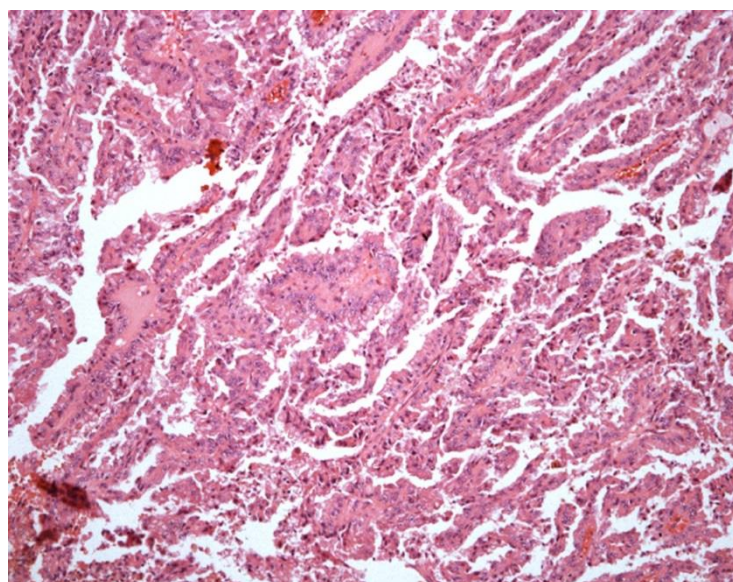


3.3.2.1. b. att. **Gaišo šūnu karcinomas audi (zaļā bultā). Nieres savācējkanāļi (sarkanā bultā), vēnas sienā ar audzēja struktūrām tās lūmenā (zilā bultā). H&E, 200× palielinājums**

Nieres papillāru karcinomu grupā ar augstu malignitātes pakāpi visos gadījumos novēroju nevienmērīgi pozitīvu CD44 reakciju. Tā bija vidēja un intensīva rakstura reakcija audzēja šūnu membrānās (attēls Nr. 3.3.2.2, 3.3.2.3).

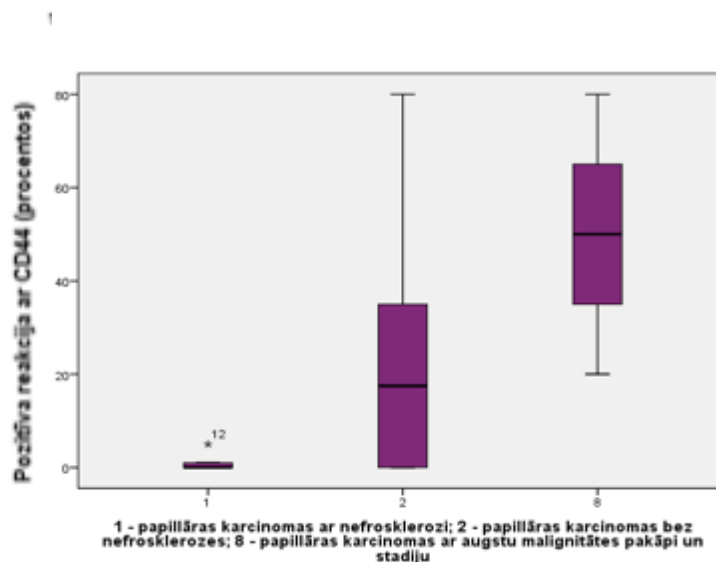


3.3.2.2. att. Izteikta CD44 ekspresija G III papillāras karcinomas šūnu membrānās. *EnVision*, 200× palielinājums



3.3.2.3. att. Papillāra G III nieru šūnu karcinoma. H&E, 100× palielinājums

Papillāras karcinomas ar un bez nefrosklerozes un augstas malignitātes pakāpes grupu reaktivitāte ar CD44 parādīta 3.3.2.4. attēlā. Salīdzinot šajās grupās novēroju atšķirīgu reaktivitāti ar CD44.



3.3.2.4. att. CD44 ekspresija papillārās karcinomās atkarībā no nefroskleroze un intensitātes pakāpes. Ar zvaigznīti apzīmēta pozitīvas reakcijas “ekstrēma” vērtība

Ar nefrosklerozi saistītu papillāru karcinomu grupā CD44 reaktivitāti novēroju vienā gadījumā ar vājas intensitātes šūnu apikālās daļas reakciju, kura neaizņēma vairāk kā 5% no šūnu skaita. Grupā bez nefroskleroze papillāru karcinomu šūnas pozitīva ekspresija bija ar biežāka. To konstatēju 5 gadījumos. Divos gadījumos tā bija vidējas intensitātes, un pārējos 3 gadījumos novēroju vieglas intensitātes reakciju. Praktiski visās papillārās karcinomās novēroju spilgtu CD44 reakciju makrofāgos audzēja papillās. CD44 reaktivitātes statistiskie rādītāji papillāru karcinomu grupās attēloti 3.3.2.1. tabulā.

3.3.2.1. tabula

CD44 ekspresijas analīze papillārās karcinomās atkarībā no nefroskleroze un malignitātes pakāpes

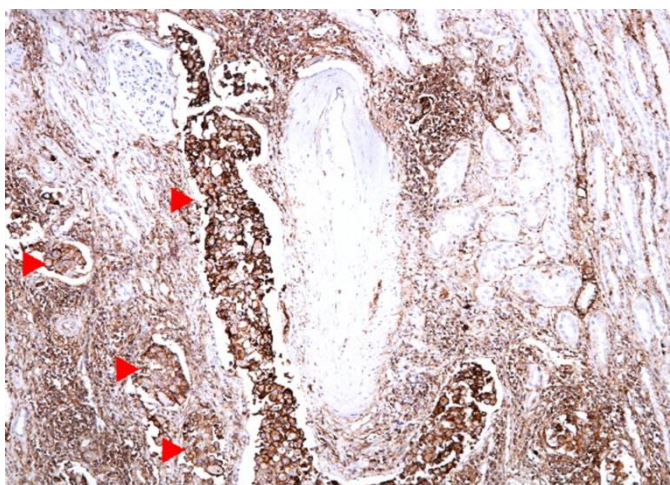
Salīdzināmās grupas	Salīdzināmie lielumi (p = 0,05)		
	Pozitivitāte–negativitāte	Ekspresijas plašums %	Reakcijas intensitātes pakāpes
PNŠK ar un bez nefroskleroze	Fišera tests p = 0,179	$\chi^2 = 6,663$ (p = 0,353)	$\chi^2 = 1,593$ (p = 0,279)
PNŠK ar nefrosklerozi un augstu malignitātes pakāpi, lokālās izplatības stadiju	Fišera tests p = 0,286	$\chi^2 = 6,663$ (p = 0,353)	$\chi^2 = 4,800$ (p = 0,187)
PSK bez nefroskleroze un augstu malignitātes pakāpi, lokālās izplatības stadiju	Fišera tests p = 0,721	$\chi^2 = 7,219$ (p = 0,301)	$\chi^2 = 3,858$ (p = 0,277)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma.

Konstatēju statistiski ticamu Spīrmana korelāciju $R = 0,626$; $p = 0,01$ starp papillāras karcinomas diametru un CD44 ekspresijas plašumu (%). Tāpat atzīmēju statistiski nozīmīgu Spīrmana korelāciju starp karcinomas malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un CD44 ekspresijas plašumu (%), $R = 0,52$; $p < 0,05$.

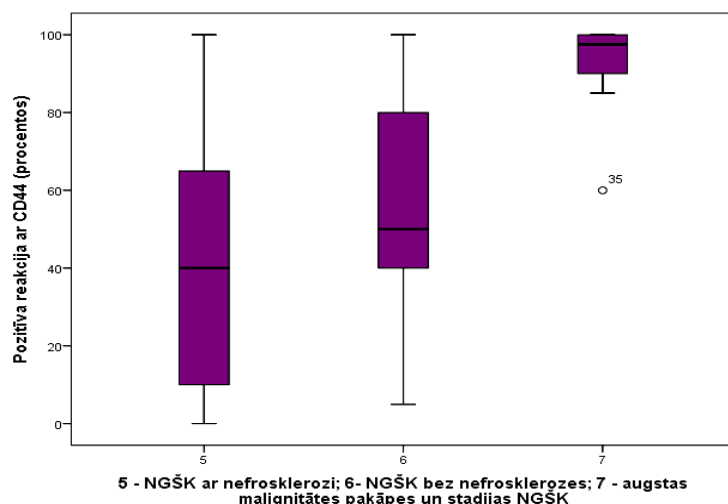
Izmeklējot 7 papillāras adenomas ar nefrosklerozi, tikai vienā gadījumā konstatēju vidējas intensitātes pozitīvu CD44 ekspresiju, kas aizņēma 78,0% no audzēja šūnām. Papillāru adenomu grupā bez nefrosklerozes vienā gadījumā novēroju vāju citoplazmatisku CD44 ekspresiju 5,0% šūnu. Tātad nepastāvēja būtiska pozitivitātes atšķirība starp šīm abām grupām ar faktisko Fišera testu $p = 0,731$ būtiskuma $p = 0,05$ līmenī. Tāpat nepastāvēja pozitivitātes plašuma (%) un reakcijas intensitātes pakāpju atšķirības ar χ^2 testu vērtību 2,026 ($p = 0,363$). Nekonstatēju arī statistiski būtisku korelāciju starp audzēja diametru un CD44 ekspresijas plašuma (%) un reakcijas intensitātes rādītājiem. $R = -0,156$ un $R = -0,116$; $p > 0,05$.

Salīdzinot ar papillāru karcinomu un papillāru adenomu grupām, gaišo šūnu karcinomās novēroju biežāk izteiktu CD44 ekspresiju. CD44 reakcija grupā ar augstas malignitātes pakāpes karcinomām bija spilgti izteikta (attēls Nr. 3.3.2.5).



3.3.2.5. att. **CD44 intensīva reakcija G III nieres gaišo šūnu karcinomā (sarkanās bultiņas). EnVision, 100× palielinājums**

Bieži novēroju CD44 reaktivitāti zemākas malignitātes pakāpes audzēju grupā, bet tā bija vājākas intensitātes. Gaišo šūnu karcinomas ar un bez nefrosklerozes un kontroles grupas reaktivitāte parādīta 3.3.2.6. attēlā.



3.3.2.6. att. CD44 ekspresijas plašums nieru gaišo šūnu karcinomu audos. Ar aplīti apzīmēta pozitīvas reakcijas “izlecošā” vērtība

Nieru gaišo šūnu karcinomu grupā ar nefrosklerozi novēroju mazāku CD44 ekspresijas plašumu (%). Salīdzinot šo grupu ar nieru gaišo šūnu karcinomas grupu bez nefrosklerozi, ieguvu, ka pozitivitātes rādītāji būtiski neatšķiras ar faktisko Fišera testa vērtību $p = 0,5$. Izvērtējot CD44 ekspresijas plašumu audzēja šūnās procentos ar χ^2 testu faktisko vērtību 10,53 ar p vērtību 0,569, reakcijas intensitātes χ^2 testa vērtība 2,286 ar $p = 0,515$. Salīdzinot CD44 ekspresiju nieru gaišo šūnu karcinomu grupā ar nefrosklerozi un augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas karcinomu grupā, ieguvu faktisko Fišera testa vērtību $p = 0,260$. Savukārt, izvērtējot CD44 ekspresijas pozitivitāti procentos, ieguvu faktisko χ^2 $p = 0,043$. Reakcijas intensitātes rādītāju χ^2 testa vērtība 5,660, $p = 0,129$.

Nieru gaišo šūnu karcinomas grupas bez nefrosklerozi un augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas salīdzinājuma rezultāti bija šādi: pozitivitātes Fišera tests $p = 0,520$; ekspresijas plašuma (%) χ^2 testa vērtība $p = 0,041$; intensitātes χ^2 vērtība $p = 0,119$. Pastāvēja statistiski būtiska korelācijas starp CD44 reaktivitātes procentuālām vērtībām un audzēju diametriem ar $R = 0,499$; $p = 0,01$. Arī konstatēju statistiski būtisku korelāciju starp malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un CD44 reaktivitāti; Spīrmena koeficients $R = 0,614$; $p = 0,01$.

3.3.3. Ki-67

Kontroles grupā nieru audos bez nefrosklerozi Ki-67 pozitivitāte proksimālajos kanāliņos svārstījās robežās no 0,1 līdz 0,7%. Distālo kanāliņu šūnu reaktivitāte ar Ki-67 bija no 1,0 līdz 3,0%. Skaidri iezīmējās nieru savācējkanāliņu, distālo kanāliņu un izlocīto

proksimālo kanāliņu proliferācijas aktivitātes atšķirība. Nieru grupā bez nefrosklerozes Ki-67 starp proksimālajiem un distālajiem kanāliņiem atšķīrās ar Manna-Vitneja U kritērija faktisko p vērtību 0,032.

Nierēs ar nefrosklerozī novēroju augstāku Ki-67 proliferatīvā aktivitāti nieru distālajos kanāliņos no 3,0 līdz 5,0%. Salīdzinot nieru grupu bez nefrosklerozes un nefrosklerotiski izmainītas nieres, konstatēju, ka distālo kanālišu proliferatīvā aktivitāte atšķīrās ar faktisko Manna-Vitneja U kritērija p vērtību 0,008. Savukārt, proksimālo kanālu epitēlija proliferatīvā aktivitāte šajās pašās grupās būtiski neatšķīrās ar Manna-Vitneja U kritērija p vērtību 0,421.

Papillārās karcinomās Ki-67 ekspresijas plašums svārstījās no 0,6 līdz 2,0%. Salīdzināju papillārās nieru šūnu karcinomas ar nefrosklerozī un bez nefrosklerozes proliferatīvo aktivitāti. Rezultātā Ki-67 neuzrādīja būtisku atšķirību šajās audzēju grupās. Faktiskās Manna-Vitneja U kritērija p vērtība bija 0,153. Konstatēju statistiski ticamu atšķirību salīdzinot augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas PNŠK un PNŠK ar nefrosklerozī. Ki-67 pozitīvā proliferatīvā aktivitāte atšķīrās ar faktiskajām p vērtībām 0,016. Arī PNŠK grupa bez nefrosklerozes un augstas malignitātes pakāpes PNŠK uzrādīja Ki-67 atšķirības. Sekojoši Manna-Vitneja U kritērija faktiskā p vērtība bija 0,01 (3.3.3.1. tabula).

3.3.3.1. tabula

Ki-67 ekspresijas statistisko rādītāju salīdzinājums starp papillāru nieru šūnu karcinomu grupām

Salīdzināmās grupas	Manna-Vitnija U kritērijs
PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8) un PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un stadiju (n = 3)	Z = 2,582 (p = 0,01)
PNŠK ar nefrosklerozī (n = 5) un PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8)	Z = 0,153 (p = 0,153)
PNŠK ar nefrosklerozī (n = 5) un PNŠK (n = 3) ar augstu malignitātes pakāpi un stadiju	Z = 2,399 (p = 0,016)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma.

PNŠK ar nefrosklerozī proliferatīvā aktivitāte, salīdzinot ar nefrosklerotiski izmainītu nieru kanāliņu epitēlija proliferatīvo aktivitāti, bija statistiski atšķirīga: Manna-Vitneja U kritērija faktiskās p vērtības bija robežās no 0,014 līdz 0,040. Arī PNŠK bez nefrosklerozes proliferatīvās aktivitātes rādītāji bija ar statistiski ticamu atšķirību, salīdzinot ar nieru grupu bez nefrosklerozes (p = 0,006).

Papillārām adenomām Ki-67 ekspresija svārstījās no 0,4 līdz 1,0% gan ar nefrosklerozi saistītās adenomās, gan arī bez tās, Manna-Vitneja U kritērijs $Z = 1,554$ ($p = 0,120$).

Salīdzinot papillāras adenomas bez nefrosklerozes ar nefrosklerotiski neizmainītiem nieru audiem, ieguvu rezultātus, kuri norāda, ka pastāv statistiski ticama Ki-67 ekspresijas atšķirība starp adenomas audiem un nieru proksimālajiem un distālajiem kanāliņiem ar Manna-Vitneja U kritērija faktisko p vērtību 0,006. Atšķirīgākus rezultātus ieguvu salīdzinot nieru papillāras adenomas ar nefrosklerozi un nefrosklerotiski izmainītu nieru grupu. Manna-Vitneja U kritērijs proksimāliem kanāliņiem ar Ki-67 ekspresiju neatšķīrās no papillāras adenomas ar faktisko p vērtību 0,202.

Nieru gaišo šūnu karcinomām raksturīga augstāka proliferatīvā aktivitāte, salīdzinot ar iepriekš aprakstītajiem audzējiem. Šī audzēja apakšgrupās proliferatīvā aktivitāte bija savstarpēji atšķirīga. Proti, nieru NGŠK ar nefrosklerozi Ki-67 ekspresija bija 1,6% audzēja šūnās, bet NGŠK bez nefrosklerozes Ki-67 ekspresijas bija 2,0–3,4% audzēja šūnās. Augstu proliferatīvo aktivitāti novēroju NGŠK salīdzināmā grupā ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju – vidēji 21,0% (95% TI = 14,2–30,1) no audzēja šūnām. Rezultātus salīdzinājām ar NGŠK esošajiem rezultātiem ar Manna-Vitneja U kritēriju (3.3.3.2. tabula).

3.3.3.2. tabula

Ki-67 proliferatīvās aktivitātes salīdzinājums nieru gaišo šūnu karcinomu grupās

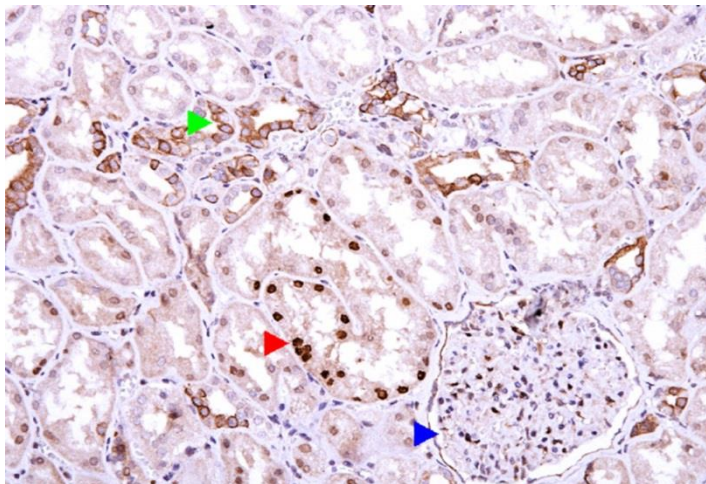
Salīdzināmās grupas	Manna-Vitnija U kritērijs
NGŠK ar nefrosklerozi ($n = 13$) un bez nefrosklerozes ($n = 13$)	$Z = 2,717$ ($p = 0,007$)
NGŠK ar nefrosklerozi, ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju	$Z = 4,223$ ($p = 0,000$)
NGŠK bez nefrosklerozes, ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju	$Z = 4,075$ ($p = 0,000$)

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma.

3.3.4. Ciklīna D1, pRb, p16 ekspresijas salīdzinājums nieru audos ar un bez nefrosklerozes un nieru audzējos

Nefrosklerotiski neizmainītos nieru distālajos un savācējkanāliņos ciklīna D1 ekspresiju novēroju ļoti reti. Savukārt, izlocītajos proksimālajos kanāliņos ciklīna D1

ekspresija bija sīkperēklaina rakstura un to novēroja 0,5% proksimālo kanāliņu šūnās (attēls Nr. 3.3.4.1).



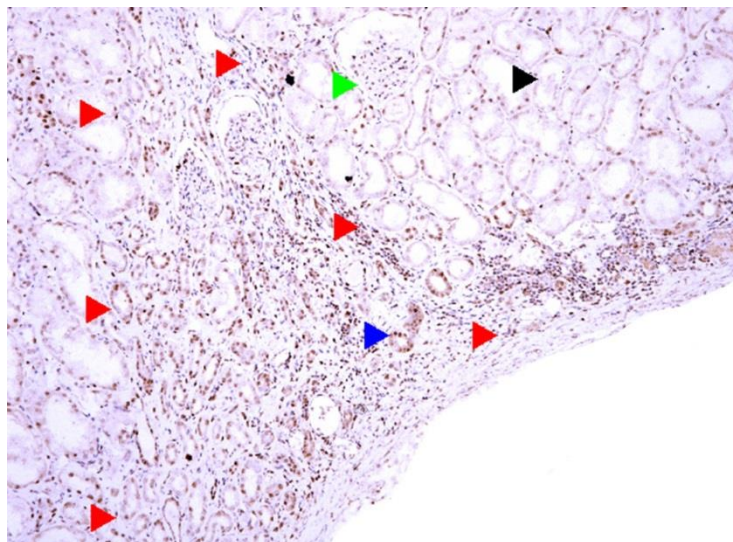
3.3.4.1. att. Ciklīna D1 ekspresija nieru audos bez nefrosklerozes: sīkperēklaina pozitīva reakcija proksimālo kanāliņu epitēlija kodolos (sarkanā bultiņa) un distālo kanāliņu citoplazmā (zaļā bultiņa), glomerulos (zilā bultiņa). *EnVision*, 200× palielinājums

Nefrosklerotiski izmainītu nieru grupā ciklīna D1 ekspresijas pieaugumu novēroju nieru distālajos, proksimālajos un nieru savācējkanāliņos. Savācējkanāliņos to konstatēju vidēji 3,0–5,0% epitēlija šūnu, proksimālajos kanāliņos 7,0% šūnu, kaut gan jāatzīmē, ka vairākos gadījumos šajās zonās reakciju ar ciklīnu D1 vispār nenovēroju. Ciklīna D1 ekspresijas atšķirību starp nieru proksimālajiem un distālajiem kanāliem nekonstatēju ($p = 0,795$). Manna-Vitnija U tests uzrādīja būtisku ciklīna D1 ekspresijas atšķirību starp nefrosklerotiski izmainītām un neizmainītām nierēm gan proksimālajos, gan distālajos un savācējkanāliņos, ar faktisko p vērtību 0,009.

pRb ekspresija nieru audos bez nefrosklerozes bija ar vājas intensitātes reakciju proksimālo kanāliņu epitēlija kodolos, kura aizņēma 70,0% no epitēlija šūnu kopējā skaita. Spēcīgāku (2. un 3. intensitātes pakāpe) reakciju atzīmēju nieru distālajos kanāliņos. Te pozitivitāti novēroju līdz pat 40,0% šūnu. Nekonstatēju citu šūnu struktūru vai citu audu struktūru reakciju ar pRb. Matemātiski aprēķini uzrādīja ticamu atšķirību starp nieru proksimālajiem un distālajiem kanāliņiem. Faktiskā Manna-Vitnija U testa Z vērtība bija 2,522, $p = 0,012$.

pRb ekspresijai nierēs ar nefrosklerozi bija raksturīga intensīvāka reakcija proksimālajos nieru kanāliņos salīdzinājumā ar iepriekšējo grupu. Tā sasniedza 30,0% pozitīvu epitēlija šūnu. Izteiktu, plašu reakciju novēroju nieru distālajos kanāliņos – 80,0% pozitīvu šūnu. Statistiski pastāvēja pRb ekspresijas atšķirība nierēs ar nefrosklerozi un nierēs

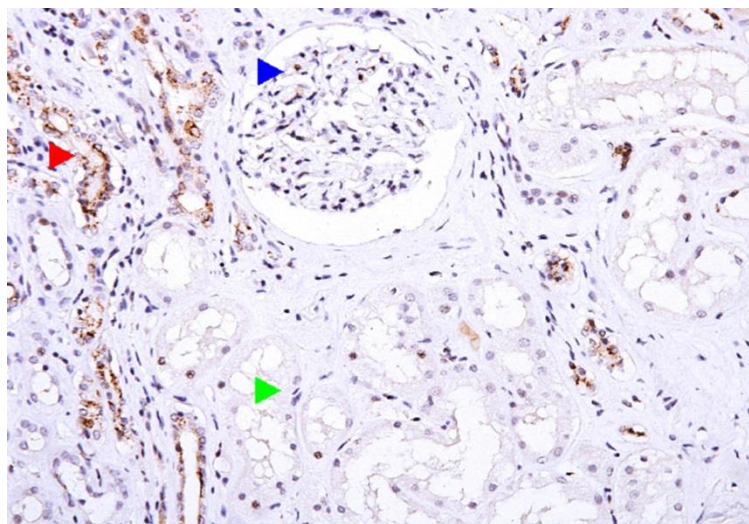
bez tās. Jāatzīmē, ka atšķirība bija gan nieru proksimālos kanāliņos, gan distālajos kanāliņos. Manna-Vitneja U kritērijs proksimālajiem kanāliņiem bija ar p vērtību 0,002 un distālajiem kanāliņiem ar p vērtību 0,003. Visai uzskatāmi atšķirību varēja konstatēt nieru audos ar sīkperēkļainām, rētainām izmaiņām, salīdzinot tos ar blakus esošo neizmainīto interstīciju (attēls Nr. 3.3.4.2).



3.3.4.2. att. Niere ar subkapsulāru ķīļveidīgu rētu (norobežota ar sarkanām bultām) un pRb ekspresija nieru kanāliņos rētā (zila bulta); blakus esošie neizmainītie nieres audi (melnā bultiņa), glomeruls (zaļā bultiņa). *En Vision*, 100× palielinājums

p16 antigēna ekspresija nierēs bez rētainām izmaiņām proksimālos izlocītos kanāliņos bija ļoti izkliedēta. Sīkperēkļaina reakcija bija nieru savācējkanāliņos un distālajos kanāliņos. Arī Manna-Vitneja U tests neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp distālajiem un proksimālajiem kanāliņiem nieru audos bez nefroskleroze (p = 0,079). Reakcijas intensitāte audos ar pozitīvu ekspresiju atbilda 1. pakāpei.

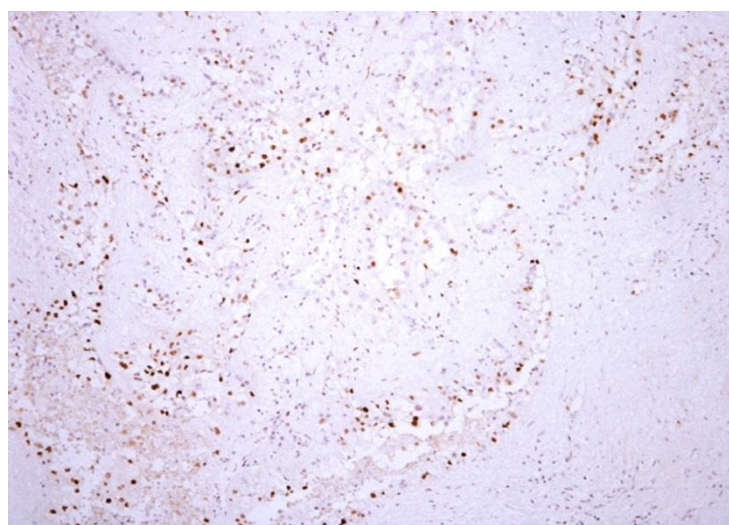
Atšķirīgu ekspresiju novēroju nierēs ar smagu (3. pakāpes) nefrosklerozi. Būtiski pieauga p16 ekspresija nieru distālajos kanāliņos. Tajā pašā laikā proksimālos kanāliņos p16 ekspresijas pieaugumu nenovēroju, vai arī tā bija sīkperēkļaina ar vāju intensitāti. Atšķirība starp šīm struktūrām nierēs ar nefrosklerozi statistiski ar Manna-Vitneja U kritēriju bija būtiska ar p vērtību 0,002. Histoloģiski p16 pozitīvai ekspresijai bija raksturīga kodolu iekrāsošanās. Atsevišķās smagas nefroskleroze zonas novēroju arī citoplazmas iekrāsošanos, pārsvarā apikālajās zonās (attēls Nr. 3.3.4.3).



3.3.4.3. att. **p16 reakcija nefrosklerotiski izmainītā nierē: pozitīva reakcija gan epitēlija citoplazmā, gan kodolos nieru savācējkanāliņu epitēlija šūnās (sarkanā bulta); nieru proksimālo kanāliņu epitēlija šūnās reakciju nenovēro (zaļā bulta); glomeruls (zilā bulta). EnVision, 200× palielinājums**

Rezultātu statistisks salīdzinājums nierēm ar nefrosklerozi un bez tās uzrādīja šādus rezultātus: nieru proksimālā epitēlijā p16 reaktivitāte nebija būtiski atšķirīga ar p vērtību 0,546. Savukārt nieru distālo kanāliņu un proksimālo kanāliņu epitēlija reaktivitāte uzrādīja būtisku atšķirību ($p = 0,008$).

Papillārām nieru šūnu karcinomām ar un bez nefrosklerozes bija raksturīga izteiktāka ciklīna D1 ekspresija (salīdzinot ar nefrosklerotiski izmainītām nierēm), kaut gan bieži vien saglabājās reakcijas perēklains raksturs. Salīdzinot PNŠK ar un bez nefrosklerozes, nekonstatēju ekspresijas atšķirības. Tās atklājās salīdzinājumā ar papillāru karcinomu augstas malignitātes pakāpes grupu (attēls Nr. 3.3.4.4).



3.3.4.4. att. **Ciklīna D1 ekspresija G III papillārā nieru šūnu karcinomā. EnVision, 100× palielinājums**

Līdzīgas atšķirības pastāvēja, izvērtējot reakcijas intensitātes atšķirības. Statistiskie rezultāti apkopoti 3.3.4.1. tabulā.

3.3.4.1. tabula

Ciklīna D1 ekspresijas analīze papildārās karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

Salīdzināmās grupas	Ciklīna D1 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	Ciklīna D1 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8)	Z = 0,914 (p = 0,435)	$\chi^2 = 3,494$ (p = 0,174)
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n = 3)	Z = 2,112 (p = 0,035)	$\chi^2 = 8,000$ (p = 0,018)
PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n = 3)	Z = 2,320 (p = 0,02)	$\chi^2 = 7,219$ (p = 0,027)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma.

No tabulas 3.3.4.1. datiem secinu, ka nepastāv būtiska atšķirība starp nieru šūnu papillārām karcinomām ar un bez nefrosklerozes, bet pastāv būtiskas atšķirības, šos audzējus salīdzinot ar augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības karcinomām.

Savā darbā nekonstatēju statistiski būtisku korelāciju starp PNŠK ar dažādām malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un ciklīna D1 ekspresijas intensitāti (Spīrmana koeficients $R = 0,443$; $p = 0,02$). Tāpat statistiski ticamu atšķirību nekonstatēju starp audzēja diametriem un ciklīna D1 ekspresijas intensitāti (Spīrmana koeficients $R = 0,263$; $p = 0,03$).

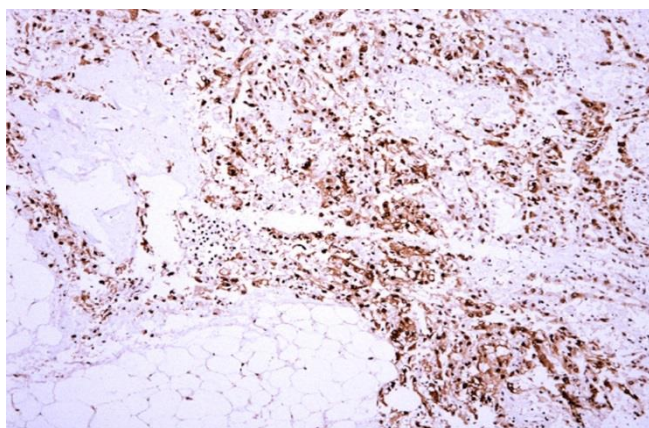
Konstatēju, ka pRb ekspresijas plašums papillāru karcinomu šūnu kodolos bija intensīva rakstura, vietām sasniedzot līdz pat 80,0%. Salīdzinot PNŠK grupas ar un bez nefrosklerozes, būtiskas pRb ekspresijas atšķirības nenovēroju (3.3.4.2. tabula).

pRb ekspresijas analīze papildārās karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

Salīdzināmās grupas	pRb ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	pRb reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8)	Z = 0,889 (p=0,374)	$\chi^2 = 0,627$ (p = 0,429)
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju (n = 3)	Z = 2,249 (p = 0,024)	$\chi^2 = 1,600$ (p = 0,206)
PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju (n = 3)	Z = 2,472 (p = 0,013)	$\chi^2 = 3,438$ (p = 0,064)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papildārā nieru šūnu karcinoma.

Uzskatāmi atšķirīgu pRb ekspresiju novēroju PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un stadiju. Histoloģiski plaši redzes lauki bija ar pRb pozitīviem kodoliem audzēja šūnās (attēls Nr. 3.3.4.5).



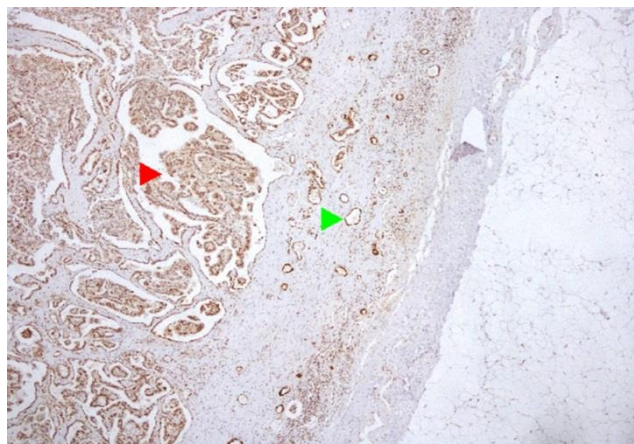
3.3.4.5. att. **pRb ekspresija G III papildārās karcinomas šūnās, kuras aug infiltratīvi taukaudos; nenovēro intensīvu reakciju visā audzējā. EnVision, 100× palielinājums**

Pēc 3.3.4.2. tabulas datiem secināju, ka arī statistiski aprēķini apliecina būtisku pRb antigēna ekspresijas atšķirību.

Korelācijas aprēķini uzrādīja, ka pastāv statistiski būtiska korelācija (p = 0,01) starp PNŠK malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un pRb ekspresiju (Spīrmana R = 0,789). Savukārt,

starp PNŠK diametru un pRb ekspresijas intensitāti statistiski nozīmīgu korelāciju nekonstatēju ($R = 0,223$).

p16 pozitīva ekspresija papillārās karcinomās bija šūnu kodolā (attēls Nr. 3.3.4.6).



3.3.4.6. att. **p16 intensīva reakcija ar nefrosklerozi saistītās papillārās karcinomas šūnu kodolos (sarkanā bultīņā). Ar audzēju saistītā fibrozā kapsula satur atrofiskus nieru kanāliņus ar spēcīgu p16 ekspresiju (zaļā bultīņā). EnVision, 40× palielinājums**

Vairākos gadījumos novēroju arī šūnu membrānas krāsojumu, kuru nevērtēju kā pozitīvu reakciju. Ar nefrosklerozi saistītās PNŠK reakciju ar p16 novēroju visos gadījumos. Arī bez nefrosklerozes PNŠK visos gadījumos novēroju p16 ekspresiju, kura, salīdzinot ar iepriekš aprakstīto grupu, procentuāli bija mazāka. Augstas malignitātes pakāpes papillārās nieru šūnu karcinomās reakcija bija vājāka, un vienā gadījumā p16 ekspresiju vispār nenovēroju. p16 savstarpējs salīdzinājums PNŠK ir attēlots 3.3.4.3. tabulā.

3.3.4.3. tabula

p16 ekspresijas analīze papillārās karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

Salīdzināmās grupas	p16 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	p16 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK bez nefrosklerozes (n = 8)	$Z = 2,137$ (p = 0,033)	$\chi^2 = 0,725$ (p = 0,124)
PNŠK ar nefrosklerozi (n = 5) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju (n = 3)	$Z = 2,236$ (p = 0,025)	$\chi^2 = 2,880$ (p = 0,237)

3.3.4.3. tabulas turpinājums

Salīdzināmās grupas	p16 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	p16 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
PNŠK bez nefroskleroze (n = 8) PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju (n = 3)	Z = 1,743 (p = 0,081)	$\chi^2 = 4,278$ (p = 0,118)

Tabulā lietotie saīsinājumi: PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma.

p16 intensitātes rādītāji nedeva atšķirīgus rezultātus šajās trijās PNŠK grupās. Jāatzīmē, ka pozitivitātes relatīvā plašuma rādītāji bija statistiski atšķirīgi PNŠK ar nefrosklerozi, salīdzinot ar PNŠK bez nefroskleroze un augstas malignitātes pakāpes PNŠK.

Korelācijas analīze parādīja, ka pastāv statistiski būtiska apgriezta korelācija $R = -0,509$ un $p = 0,05$ starp PNŠK malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un p16 ekspresijas plašumu. Savukārt starp PNŠK diametru un p16 ekspresijas plašumu šāda korelācija nebija statistiski būtiska $R = -0,473$ $p > 0,05$.

Ciklīna D1 ekspresija nieru papillārās adenomās bija perēķļaina. To novēroju visās papillārajās adenomās ar un bez nefroskleroze. Ekspresijas relatīvais plašums papillāru adenomu šūnās bija 5,0%. Salīdzinot papillāras adenomas ar un bez nefroskleroze, konstatēju, ka nepastāv būtiska ciklīna D1 ekspresijas atšķirība šajās audzēju grupās ar faktiskajām $Z = 1,230$ un $p = 0,219$ vērtībām. χ^2 kvadrāta tests, salīdzinot reakcijas intensitātes rādītājus audzēja šūnās, neuzrādīja būtisku atšķirību ($\chi^2 = 2,026$; $p = 0,363$). Nepastāvēja būtiska Spīrmana testa korelācija starp papillāru adenomu diametriem un ciklīna D1 ekspresiju ($R = 0,497$).

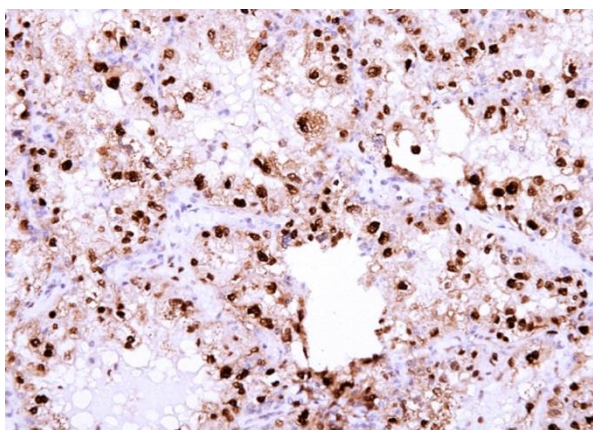
Ļoti neviendabīgu pRb pozitīvu ekspresiju ieguvu, izmeklējot papillāras adenomas. Pozitīvu ekspresiju novēroju 70,0% gadījumu, un tās relatīvais plašums svārstījās no 20,0–80,0% šūnu. Arī reakcijas intensitātes rādītāji bija daudzveidīgi. Salīdzinot papillāras adenomas ar nefrosklerozi un bez tās, konstatēju, ka nepastāv būtiska statistiska atšķirība pRb ekspresijas rādītājos ($Z = 0,646$; $p = 0,518$). Reakcijas intensitātes rādītāji arī neuzrādīja būtiskas atšķirības ($p > 0,05$).

Analizējot pRb ekspresiju, nekonstatēju statistiski būtisku korelāciju starp papillāru adenomu diametru un reakcijas intensitātes pakāpi.

p16 pozitīvu ekspresiju papillārās adenomās konstatēju 90% gadījumu. Pozitivitāte svārstījās no 10 līdz 80% šūnu. Statistiskie aprēķini neuzrādīja būtisku p16 ekspresijas

atšķirību papillārās adenomās ar un bez nefroskleroze ar Manna-Vitneja U kritērija vērtību $Z = 0,504$ un p vērtību $0,614$. Nekonstatēju statistiski būtisku korelāciju starp papillāru adenomu diametru un p16 ekspresiju.

Nieru gaišo šūnu karcinomām visos gadījumos novēroju pozitīvu ciklīna D1 imūnhistoķīmisko reakciju šūnās, kaut gan reakcijas intensitāte un plašums bija svārstīgi. NGŠK ar nefrosklerozi un bez tās ciklīna D1 ekspresijas plašums svārstījās no 15,0–65,0%. Tajā pašā laikā augstas malignitātes pakāpes nieru gaišo šūnu audzējos pozitivitāte svārstījās no 30,0–90,0% (attēls Nr. 3.3.4.6).



3.3.4.6. att. Ciklīna D1 ekspresija G III nieru gaišo šūnu karcinomas audos. *EnVision*, 400× palielinājums

Nekonstatēju statistiski būtisku korelāciju starp ciklīna D1 ekspresijas plašuma rādītājiem un audzēja malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana. Nenovēroju korelāciju starp audzēja diametru un ciklīna D1 ekspresiju. Ciklīna D1 ekspresijas salīdzinājums apkopots 3.3.4.4. tabulā.

3.3.4.4. tabula

Ciklīna D1 ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās atkarībā no nefroskleroze un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

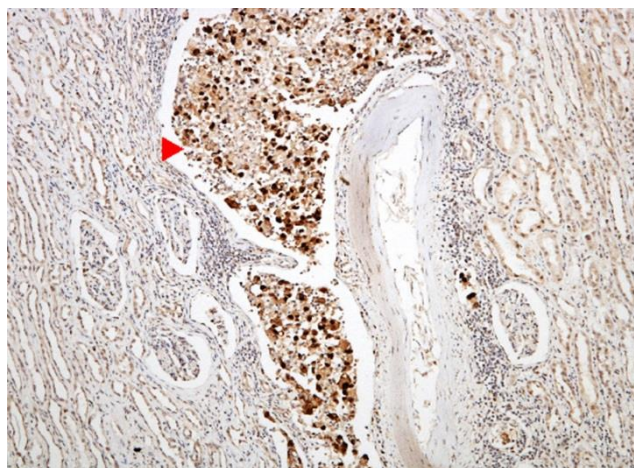
Salīdzināmās grupas	Ciklīna D1 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	Ciklīna D1 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) bez nefroskleroze (n = 13)	$Z = 1,467$ ($p = 0,142$)	$\chi^2 = 1,111$ ($p = 0,574$)

Salīdzināmās grupas	Ciklīna D1 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	Ciklīna D1 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n = 12)	Z = 3,089 (p = 0,002)	$\chi^2 = 12,673$ (p = 0,002)
NGŠK bez nefrosklerozes (n=13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n=12)	Z = 2,349 (p = 0,009)	$\chi^2 = 9,167$ (p = 0,01)

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma.

Nepastāvēja būtiska ciklīna D1 ekspresijas atšķirība starp NGŠK ar nefrosklerozi un bez tās. Savukārt pastāvēja būtiska atšķirība starp nieru gaišo šūnu karcinomām ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju. Arī reakcijas intensitātes rādītāji bija ar līdzīga rakstura atšķirībām.

Fosforizētais retinoblastomas antigēns gaišo šūnu karcinomās uzrādīja augstu ekspresijas pakāpi gan ekspresijas plašuma, gan intensitātes rādītāju grupās. Pozitivitāti novēroju gan saistībā ar nefrosklerozi, gan bez tās. Spēcīgi izteiktu pRb ekspresiju novēroju augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas NGŠK (attēls Nr. 3.3.4.7).



3.3.4.7. att. pRb ekspresija G III nieres gaišo šūnu karcinomas šūnās (sarkanā bultīņa). *EnVision*, 200× palielinājums

Arī matemātiski aprēķini uzrādīja statistiski nozīmīgu korelāciju starp malignitātes pakāpēm un pRb ekspresijas intensitāti ($R = 0,495$; $p = 0,001$), kā arī starp audzēja diametra rādītājiem un pRb ekspresiju ($R = 0,381$; $p = 0,05$).

pRb ekspresijas salīdzinājums starp NGŠK karcinomām ar un bez nefroskleroze kā arī augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas NGŠK grupām ir apkopots 3.3.4.5. tabulā.

3.3.4.5. tabula

pRb ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās atkarībā no nefroskleroze un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

Salīdzināmās grupas	pRb ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	pRb reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) NGŠK bez nefroskleroze (n = 13)	Z = 1,361 (p = 0,173)	$\chi^2 = 4,444$ (p = 0,104)
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n = 12)	Z = 2,186 (p = 0,029)	$\chi^2 = 2,780$ (p = 0,249)
NGŠK bez nefroskleroze (n = 13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālas izplatības stadiju (n = 12)	Z = 3,560 (p = 0,00)	$\chi^2 = 1,629$ (p = 0,443)

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma.

Nekonstatēju pRb atšķirīgu ekspresijas plašumu NGŠK ar un bez nefroskleroze. Augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas NGŠK grupā, salīdzinot ar NGŠK ar un bez nefroskleroze, novēroju statistiski ticamu ekspresijas atšķirību. Izvērtējot pRb reakcijas intensitātes rādītājus, nevienā no šīm grupām nekonstatēju statistiski ticamu atšķirību.

Krāsojumos ar p16 konstatēju ļoti neviendabīgu pozitivitāti. Pozitīvās ekspresijas plašums NGŠK ar un bez nefroskleroze svārstījās no 5,0–80,0%. Histoloģiski bija raksturīga pārēklaina ekspresija kodolos, atsevišķos gadījumos ar šūnu citoplazmas iekrāsošanos (šo pazīmi p16 pozitivitātes izvērtēšanā neņemu vērā). Ļoti augsts negativitātes rādītāju īpatsvars bija augstas malignitātes pakāpes NGŠK grupā. Konstatēju apgriezti proporcionālu korelāciju starp p16 ekspresiju un NGŠK malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana ar Spīrmana korelācijas koeficientu $R = -0,233$.

p16 ekspresijas salīdzinošā analīze NGŠK ar un bez nefroskleroze un augstas malignitātes pakāpes un stadijas nieru gaišo šūnu karcinomās apkopota 3.3.4.6. tabulā.

p16 ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas

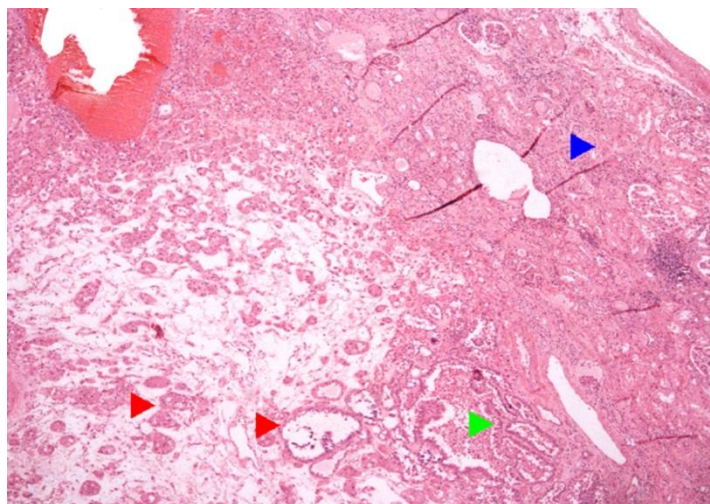
Salīdzināmās grupas	p16 ekspresijas plašuma salīdzinājums, Manna-Vitnija U kritērijs	p16 reakcijas intensitātes salīdzinājums, χ^2 tests
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) NGŠK bez nefrosklerozes (n = 13)	Z = 1,966 (p = 0,049)	$\chi^2 = 14,267$ (p = 0,03)
NGŠK ar nefrosklerozi (n = 13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju (n = 12)	Z = 2,131 (p = 0,033)	$\chi^2 = 13,582$ (p = 0,04)
NGŠK bez nefrosklerozes (n = 13) NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības (n = 12)	Z = 1,192 (p = 0,233)	$\chi^2 = 0,552$ (p = 0,907)

Tabulā lietotie saīsinājumi: NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma.

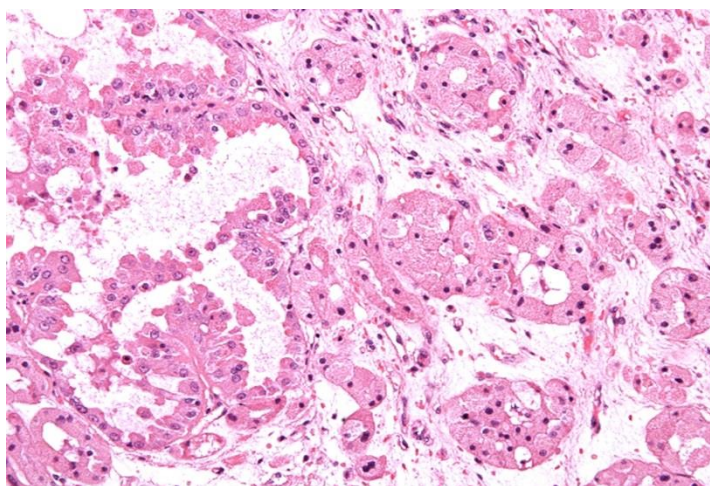
Neliela, bet statistiski ticama atšķirība pastāv starp karcinomām ar un bez fona nefrosklerozes. Tāpat atšķirība pastāv starp augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas NGŠK un NGŠK ar fona nefrosklerozi.

3.3.5. Ar terminālām nieru izmaiņām un iegūtu cistisku slimību asociēta nieru šūnu karcinoma

Izmeklējot nieres ar smagu, terminālu nefrosklerozi, kā nejaušu atradni darba izstrādes procesā divos gadījumos konstatēju nieru šūnu karcinomas, kuras literatūrā apzīmē kā nieru šūnu karcinomas asociētas ar terminālām nieru izmaiņām un iegūtu nieru cistisku slimību. Audzējus konstatēju smagi nefrosklerotiski izmainītā nierē. Makroskopiski veidojumi bija 3 un 5 milimetri diametrā. Histoloģiski audzēja šūnas bija ar akcentēti eozinofīlu, graudainu citoplazmu. Šūnas veidoja papillāras un solīdas sīkas ligzdiņas (attēli Nr. 3.3.5.1 un 3.3.5.2).

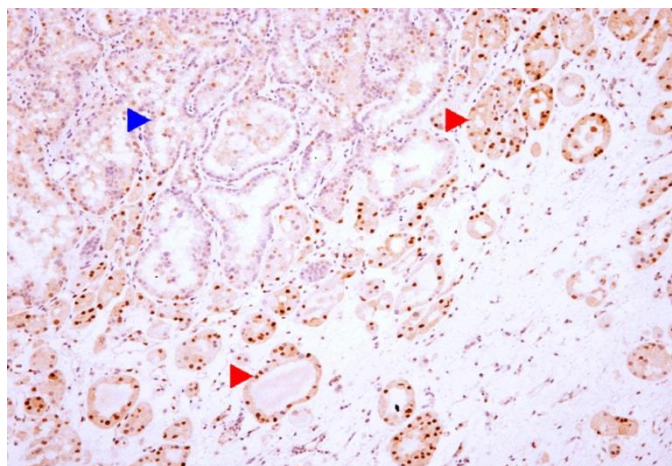


3.3.5.1. att. Onkocitoīda nieru šūnu karcinoma (sarkanās bultiņas) – eozinofilas šūnas ar lielu citoplazmu, nelielu kodolu atipiju, kuras robežojas ar papillārām struktūrām no līdzīgām šūnām (zaļā bulta). Niere ar terminālām nefrosklerozes izmaiņām (zilā bulta). H&E, 40× palielinājums



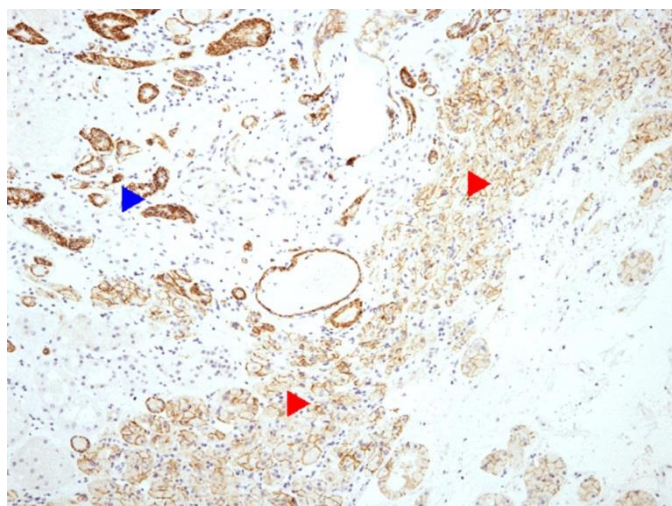
3.3.5.2. att. Ar iegūtu nierēs cistisko slimību asociēta nieru šūnu karcinoma ar lielām, eozinofilām šūnām, kuras veido papillāras struktūras un onkocitomai līdzīgas šūnu ligzdiņas. H&E, 200× palielinājums

Daudzviet konstatēju oksalātu kristālus nierēs parenhīmā un audzējā. Imūnhistoķīmiski audzēja šūnas bija CD10, CK7 negatīvas. Ciklīna D1 ekspresija bija 20–40% no audzēja laukuma (attēls Nr. 3.3.5.3).



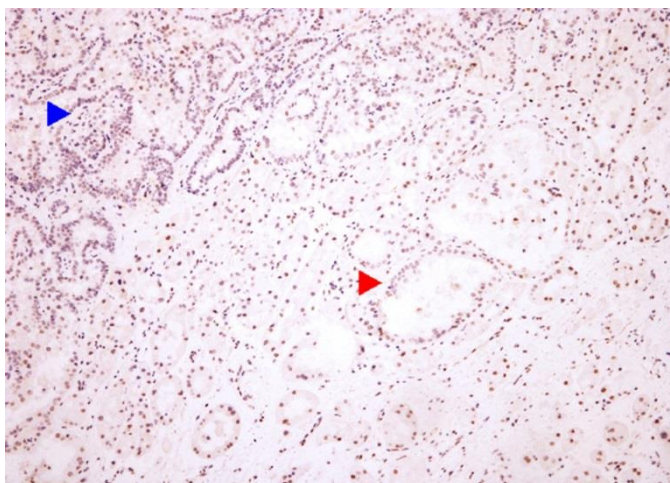
3.3.5.3. att. Ciklīna D1 perēklaina ekspresija ar terminālām nieru izmaiņām saistīta audzēja šūnās (sarkanās bultiņas), bet vājāka reakcija audzēja papillārajā komponentā (zilā bultiņa). *EnVision*, 200× palielinājums

Novēroju E-kadherīna difūzi pozitīvu citoplazmas reakciju audzēja šūnās, kura, salīdzinot ar nieru savācējkanāļiem un distālajiem kanāļiem, bija vājāka (attēls Nr. 3.3.5.4).



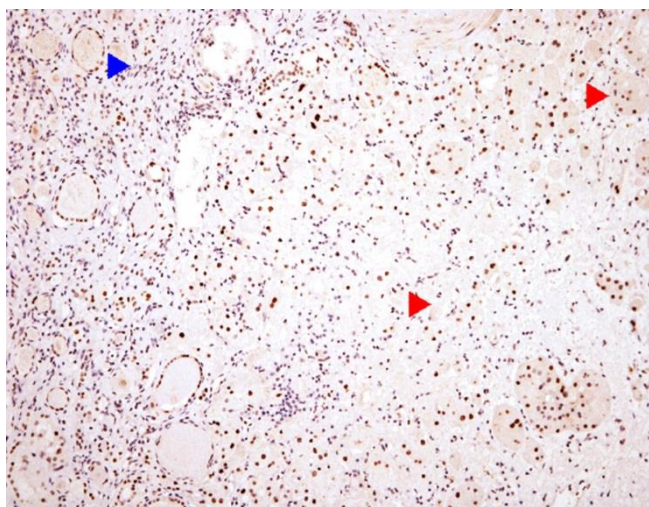
3.3.5.4. att. E–kadherīna vājāka ekspresija audzēja šūnās (sarkanās bultiņas) un spēcīgāka reakcija nieru savācējkanāļos (zilā bulta). *EnVision*, 100× palielinājums

Salīdzinoši pRB ekspresija bija nedaudz vājāka (attēls Nr. 3.3.5.5).



3.3.5.5. att. pRb ekspresija ar terminālām izmaiņām saistīta nieru audzēja papillārajās un tubulārajās struktūrās (sarkanās un zilās bultiņas). *EnVision*, 200× palielinājums

Konstatēju izteiktu p16 reakciju audzēja 30% šūnu (attēls Nr. 3.3.5.6).



3.3.5.6. att. p16 izteikta ekspresija ar terminālām izmaiņām saistīta nieru audzēja šūnās gan tubulārās (sarkanās bultas), gan papillārās struktūrās (zilā bulta). *EnVision*, 200× palielinājums

4. DISKUSIJA

Tieši agrīnajās stadijās nieru audzēji ir ļoti reti sastopami morfoloģiskajā materiālā. Pēc vairāku gadu gara darba ir iegūts Latvijā unikāls materiāls, kurš atspoguļo pašas sākotnējās izmaiņas nieru audos tik sarežģītajā audzēja veidošanās procesā. Ir apkopoti nieru audzēji ar peritumorozām izmaiņām, gan dažādas nieru audu pārmaiņas dažādu slimību gadījumos, kā arī veikts imūnhistoķīmiskās ekspresijas salīdzinājums audzējiem ar un bez nefrosklerozes. Protams, lai raksturotu peritumorozās audu struktūras, ļoti maz bija datu literatūrā, kuri ļautu sistematizēt nieru audu izmaiņas, klasificēt bojājumu smaguma pakāpes. Šī iemesla dēļ dažādi bojājumu smaguma kritēriji tika izstrādāti no jauna vai arī aizgūti no radniecīga rakstura izmaiņām.

Pētot nefrosklerozes un dažādu nieru struktūru izmaiņu tiešu saistību ar iniciālām neoplastiskām izmaiņām, literatūrā neatradu datus, kuri raksturotu nefrosklerozes dažādas izteiktības pakāpes un attiecīgos noteikšanas kritērijus. Ir atsevišķi pētījumi, kuros autori atzīmē nieru audzēju saistību ar iepriekš esošām slimībām [Ganzen et al., 1989]. Klīniski ir skaidri definēta nieres saslimšanu terminālā stadija (*end stage renal disease – ESRD*). Šiem pacientiem ir hroniska nieru mazspēja, un tie tiek iekļauti nieru aizstājterapijas programmā. Definīcijas pamatā ir glomerulārā filtrācijas ātruma izmaiņas, parametram kļūstot mazākam nekā 15 ml/min/1,73 m² [Furness et al., 2003; Michael et al., 2007]. Šai slimībai ir raksturīga morfoloģiskā aina, kaut gan vairākas pazīmes ir daudzveidīgas un atkarīgas no slimību izraisošā faktora, t.sk., cukura diabēts, intersticiāls nefrīts u.c. [Riede et al., 2004]. Izmaiņas skar nieru interstīciju, glomerulus, asinsvadus, nieru kanāliņus [Michael et al., 2007]. No manā pētījumā iekļautajiem gadījumiem tikai neliela daļa atbilda nieru slimības gala stadijai. Hroniskas nieru slimības gadījumā, kad glomerulārais filtrācijas ātrums ir robežās no 15 līdz 60 ml/min/1,73 mm² vai arī nav samazināts, bieži ir saglabātas nieru kompensatoras spējas, tādēļ nieru audu bojājuma gadījumos nieres spēj uzturēt elektrolītu un šķidruma līdzsvaru organismā un izvadīt metabolisma gala produktus.

Lai histoloģiski noteiktu nieru audu bojājuma raksturu un izteiktības pakāpes, lai noteiktu to iespējamo saistību ar audzēju veidošanos, izvēlējos izmaiņu aprakstu pēc Banfas klasifikācijas [Colvin et al., 2007], kura paredzēta nieru transplantāta hroniska bojājuma (tremes) aprakstam, kaut gan daļa no šiem kritērijiem ir grūti reproducējami (pastāv atšķirīgas interpretācijas risks) ar *kappa* pakāpi 0,195–0,375 [Serón et al., 2002; Furness et al., 2003]. Mikroskopiskās nefrosklerozes pazīmes pilnībā neatspoguļo arī procesa plašumu. Atsevišķi autori, definējot nefrosklerozi, aprakstīja to kā dažādas izteiktības rētainas izmaiņas vai

granulācijas, vai arī kā izteiktu nieru cirozi ar nieres formas deformāciju. Akcents tiek likts uz saslimšanu grupām, kuras izraisa rētošanos. Tā, piemēram, pētījumā, kurā bija apkopoti 150 gadījumi ar nieru šūnu karcinomām, pacientiem 64,7% gadījumos klīniski bija ilgstoša tādas slimības anamnēze, kurai morfoloģiski raksturīga nefroskleroze. 26,9% gadījumu tā bija arteriāla hipertensija, cukura diabēts vai renovaskulāra hipertensija. Otrajā vietā (17,9% gadījumu) bija nierakmeņu slimība un hronisks pielonefrīts. Pārējos gadījumos bija nieru cistiskas slimības un traumas. Šajā gadījumā autori nenorāda, cik plašas un smagas ir bijušas fona izmaiņas [Ganzen et al., 1989].

Šī darba mērķis ir konstatēt – ar kādām nieru audu struktūru izmaiņām ir saistīta audzēju veidošanās. Manā darbā tika izmeklēti 304 nieru audzēju gadījumi, un nefroskleroze smagumu definēju gan makroskopiski, gan mikroskopiski [Sperga et al., 2009]. Dažādiem morfoloģiskiem nieru audzēju veidiem bija atšķirīga saistība ar makroskopiskām nefroskleroze smaguma pakāpēm. Visizteiktākā saistība ar trešās pakāpes nefrosklerozi bija papillārām nieru šūnu karcinomām (50,0% gadījumos tās bija ar smagām nefrosklerotiskām fona izmaiņām). Literatūrā ir dati, kas atzīmē augstu papillāras nieru šūnu karcinomas sastopamības biežumu nierēs ar terminālām nieru izmaiņām, salīdzinot ar papillāras karcinomas sastopamības biežumu nierēs bez fona izmaiņām. Jāņem vērā fakts, ka visu histoloģisko veidu audzēji visbiežāk bija sastopami tieši nierēs ar nefrosklerozi [Hughson et al., 1996; Ikeda et al., 2002]. Pārējie audzēji: nieru gaišo šūnu karcinoma, hromofobo nieru šūnu karcinoma, onkocitoma galvenokārt bija nierēs ar pirmās un otrās pakāpes nefrosklerotiskām izmaiņām. Šie rezultāti nav pretrunā ar pētījumiem, kuri atzīmēja, ka 82,7% nieru vēžu gadījumu fonā bija novērotas nefrosklerotiskas izmaiņas, kuras bija saistītas ar arteriālo hipertensiju, cukura diabētu, kā arī ar hronisku pielonefrītu [Ganzen et al., 1989]. Tajā pašā laikā autori neaprakstīja nefroskleroze izteiktības pakāpes un tās plašumu. Fona izmaiņas nierēs un to saistība ar nieru audzējiem ir minētas arī citās publikācijās [Budin et al., 1984; Hughson et al., 1996]. Izvērtējot nieru audzēju malignitātes pakāpes un to saistību ar nefrosklerozi, novēroju vāju, apgriezti proporcionālu korelāciju starp nefroskleroze smaguma un audzēju malignitātes pakāpēm. Jāatzīmē, ka nevienā smagas nefroskleroze gadījumā (kura atbilda terminālām nieru saslimšanas izmaiņām) es nekonstatēju augstas malignitātes pakāpes audzējus. Līdzīga korelācija pastāvēja ar audzēja lokālas izplatības stadijām. Smagas vai terminālas nieru izmaiņas nebija saistītas ar augstāku audzēja stadiju par pT1b. Kaut gan nieru saslimšanas terminālas izmaiņas konstatēju 7 gadījumos no 304 nieru audzējiem, jādoma, ka ar ESRD asociētas nieru šūnu karcinomas ir ar mazāk agresīvu bioloģisko potenciālu. Daļēji līdzīgus secinājumus atradu arī publikācijās,

kurās atzīmē, ka pārsvarā audzēji, kuri ir asociēti ar nieres terminālām izmaiņām ir nelieli un ar zemu metastātisku potenciālu, kaut gan ir arī aprakstītas nieru šūnu karcinomas ar šīm fona izmaiņām, kuras ir ar agresīvu gaitu un metastazē [Ogata et al., 1990; Tickoo et al., 2006]. Par labu hipotēzei, ka ESRD saistās ar zemāka bioloģiskā potenciāla audzējiem, liecina arī biežāka hroniska nieru slimība pēc mazāku audzēju ķirurģiskas ārstēšanas.

Izpētot 304 nieru audu paraugus ar audzējiem, 46,7% gadījumu konstatēju arī citus jaunveidojumus un nieru kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas. Literatūrā ir maz datu, kuros būtu apskatītas sākotnējas neoplastiskas izmaiņas nierēs ar jau esošiem audzējiem. Morads 1994. gadā aprakstīja displastiskas izmaiņas nieru kanālu epitēlijā ap nieru šūnu karcinomu perēkļiem. Tās viņš konstatēja 30 gadījumos no 110 nieru audu paraugiem. Autori atzīmē, ka līdz šim nav literatūrā detalizētāk apskatīts jēdziens – *tubulārā epitēlija displāzija*, tā definīcija un lokalizācija, saistība ar dažādiem audzēju veidiem. Autori par displastisku epitēliju uzskatīja nieru kanāliņu šūnu sablīvējumus ar kodoliem – 2–3 reizes lielākiem par normālu kanāliņu epitēlija kodolu. Displastiskā epitēlija kodoli bija vakuolizēti un saturēja skaidri saskatāmus kodoliņus [Mourad et al., 1994]. Līdzīga rakstura izmaiņas tika atzīmētas pacientiem ar iegūtu nieru cistisku slimību, kuri saņēma nieru aizstājējterapiju ar hemodialīzi [Hughson et al., 1980]. Arī manā darbā visbiežāk epitēlija displāzijas perēkļus konstatēju sklerotiski izmainītos nieru audu apvidos – nieru audzēju tuvumā. Nieru audzēji atkarībā no sava morfoloģiskā veida, bieži izraisa iekaisīgas izmaiņas ar fibrozi audos ap audzēju un tā izveidojas smaga nefroskleroze, tādējādi radot perēkļainas termināla tipa audu izmaiņas. Atzīmējot neoplastiskās izmaiņas šajās zonās un salīdzinot tās ar citu neoplastisko izmaiņu biežumu, varētu precīzāk izteikties par nefrosklerozes lomu audzēja veidošanās procesā. Šīs izmaiņas ap audzēju morfoloģiski atbilst nieru slimības gala stadijai, bet tām ir nelieli izmēri un neaizņem visus nieres audus. Šajās zonās bieži konstatēju jaunveidojumus. Pastāv proporcionāla vidēji cieša korelācija starp makroskopiskām nefrosklerožu smaguma pakāpēm un jaunveidojumu atradi (Spīrmana korelācijas koeficients $R = 0,596$; $p = 0,01$), kas liek domāt, ka risks veidoties audzējiem ir lielāks plašākās rētainu izmaiņu zonās. Kanāliņu cistiskas izmaiņas konstatēju aptuveni 50,0% nieru audzēju gadījumos. Vidēji cieša saistība pastāv starp nieru kanālīšu cistiskām izmaiņām un nieru papillārām adenomām (Spīrmana koeficients $R = 0,52$; $p = 0,01$). Bieža sākotnējo neoplastisko procesu sastopamība nierēs ar audzējiem, salīdzinot ar nefrosklerozi bez audzējiem, liek domāt, ka radušies kancerogēnie faktori izveido ne tikai vienu audzēju nierē, bet gan skar arī pārējos nieres audus. Nefroskleroze ar hronisku audu hipoksiju inducē jaunu audzēju veidošanos rētaini izmainītajās zonās. Nieru gaišo šūnu karcinomas bija mazāk saistītas ar nieru kanālu

sīkcistiskām izmaiņām, salīdzinot ar papillārām adenomām. Onkocitāru adenomu, angiomiolipomu gadījumos šādu saistību ar iepriekš aprakstītajām izmaiņām nekonstatēju, kaut gan arī šos audzējus konstatēju biežāk, salīdzinot ar kontroles grupu (no 304 nieru audzējiem onkocitāras adenomas konstatēju 8 gadījumos un angiomiolipomas 4 gadījumos).

Konstatēju, ka nefroskleroze grupās audzēju sastopamība ir 56 reizes lielāka, salīdzinot ar nefrosklerotiski neizmainītu kontroles nieru grupu. Literatūrā augsts risks saslimt ar nieru audzējiem ir atzīmēts divu smagu, savstarpēji saistītu nieru patoloģiju gadījumos – nieres terminālu izmaiņu un iegūtas nieru cistiskas slimības (*acquired renal cystic disease – ARCD*) gadījumos [Woldu et al., 2014]. Radioloģiska hemodialīzes pacientu izmeklēšana rāda, ka pirmajos trīs hemodialīzes gados nierēs notiek atrofijas procesi un samazinās nieru izmēri. Ceturtajā gadā nieres sāk palielināties, kas vērtējama kā ARCD saslimšanas sākuma pazīme [Levine et al., 1991; Grantham et al., 1990]. Visbiežāk to konstatē pacientiem ar arteriālu hipertensiju un glomerulonefrītu, retāk ar cukura diabētu. Jāatzīmē, ka šīs slimības attīstība ir saistīta ar hemodialīzes ilgumu. Jau pēc 5–10 hemodialīzes gadiem ARCD konstatē 60–90% pacientu [Matson et al., 1990]. Saslimstība ar nieru šūnu karcinomu ARCD grupā tiek reģistrēta 6 reizes biežāk nekā grupā ar ESRD. Pacienti, kuriem veidojas nieru audzēji, šajā grupā ir 10–12 gadus jaunāki [Hughson et al., 1986; Port et al., 1989; MacDougall et al., 1990; Levine et al., 1991]. Nieru šūnu karcinomas konstatē 4,2% ESRD [Denton et al., 2002; Doublet et al., 1997]. Pētāmajā grupā ar 107 nefroskleroze gadījumiem saslimstība ar nieru audzējiem (gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem) pieaug 56 reizes. Šāds rezultāts ir kritiski jāvērtē, jo pētāmā grupa ar nieru audzējiem bez fona izmaiņām ir salīdzinoši neliela, kā arī nefrosklerotiski izmainītas nieru grupas ietver sevī gan terminālas nieru izmaiņas, gan dažādas pakāpes nieru bojājumus, kuri neatbilst morfoloģiskiem ESRD kritērijiem. ESRD atbilda manis noteiktā 5. pakāpes nefroskleroze, kuru novēroju pie vaskulāras ģenēzes un pielonefrīta izraisītām nieru slimībām. Pētāmā grupa ir salīdzinoši neliela. Šajā grupā novēroju augstu neoplastisko proliferāciju biežumu. Jaunveidojumu morfoloģiskie veidi un to sastopamības biežums neatšķīrās no jaunveidojumiem operētajās nierēs ar audzējiem. Nekonstatēju būtisku korelāciju starp nefrosklerozi izraisošo slimību un audzēju biežumu. Arī literatūrā neatradu pētījumu datus par to, ka pastāv korelācija starp nefrosklerozi izraisošo slimību, kuras dēļ radušās terminālas nieru izmaiņas un jaunveidojumu biežumu [Tickko et al., 2006]. Pierādīju būtisku korelāciju starp nefroskleroze smaguma pakāpēm un jaunveidojumu atradnes biežumu. Izteikta fona nefroskleroze un sīkcistiskas izmaiņas bija nierēs, kurās konstatēju papillāras adenomas. Atsevišķos literatūras avotos autori atzīmē oksalātu kristālu depozītus audzēja audos, kuri nav saistīti ar nekrozi vai audzēja proliferatīvo

aktivitāti. Šos kristālus novēro 80% audzēju. Oksalātu kristālu atradnei piešķir lielu nozīmi, jo to izgulsnēšanās plašums korelē ar nieru mazspējas ilgumu. Oksalātu kristāli fizioloģiskos procesos tiek izdalīti ar nierēm un to koncentrācija plazmā pieaug, pieaugot urēmijai [Michael et al., 2007]. Nefrosklerotiski izmainītos nieru audos oksalātu kristālu klātbūtni konstatēju 23,4% gadījumu. Tas norāda, ka lielākā daļa no pētījumā analizētajām nefrosklerotiski izmainīto nierēm funkcijas bija vēl kompensētas. Tādējādi varu secināt, ka neoplastisko proliferāciju veidošanās nav tieši saistīta ar nieru funkcionāliem rādītājiem, bet gan ar konkrētām morfoloģiskām fona izmaiņām to parenhīmā. Jaunveidojumu histoloģisko formu biežums bija šāds: visbiežāk konstatēju papillāras nieru adenomas, nieru papillāras karcinomas un nieru gaišo šūnu karcinomas. Ir konstatēti divi audzēja veidi, kuri ir asociēti ar ESRD un ARCD: ar iegūtu nieru cistisku slimību asociēta nieru šūnu karcinoma un ar terminālām nieru izmaiņām asociēta papillārā nieru gaišo šūnu karcinoma [Srigley et al., 2009], pie kam pirmais audzēja veids sastopams vienīgi nierēs ar iegūtu nieru cistisku slimību, bet otrais veids sastopams gan nierēs ar terminālām izmaiņām, gan ar iegūtu cistisku nieru slimību. Kaut gan sākotnēji papillārā nieru šūnu karcinoma bija aprakstīta nierēs ar terminālām izmaiņām, to konstatēja arī neizmainītās nierēs [Gobbo et al., 2008]. Manā pētījumā konstatēju vienu gadījumu, kurš morfoloģiski atbilda ar iegūtu cistisku slimību asociētai nieru šūnu karcinomai. No prognostiskā viedokļa nieru šūnu karcinomām saistībā ar ESRD ir labāki prognostiskie rādītāji, nekā tām pašām karcinomām bez saistības ar ESRD, kaut gan literatūrā ir atzīmēti šo audzēju sarkomatoīdie varianti un metastāzes [Tickoo et al., 2006]. Savukārt nav pētījumu, kuri aprakstītu papillāras nieru gaišo šūnu karcinomas malignitātes pakāpes pieaugumu vai metastazēšanos.

Literatūrā ir daudz datu par audzēju specifiskiem marķieriem un imūnhistoķīmiskiem rādītājiem saistībā ar malignitātes pakāpēm, audzēja stadijas pieaugumu un metastāzēm [Kim et al., 2004; Kim et al., 2005; Pantuck et al., 2006; Djordjevic et al., 2007; Lane et al., 2008; Kluger et al., 2008; Bensalah et al., 2008; Inoue et al., 2012]. Šajos rakstos autori izceļ šādus prognostiskos marķierus: hipoksijas inducētos marķierus (HIF1alfa, VEGF), šūnu adhēzijas marķierus (E-kadherīns, katenīns-6, EpCAM), proliferācijas marķierus (Ki-67, MCM2), šūnu ciklu regulējošos faktorus (ciklīns, p27), apoptozes regulatorus (p53, Bcl-2), mTOR reakcijas ķēdē iesaistītos proteīnus (PTEN, proteīnkināze B). Šie imūnhistoķīmiskie marķieri ir pētīti saistībā ar audzēju prognostisko faktoru izmaiņām. Literatūras avotos autori atzīmē, ka pastāv statistiski būtiskas proliferācijas un DNS ploīdijas atšķirības nieru karcinomu grupās ar un bez asociācijas ar iegūtu cistisku nieru slimību. Autori pētījumā iekļāva dažādas malignitātes pakāpes un stadiju nieru šūnu karcinomas ar un bez asociācijas

ar ARCD. Papillāras un nepapillāras nieru karcinomas tie iekļāva vienā grupā, neizdalot tās atsevišķi. Manā pētījumā imūnhistoķīmiskajā sadaļā, pateicoties gadījuma kontroles (*case-control*) dizainam nieru šūnu karcinomu grupas malignitātes pakāpes un audzēju stadijas grupās ar un bez nefrosklerozes bija bez būtiskas statistiskas atšķirības, kas ļāva precīzi izvērtēt tieši ar nefrosklerozī saistāmos molekulāros notikumus nieru audzēju ģenēzē. Ne nieru gaišo šūnu karcinomas, ne papillāras nieru šūnu karcinomas, ne arī papillāras nieru šūnu adenomas neuzrādīja proliferācijas marķiera Ki-67 ekspresijas būtiskas atšķirības audzēju grupās ar un bez fona audu nefrosklerozes. Būtisku Ki-67 ekspresijas atšķirību ieguvu, salīdzinot augstas malignitātes pakāpes un augstas stadijas nieru šūnu karcinomas ar atbilstoša histoloģiskā veida karcinomām gan ar, gan bez nefrosklerozes. Ļoti līdzīgus rezultātus ieguvu salīdzinot E-kadherīna, CD44, pRB, ciklīna D1 ekspresiju audzēju grupās, kuras ir ar nefrosklerozī un bez tās. Literatūrā neatradu datus, kuros būtu aplūkots šādu audzēju imūnhistoķīmiskais salīdzinājums. Salīdzinot ar augstas malignitātes pakāpes karcinomu grupām, konstatēju, ka nepastāv būtiskas E-kadherīna ekspresijas izmaiņas. Literatūrā dati par E-kadherīna ekspresiju ir pretrunīgi [Fisher et al., 1999; Heicapell et al., 1999; Langner et al., 2004; Gervais et al., 2007]. Daži autori norāda, ka E-kadherīna ekspresijas zudums korelē ar audzēja malignitātes pakāpes pieaugumu. Mani rezultāti vairāk saskan ar tiem datiem, kuros norāda, ka nepastāv šāda korelācija [Katagiri et al., 1995; Jin et al., 1995; Tani et al., 1995]. Autori norāda dažādu E-kadherīna ekspresiju atšķirīgās nieru audu struktūrās (nieru proksimālajos kanāliņos, distālajos kanāliņos). Tas bija spilgti izteikts arī manā pētījumā. Jādomā, ka E-kadherīna ekspresija vairāk ir saistīta ar audzēja histoģenēzi, audzēja veidošanos no dažādām nieru kanālu struktūrām ar atbilstošu imūnhistoķīmisko profilu. Piemēram, nieru hromofobās karcinomas un onkocitomas histoģenētiski ir saistītas ar distālajiem kanāliņiem. Nieru gaišo šūnu karcinomas, papillāras karcinomas ir saistītas ar nieru proksimālajiem kanāliņiem [Shen et al., 2005]. Vājāku E-kadherīna ekspresiju novēroju nefrosklerotiski izmainītos distālo un proksimālo kanāliņu apvidos, kas norāda, ka notiek imūnhistoķīmiskā profila izmaiņas hronisku audu bojājumu gadījumos.

CD44 kā transmembrānu glikoproteīnam ir liela nozīme audzēja malignitātes procesā [Naor et al., 1997; Goodison et al., 1999]. Tas kā prognostiskais faktors ir nozīmīgs arī neepiteliālu audzēju attīstībā [Sviatoha et al., 2010]. Pētījumā CD44 neuzrādīja atšķirīgu imūnreaktivitāti nieru audzējos ar nefrosklerozī un bez tās. Literatūrā ir daudz datu par CD44 izmaiņām saistībā ar nieru audzēju malignitātes pakāpes pieaugumu [Terpe et al., 1993; Heider et al., 1996; Kabiri et al., 2006]. Tas saskan arī ar maniem novērojumiem, ka augstas

malignitātes pakāpes un augstas stadijas nieru šūnu karcinomās bija būtisks CD44 reaktivitātes pieaugums, salīdzinot ar zemas malignitātes pakāpes karcinomu grupām. Atsevišķu autoru pētījumos [Terpe et al., 1993; Naor et al., 1997] CD44 ekspresijas korelācija ar malignitātes pakāpēm ir ļoti būtiska, un praktiskos nolūkos rekomendē izmantot CD44, lai diferencētu hromofobas nieru šūnu karcinomas no onkocitārām adenomām. Atsevišķos gadījumos novēroju neparastu CD44 ekspresiju nefrosklerotiski izmainītās nierēs – smagas nefrosklerozes zonās nieru savācējkanāliņu epitēlijs uzrādīja CD44 pozitivitāti šūnu membrānās. Šāda atradne, tāpat kā E-kadherīna ekspresijas izmaiņas, arī norāda uz nieru struktūru imūnhistoķīmiskā profila izmaiņām smagu išēmisku, sklerotisku bojājumu gadījumos.

Pētījumā izmantotie šūnu cikla marķieri ciklīns D1 un pRb neuzrādīja būtiskas atšķirības nieru audzēju grupās ar un bez nefrosklerozes. Jāatzīmē, ka šiem šūnu cikla regulatoriem ir liela nozīme tādos šūnu procesos kā hipertrofija, proliferācija, apoptoze [Shankland et al., 2000]. Autori apskata šūnu ciklu, šūnu cikla proteīnu lomu šajos procesos un kā nieru audu bojājums var izraisīt audu hipertrofiju, proliferāciju un apoptozi. Manā pētījumā ciklīna D1 un fosforilizētā pRB proteīna ekspresija būtiski atšķīrās starp augstas malignitātes pakāpes audzējiem un audzējiem ar fona izmaiņām vai bez tām. Tas norāda par šūnu cikla aktivitātes pieaugumu augstas malignitātes pakāpes audzēju gadījumos. Tajā pašā laikā nav norādes, ka šūnu cikls audzējiem ar fona izmaiņām un bez tām atšķirtos. Autori atzīmē, ka dažādu histoloģisko veidu audzējos ciklīna D1 ekspresija atšķīrās [Hedberg et al., 1999; Hedberg et al., 2002; Hedberg et al., 2003]. Interesanti, ka nieru audu dažādas struktūras uzrādīja atšķirīgu ciklīna D1 ekspresiju. Salīdzinoši augstāku to novēroju proksimālajos nieru kanāliņos. Savukārt nefrosklerotiski izmainītās nierēs novēroju ciklīna D1 pieaugumu gan proksimālajos, gan distālajos nieru kanāliņos, kas sakrīt ar norādījumiem literatūrā – nieru bojājumu gadījumos, hipoksisku bojājumu gadījumos pieaug šūnu proliferatīvā aktivitāte [Shankland et al., 2000]. Fosforilizētā retinoblastomas antigēna ekspresija nieru šūnu karcinomās ir maz atspoguļota literatūrā [Ikuerowo et al., 2007]. Autori atzīmē, ka fosforilizētā pRb ekspresijai nav korelācijas ar slimnieka dzīvildzes rādītājiem. Tie korelē ar ciklīna D1 ekspresiju. Mani rezultāti atbilda literatūrā aprakstītajiem datiem. Ieguvu statistiski ticamu fosforilizētā pRb ekspresijas atšķirību starp augstas malignitātes pakāpes nieru šūnu karcinomām un zemas malignitātes pakāpes karcinomām. Līdzīgi kā pie ciklīna D1 ekspresijas, novēroju pRb ekspresijas pieaugumu nefrosklerotiski izmainītās nierēs gan distālajos, gan proksimālajos kanālišos. Nedaudz vairāk akcentētu pRb ekspresiju novēroju nefrosklerotiski neizmainītu nieru distālajos segmentos.

Izmeklējot nieru audzējus ar un bez nefrosklerozes, ieguvu statistiski ticamus atšķirīgus p16 ekspresijas rādītājus. No pētījumā iekļautajiem šūnu cikla marķieriem, p16 bija vienīgais proteīns, kurš uzrādīja ekspresijas atšķirību, salīdzinot nieru audzējus ar un bez nefrosklerozes. Literatūras datu bāzēs praktiski nav publikāciju, kurās būtu atspoguļota p16 imūnhistoķīmiska ekspresija šādās audzēju grupās [Ikuerowo et al., 2007]. Autori norāda par iespējamu p16 saistību ar prognostiskajiem rādītājiem un to, ka nieru šūnu karcinomās p16 ekspresija samazinājās. Tika izmeklēti 337 nefrektomijas gadījumi, un secinājumos norādīts par iespējamu p16 gēna iesaistīšanos audzēja ģenēzē. Konstatēju p16 reakcijas samazināšanos un izzušanu augstas malignitātes pakāpes audzējos. Salīdzinot ar nieru audzējiem, kuri izveidojās nefrosklerotiski izmainītās nierēs, ieguvu statistiski ticamu atšķirību. Savukārt audzēju grupa bez nefrosklerozes neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību. Bioloģiskā p16 funkcija ir palēnināt (inhibēt) šūnu ciklu, inaktivējot ciklīna kināzes, tādējādi tām neļaujot fosforizēt retinoblastomas antigēnu. p16 ekspresija ir tieši saistīta ar pRb produkciju. p16 pārprodukciju novēro dzemdes kakla karcinomās sakarā ar pRb funkcionālu inaktivāciju, kuru izraisa cilvēka papillomas vīrusa E7 proteīns [Sano et al., 1998]. Autori uzskatāmi norādīja, ka dažādas riska potenciālu papillomas vīrusa apakštipi izraisa atšķirīgu p16 ekspresiju. Tādējādi pRb līmenim šūnā vajadzētu korelē ar p16 ekspresijas pakāpi. Tas tiek norādīts arī literatūrā [Benedict et al., 1999]. Šādu korelāciju pētījumā pārlicinoši nekonstatēju. Tomēr šī iemesla dēļ un p16 ekspresijas dēļ nieru audzējos ir iemesls, lai uzdotu jautājumu – vai cilvēka papillomas vīruss (HPV) nav saistīts ar nieru audzēju attīstību? Šajā ziņā literatūras dati ir pretrunīgi, sākot ar to, ka daļa pētnieku noliedz HPV lomu audzēju ģenēzē [Kamel et al., 1994; Furihita et al., 1995; Grce et al., 1997; Hodges et al., 2006]. Komerciāli ir pieejami vairāki p16 kloni. Savā pētījumā izmantoju divus p16 klonus (2D9A12, JC8). Viziteiktākos pozitivitātes rādītājus ieguvu ar klonu 2D9A12, kas norāda uz dažādu klonu atšķirīgu reaktivitāti (pozitīvai kontrolei tika izmantoti dzemdes kakliņa audi ar intraepiteliālu neoplāziju, un visos gadījumos abi kloni uzrādīja pozitīvu reakciju). Novēroju arī p16 atšķirīgu ekspresiju nefrosklerotiski izmainītās un neizmainītās nierēs. Tā būtiski pieauga nierēs ar smagu nefrosklerozi gan distālajos, gan proksimālajos kanāliņos. Šie rezultāti lielā mērā atbilda citu autoru darbiem [Melk et al., 2004], kuros tika pētīta p16 ekspresija saistībā ar šūnu novecošanās procesiem. Tajā pašā laikā autori norāda, ka šūnu novecošanās molekulārais līmenis ir slikti zināms. Teorētiski tajā ir iesaistīti tādi procesi, kā oksidatīvais audu bojājums, ģenētiskā nestabilitāte (tajā skaitā arī telomēru zudums), ģenētiski programmētā šūnu nāve. Literatūrā aprakstīts, ka p16 ekspresija būtiski pieaug nieru kortikālajā slānī pieaugot pacienta vecumam, un tā ekspresija ir apgriezti proporcionāla

Ki-67 ekspresijai normālos nieru audos. Manā pētījumā konstatēju interesantu faktu, ka p16 ekspresijas pieaugums ir ne tikai nefrosklerotiski izmainītās nieru zonās, kuras, ņemot vērā molekulāro bojājuma raksturu, var uzskatīt kā paātrinātas novecošanās procesā iesaistītu apvidu, bet arī pastiprinātu ekspresiju novēroju nieru audzējos, salīdzinot ar audzējiem bez nefroskleroze. Kaut gan autori atzīmējuši, ka ir konstatējuši apgrieztu korelāciju starp p16 ekspresiju un Ki-67 ekspresiju normālās vai “novecojušās” nierēs, es pārliecinoši šādu sakarību nekonstatēju. Ki-67 ekspresijas atšķirības nepastāvēja starp nieru audzējiem ar un bez nefroskleroze. Visi šie audzēji bija G I un T1 audzēji. Šis fakts liek domāt, ka audzēja gadījumā p16 sāk zaudēt šūnu cikla inhibīcijas lomu un proliferatīvā aktivitāte kļūst mazāk atkarīga no p16. Šis uzskats zināmā mērā ir pretrunā ar citu autoru datiem [Hiroyasu et al., 2002], jo pēc oksidatīvā stresa izraisītiem nieru audzējiem autori lielu lomu kancerogēnēzē ierāda p16 zudumam gēnu lokusā. Citi pētnieki norāda uz heterogenitātes zudumu un p16 gēna metilāciju nieru šūnu karcinomu attīstības procesā [Sanz-Casla et al., 2003]. Šādas pārmaiņas ir aprakstītas arī ilgstošu, bet nelielu jonizējošā starojuma devu saņemšanas gadījumos [Romanenko et al., 2002].

Pēc literatūras datiem [Ikuerowo et al., 2007] pastiprināta p16 ekspresija korelē ar pacientu dzīvildzi, kuriem konstatētas nieru šūnu karcinomas. Konstatēju apgrieztu korelāciju starp audzēju malignitātes pakāpēm un p16 ekspresijas pakāpi ($r = 0,509$; $p = 0,05$). Nefroskleroze kā audu bojājuma veids un audu novecošanās ekvivalents aktivizē p16 gēnu ar sekojošu šūnu cikla apstādināšanu un tādējādi samazinās neoplastiskā procesa risks. Nefroskleroze kopā ar izmainītu nieru funkciju, ar metabolītu, toksīnu uzkrāšanos nieru interstīcijā ir mutāciju izraisošs faktors, kurš ierosina audzēja veidošanos. Audzējiem, kuri attīstījušies ar šādām fona izmaiņām, novēroju izteiktāku p16 ekspresiju, nekā audzēju grupā bez asociācijas ar nefrosklerozi. Iespējams, ka p16 ir viens no faktoriem, kādēļ nieru šūnu audzēji asociācijā ar iegūto nieru cistisko slimību ir ar labāku prognozi, nekā nieru šūnu audzēji bez asociatīvas slimības [Ratcliffe et al., 1983; Gehrig et al., 1985]. Šiem audzējiem raksturīga lēnāka augšana, mazāka malignitātes pakāpe, kaut gan pieaugot ģenētiskām mutācijām, šajos audzējos, šīs īpašības var zust. Interesanti, ka smagas nefroskleroze gadījumā nierēs bez audzējiem bieži novēroju imūnhistoķīmiskā profila izmaiņas, salīdzinot ar neizmainītām nierēm. Bieži šīs izmaiņas līdzinājās zemas malignitātes pakāpes nieru audzējiem (Ki-67, E-kadherīns, CD44, Ciklīns D1, p16, pRB) arī nieru kanāliņos, kuri nebija ar displastiskām izmaiņām, kas norāda, ka imūnprofila izmaiņas notiek ne tikai displastiski izmainītos nieru audos. Normālas nieru šūnas ir ar zemu proliferatīvo aktivitāti. Šo atradni papildina interesants pētījums, kurā apgalvo, ka nieru audos ir konstatētas ģenētiskas

izmaiņas, kuras ir raksturīgas papillārām nieru šūnu karcinomām [Hes et al., 2008]. Autori norāda, ka nieru audos notiek tādas pašas ģenētiskās izmaiņas kā nieru audzējos to sākotnējās attīstības etapos.

Savā pētījumā konstatēju, ka nefroskleroze neatkarīgi no izraisošās slimības ir būtisks faktors audzēju veidošanās procesā. Augsts audzēju veidošanās risks ir tieši saistīts ar nefrosklerozes plašumu un audu bojājuma smaguma pakāpi [Yap et al., 2014]. Novēroju imūnhistoķīmiskā profila izmaiņas šajos audos, kuriem bija raksturīgas šūnu cikla un adhēzijas marķieru ekspresijas izmaiņas. Šie novērojumi liecina par būtiskām šūnu molekulārajām izmaiņām nefrosklerotiska bojājuma apstākļos. Morfoloģiski bieži konstatēju audzēju audus tiešā saistībā ar rētām un kanāliņu cistiskām izmaiņām, kas norāda, ka veidošanās procesā ir iesaistītas arī strukturālas izmaiņas. Šādi audzēji neuzrādīja atšķirīgu imūnhistoķīmisko profilu, salīdzinot ar tādas pašas stadijas, morfoloģiskā veida un malignitātes pakāpes audzēju grupu, kurai nebija saistība ar nefrosklerozi. Atšķirības novēroju tikai p16 ekspresijā – tā bija būtiski augstāka audzējos saistītos ar nefrosklerozi. Iespējams, ka tas izskaidro labākus prognostiskos rādītājus agrīnā saslīmšanas periodā šajā audzēju grupā. Samazinoties nieru funkcionāliem rādītājiem, daudzkārt pieaug risks attīstīties audzējiem, tādējādi var domāt par izvadāmo metabolītu toksisko iedarbību. Nefrosklerotiski izmainīto nieru grupā novēroju 56 reizes biežāku saslīmstību ar audzējiem salīdzinot ar kontroles grupu bez nieru nefrosklerotiska bojājuma. Tas norāda, ka audzēju veidošanās risks ir saistīts ne vien ar ESRD, bet gan ar rētu veidošanos procesu un to plašuma pieaugumu.

5. SECINĀJUMI

1. Nieru audu rētainās zonās gaišo šūnu karcinomu konstatēju daudz biežāk salīdzinot ar kontroles grupu (26 reizes biežāk nierēs ar audzējiem un 10 reizes biežāk nefrosklerotiski izmainītās nierēs).
2. Praktiski visos nieru audzēju gadījumos bija makroskopiskas un mikroskopiskas nieru parenhīmas sklerotiskas izmaiņas, kas liecina par to ietekmi uz audzēju veidošanos un attīstību, nieru audzēju un parenhīmas savstarpēju ietekmi.
3. Nepastāv būtiska pacientu vecuma atšķirība starp dažādas smaguma pakāpes nefrosklerožu grupām ($p > 0,05$), un salīdzinot pacientu vecuma atšķirību starp nefrosklerožu dažādu patoģenētisko veidu grupām, būtiska pacientu vecuma atšķirība bija grupai ar nieres pieaugušo tipa policistozi ($p < 0,05$).
4. Visbiežāk konstatētais audzēju veids nieru rētainās zonās ir papillāra adenoma. Pastāv pozitīva korelācija starp adenomu atrades biežumu un nefrosklerozes smaguma pakāpēm ($p = 0,01$).
5. Pastāv apgriezta korelācija starp nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpēm un makroskopiskām nefrosklerozes pakāpēm.
6. Visspilgtāk izteikto saistību ar nieres fona izmaiņām (nefrosklerozi, iekaisīgu infiltrāciju, cistisku kanāliņu paplašināšanos) konstatēju papillārai adenomai, nieru gaišo šūnu karcinomai, papillārai nieru šūnu karcinomai.
7. Nepastāv korelācija starp nefrosklerozi izraisošu slimību un audzēja morfoloģisko veidu vai tā veidošanās biežumu.
8. Pastāv statistiski ticama zemāka proliferatīva aktivitāte nieru gaišo šūnu karcinomām ar nefrosklerozi salīdzinot ar nieru gaišo šūnu karcinomām bez nefrosklerozes.
9. Ir būtiska p16 ekspresijas atšķirība starp papillārām nieru šūnu karcinomām, gaišo šūnu karcinomām, kuras ir saistītas ar nefrosklerozi un audzējiem bez saistības ar to.
10. Nepastāv imūnhistoķīmisko marķieru ekspresijas atšķirības ar CD44, E-kadherīnu, ciklīnu D1 un pRb nieru šūnu karcinomās un adenomās, kuras ir saistītas un nav saistītas ar nefrosklerozi.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Veicot zinātnisko darbu ir izstrādātas sekojošas rekomendācijas. Izmeklējot nieru operāciju un biopsiju materiālu:

1. Nieru operācijas materiāla primāras apstrādes etapā izvēloties audu paraugus ir nepieciešams pievērst uzmanību rētinām nieru audu zonām, nieru cistām, iegūstot no tām audu paraugus, kuri pilnībā ietvertu minētās izmaiņas. Nieres policistozes gadījumos pievērst uzmanību cistu iekšējai virsmai, paņemot audu paraugus no cistu sienu sabiezētajām, citas nokrāsas, ekzofītu izaugumu zonām.
2. Histoloģiski izmeklējot operāciju un biopsiju materiālu būtu nepieciešams atzīmēt datus par nieru kanāliņu sīkcistiskām izmaiņām ar epitēlija hiperplāziju un displāziju. Nereti displastiskas epitēlija izmaiņas var novērot nieru audos blakus audzējiem.
3. Imūnhistoķīmiskai audu paraugu izmeklēšanai, lai veiktu diferenciālo diagnozi starp sākotnēju neoplāziju un esošām fona izmaiņām nav noteicošā nozīme. Jāņem vērā fakts, ka nefrosklerotiski izmainītās audu zonās imūnprofils var mainīties un imitēt sākotnējas audzēja izmaiņas.

Zinātniskā darba ietvaros ir izdalītas pacientu grupas, kuras ir nepieciešams monitorēt, jo veicot regulāru uzraudzības darbu, var samazināt audzēja izplatību un ar to saistītu pacienta nāvi.

1. Pacienti, kuriem ir veiktas parciālas nefrektomijas, rezekcijas rētošanās zonās ir palielināts risks veidoties audzējiem.
2. Pacientiem ar hroniskām nieru slimībām ir palielināts risks veidoties nieru audzējiem un tas pieaug, progresējot nieru slimībai. Ļoti augsts risks saslimt ar audzēju ir terminālas nieru mazspējas slimniekiem un slimniekiem ar iegūtu hemodialīzes cistisku slimību.
3. Nieru transplantācijas gadījumā ir jāturpina kontrolēt nefunkcionējošā niere.
4. Pieaugot populācijas vidējam vecumam, pieaug ar ekstrarenālām slimībām saistītu nieru bojājumu skaits. Individīdiem, vecākiem par 60 gadiem, kā arī neatkarīgi no vecuma, pacientiem ar cukura diabētu, arteriālu hipertenziju, hronisku pielonefrītu ir nepieciešama nieru stāvokļa kontrole.

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Ahmedin J., Rebecca S., Elizabeth W., et al. Cancer statistics, 2006 // A Cancer Journal for Clinicians, Vo. 56, Issue 2, Article first published online: 2009.
2. Alam N., Rowan A., Wortham N., et al. Genetic and functional analyses of FH mutations in multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis, hereditary leiomyomatosis and renal cancer, and fumarate hydratase deficiency // Hum Mol Genet, 2003; 12: 1241–1252.
3. Argani P., Antonescu Cr., Illei Pb., et al. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: A distinctive tumour entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents // Am J Pathol, 2001; 159 (1): 179–192.
4. Aruffo A., Stamenkovic I., Melnick M., et al. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate // Cell, 1990; 61 (7): 1303–1313.
5. Bartkova J., Lukas J., Strauss M., et al. Cell cycle-related variation and tissue-restricted expression of human cyclin D1 protein // J Pathol, 1994; 172 (3): 237–245.
6. Bell S., Flecher Eh., Brady I., et al. End-stage renal disease and survival in people with diabetes: a national database linkage study // QJM, 2014; 19. Epub ahead of print.
7. Benedict Wf., Lerner Sp., Zhou J., et al. Level of retinoblastoma protein expression correlates with p16 (MTS-1/INK4A/CDKN2) status in bladder cancer // Oncogene, 1999; 18 (5): 1197–1203.
8. Benedict Wf., Xu Hj., Takahashi R. Role of the retinoblastoma gene in the initiation and progression of human cancer // J Clin Invest, 1990; 85 (4): 988–993.
9. Bensalah K., Pantuck Aj., Crepel M., et al. Prognostic variables to predict cancer-related death in incidental renal tumours // BJU Int, 2008; 102 (10): 1376–1380.
10. Berdjis C. Irradiation and kidney tumours—histopathogenesis of kidney tumours in irradiated mice // Oncologia, 1959; 12: 193–202.
11. Birch M., Mitchell S., Hart Ir. Isolation and characterisation of Human Melanoma Cell Variants Expressing High and Low levels of CD44 // Cancer Research, 1991; 51: 6660–6667.
12. Bjornsson J., Short Mp., Kwiatkowski Dj., et al. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features // Am J Pathol, 1996; 149 (4): 1201–1208.
13. Bodey B., Williams Rt., Carbonaro-Hall Da., et al. Immunocytochemical detection of cyclin A and cyclin D in formalin-fixed paraffin-embedded tissues // Mod Pathol, 1995; 7: 846–852.
14. Bonsib Sm. Renal cell carcinoma with lymphomatoid // J Urol Pathol, 1997; 6: 109–118.
15. Braunstein H., Adebman J. Histochemical study of enzymatic activity of human neoplasms: Histogenesis of renal cell carcinoma // Cancer, 1966; 19: 935–938.
16. Brunelli M., Eble Jn., Zhang S., et al. Eosinophilic and classic chromophobe renal cell carcinomas have similar frequent losses of multiple chromosomes from among chromosomes 1, 2, 6, 10, and 17, and this pattern of genetic abnormality is not present in renal oncocytoma // Modern Pathology, 2005; 18 (2): 161–169.
17. Brunelli M., Gobbo S., Cossu-Rocca P., et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma // Mod Pathol, 2007; 20 (3): 303–309.
18. Bryant Rj., Banks Pm., O'Malley Dp. Ki67 staining pattern as a diagnostic tool in the evaluation of lymphoproliferative disorders // Histopathology, 2006; 48 (5): 505–515.
19. Budin Rb., McDonelli Pj. Renal cell neoplasms. Their relationship to arteriosclerosis // Arch Pathol Lab Med, 1984; 108: 408–414.
20. Chen Pl., Scully P., Shew Jy., et al. Phosphorylation of the retinoblastoma gene product is modulated during the cell cycle and cellular differentiation // Cell, 1989; 58 (6): 1193–1198.
21. Cheville Jc., Blute Ml., Zincke H., et al. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: pathological features associated with cancer specific survival // J Urol, 2001; 166 (2): 453–456.
22. Choyke Pl. Acquired cystic kidney disease // Eur Radiol, 2000; 10 (11): 1716–1721.
23. Collins Aj., Kasiske B., Herzog C., et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States // Am J Kidney Dis, 2003; 42 (6): A5–7, S1–230.

24. Colvin R., Nickleleit V. Renal transplant pathology // *Hepinstall's Pathology of the Kidney* / Ed. by Jennete J., Olson J., Schwartz M., Silva F. 6th ed. – Lippincot & Williams 2007. – Pp. 1348–1461.
25. Connell-Crowley L., Elledge Sj., Harper Jw. G1 cyclin-dependent kinases are sufficient to initiate DNA synthesis in quiescent human fibroblasts // *Curr Biol*, 1998; 8 (1): 65–68.
26. Coresh J., Astor Bc., Greene T., et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Kidney Dis*, 2003; 41 (1): 1–12.
27. Cornell Ld., Colvin Rb. Chronic allograft nephropathy // *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005; 14 (13): 229–234.
28. D'Amico G., Imbasciati E., Barbiano Di Belgioioso G., et al. Idiopathic IgA mesangial nephropathy. Clinical and histological study of 374 patients // *Medicine (Baltimore)* 1985; 64 (1): 49–60.
29. De Caprio Ja., Ludlow Jw., Figge J., et al. SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene // *Cell*, 1988; 54 (2): 275–283.
30. Delahunt B., Eble Jn. History of the development of the classification of renal cell neoplasia // *Clin Lab Med*, 2005; 25: 231–46.
31. Denton Md., Magee Cc., Ovuworie C., et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: A pathologic analysis // *Kidney Int*, 2002; 61 (6): 2201–2209.
32. Dijkhuizen T., Van den Berg E., Van den Berg A., et al. Chromosomal findings and p53 – mutation analysis in chromophilic renal-cell carcinomas // *Int J Cancer*, 1996; 68 (1): 47–50.
33. Djordjevic G., Mozetic V., Mozetic Dv., et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in clear cell renal cell carcinoma // *Pathol Res Pract*, 2007; 203 (2): 99–106.
34. Donnellan R., Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia // *Mol Pathol*, 1998; 51 (1): 1–7.
35. Doublet Jd., Peraldi Mn., Gattegno B., et al. Renal cell carcinomas of native kidneys: Prospective study of 129 renal transplant patients // *J Urol*, 1997; 158 (1): 42–44.
36. Dray M., Russell P., Dalrymple C., et al. p16(INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies // *Pathology*, 2005; 37 (2): 112–124.
37. Dyson N., Howley Pm., Münger K., et al. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product // *Science*, 1989; 242 (4893): 934–937.
38. Eble J., Togashi K., Pisani P. Renal cell carcinoma // *World Health Organisation Classification of Tumours Pathology & Genetics tumours of the urinary system and male genital organs* / Ed. by Eble J., Sauter G., Epstein J., Sesterhenn I. – IARC Press Lyon, 2004. – Pp. 12–14.
39. Esteban Ma., Tran Mg., Harten Sk., et al. Regulation of E-cadherin expression by VHL and hypoxia-inducible factor // *Cancer Res*, 2006; 66 (7): 3567–3575.
40. Evans Aj., Russell Rc., Roche O., et al. VHL promotes E2 box-dependent E-cadherin transcription by HIF-mediated regulation of SIP1 and snail // *Mol Cell Biol*, 2007; 27 (1): 157–169.
41. Fatica Ra., Port Fk., Young Ew. Incidence trends and mortality in end-stage renal disease attributed to renovascular disease in the United States // *Am J Kidney Dis*, 2001; 37 (6): 1184–1190.
42. Fewings Pe., Bhattacharyya D., Crooks D., et al. B cell non-Hodgkin cerebral lymphoma associated with an anaplastic oligodendroglioma // *Clin Neuropathol*, 2002; 21 (6): 243–247.
43. Fischer C., Georg C., Kraus S., et al. Cd44s, E-cadherin and PCNA markers of progression in renal cell carcinoma // *Anticancer Res*, 1999; 19 (2c): 1513–1517.
44. Foot N., Humphreys Ga., Whitmore Wf. Renal tumours: pathology and prognosis n 295 cases // *J Urol*, 1951; 66: 190–200.
45. Frank I., Blute Ml., Cheville Jc., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score // *J Urol*, 2002; 168 (6): 2395–2400.
46. Fuhrman Sa., Lasky Cl., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma // *Am J Surg Pathol*, 1982; 6 (7): 655–663.
47. Furihata M., Yamasaki I., Ohtsuki Y., et al. p53 and human papillomavirus DNA in renal pelvic and ureteral carcinoma including dysplastic lesions // *Int J Cancer*, 1995; 64 (5): 298–303.
48. Furness Pn., Taub N., Assmann Kj., et al. International variation in histologic grading is large, and persistent feedback does not improve reproducibility // *Am J Surg Pathol*, 2003; 27 (6): 805–810.

49. Gansauge S., Gansauge F., Ramadani M., et al. Overexpression of cyclin D1 in human pancreatic carcinoma is associated with poor prognosis // *Cancer Res*, 1997; 57 (9): 1634–1637.
50. Ganzen Tn., Aliaev IuG., Iargin Sv. Background and precancerous processes in renal cell carcinoma // *Arkh Patol*, 1989; 51 (7): 30–8.
51. Gehrig Jj., Jr., Gottheiner Ti., Swenson Rs. Acquired cystic disease of end stage kidney // *Am J Med*, 1985; 79 (5): 609–620.
52. Geradts J., Kratzke Ra., Niehans Ga., et al. Immunohistochemical detection of the cyclin-dependent kinase inhibitor 2/multiple tumor suppressor gene 1 (CDKN2/MTS1) product p16INK4A in archival human solid tumors: correlation with retinoblastoma protein expression // *Cancer Res*, 1995; 55 (24): 6006–6011.
53. Geradts J., Wilson Pa. High frequency of aberrant p16INK4a expression in human breast cancer // *Am J Pathol*, 1996; 149 (1): 15–20.
54. Gervais ML, Henry Pc., Saravanan A., et al. Nuclear E-cadherin and VHL immunoreactivity are prognostic indicators of clear-cell renal cell carcinoma // *Lab Invest*, 2007; 87 (12): 1252–1264.
55. Gillett C., Smith P., Gregory W., et al. Cyclin D1 and prognosis in human breast cancer // *In J Cancer*, 1996; 69 (2): 92–99.
56. Gobbo S., Eble Jn., Grignon Dj., et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: a distinct histopathologic and molecular genetic entity // *Am J Surg Pathol*, 2008; 32 (8): 1239–1245.
57. Gomez MR. History of the tuberous sclerosis complex // *Brain Dev*, 1995; 17: 55–57.
58. Goodison S., Urquidi V., Tarin D. CD44 cell adhesion molecules // *J Clin Pathol*, 1999; 52 (4): 189–196.
59. Gospodarowicz Mk., Miller D., Groome Pa., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification // *Cancer*, 2004; 100 (1): 1–5.
60. Grantham Jj. Acquired cystic kidney disease // *Kidney Int*, 1991; 40 (1): 143–152.
61. Grawitz Pa. Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierengewebe // *Arch Klin Chir*, 1884; 30: 824–834.
62. Grce M., Furčić I., Hrasćan R., et al. Human papillomavirus ar not associated with renal cell carcinoma // *Anticancer Res*, 1997; 17 (3C): 2193–2196.
63. Gunther U. CD44 a multiple of isoforms with diverse functions // *Curr Top Microbiol Immunol*, 1993; 184: 47–63.
64. Günthert U., Hofmann M., Rudy W., et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential in rat carcinoma cells // *Cell*, 1991; 65 (1): 13–24.
65. Günthert U., Stauder R., Mayer B., et al. Are CD44 variant isoforms involved in human tumour progression? // *Cancer Surv*, 1995; 24: 19–42.
66. Haddad Fs., Shah Ia., Manne Rk., et al. Renal cell carcinoma insulated in the renal capsule with calcification and ossification // *Urol Int*, 1993; 51 (2): 97–101.
67. Hall Pa., Richards Ma., Gregory Wm., et al. The prognostic value of Ki67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphoma // *J Pathol*, 1988; 154 (3): 223–235.
68. Hart Ap., Brown R., Lechago J., et al. Collision of transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma. An immunohistochemical study and review of the literature // *Cancer*, 1994; 73 (1): 154–9.
69. Hedberg Y., Davoodi E., Ljungberg B., et al. Cyclin E and p27 protein content in human renal cell carcinoma: clinical outcome and associations with cyclin D // *Int J Cancer*, 2002; 102 (6): 601–607.
70. Hedberg Y., Davoodi E., Roos G., et al. Cyclin D1 expression in renal cell carcinoma // *In J Cancer*, 1999; 84 (3): 267–272.
71. Hedberg Y., Ljungberg B., Roos G., et al. Expression of cyclin D1, D3, E, and p27 in human renal cell carcinoma analysed by tissue microarray // *Br J Cancer*, 2003; 88 (9): 1417–1423.
72. Heicappell R. Cadherins in renal cell carcinoma // *Anticancer Res*, 1999; 19 (2c): 1501–1504.
73. Heider Kh., Ratschek M., Zatloukal K., et al. Expression of CD44 isoforms n human renal cell carcinomas // *Virchows Arch*, 1996; 428 (4–5): 267–273.
74. Hes O., Síma R., Nemcová J., et al. End-stage kidney disease: gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y chromosome in non-neoplastic tissue // *Virchovs Arch*, 2008; 453 (4): 313–319.
75. Hiroyasu M., Ozeki M., Kohda H., et al. Specific allelic loss of p16 (INK4A) tumor suppressor gene after weeks of iron-mediated oxidative damage during rat renal carcinogenesis // *Am J Pathol*, 2002; 16 (2): 419–424.

76. Hodges A., Talley L., Gokden N. Human Papillomavirus DNA and P16INK4A are not detected in renal tumors with immunohistochemistry and signal-amplified in situ hybridization in paraffin-embedded tissue // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2006; 14 (4): 432–435.
77. Hosseini M., Antic T., Paner Gp., et al. Pathologic spectrum of cysts in end-stage kidneys: possible precursors to renal neoplasia // *Hum Pathol*, 2014; 45 (7): 1406–13.
78. Hughson Md., Buchwald D., Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis // *Arch Pathol Lab Med*, 1986; 110 (7): 592–601.
79. Hughson Md., Johnson K., Young Rj., et al. Glomerular size and glomerular sclerosis: Relationship to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence // *Am J Kidney Dis*, 2002; 39 (4): 679–88.
80. Hughson Md., Hennigar Gr., McManus Jf. Atypical cysts, aquiered renal disease, and renal cell tumours in end stage dialysis kidney // *Lab Invest*, 1980; 42 (4): 475–480.
81. Hughson Md., Schmidt L., Zbar B., et al. Renal carcinoma of end-stage renal disease: a histopathologic and molecular genetic study // *J Am Soc Nephrol*, 1996; 7 (11): 2461–2468.
82. Ikeda R., Tanaka T., Moriyama Mt., et al. Proliferating activity of renal cell carcinoma associated with aquired cystic disease of the kidney: comparison with typical renal cell carcinoma // *Hum Pathol*, 2002; 33 (2): 230–235.
83. Ikuero So., Kuczyk Ma., von Wasielewski R., et al. p16INK4a expression and clinicopathologic parameters in renal cell carcinoma // *Eur Urol*, 2007; 51 (3): 732–737.
84. Inoue T., Matsuura K., Yoshimoto T., et al. Genomic profiling of renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease // *Cancer Sci*, 2012; 103 (3): 569–76.
85. Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002 // *Nephron Clin Pract*, 2004; 97 (1): 11–6.
86. Ishikawa I., Saito Y., Asaka M., et al. Twenty year follow up of acquired renal cystic disease // *Clin Nephrol*, 2003; 59 (3): 153–159.
87. Ishikawa J., Xu Hj., Hu Sx., et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinoma // *Cancer Res*, 1991; 51 (20): 5736–5743.
88. Ito N., Johnno I., Marugani M., et al. Histopathological and autoradiografic studies on kidney tumours induced by nitroso, dimethylamine in rat // *GANN*, 1966; 57: 595–604.
89. Jacobson As., Wenig Bm., Urken Ml. Collision tumor of the thyroid and larynx: a patient with papillary thyroid carcinoma colliding with laryngeal squamous cell carcinoma // *Thyroid*, 2008; 18 (12): 1325–8.
90. Jeffers M., Fiscella M., Webb Cp., et al. The mutationally activated Met receptor mediates motility and metastasis // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95 (24): 14417–14422.
91. Jiang W., Zhang Yj., Kahn Sm., et al. Altered expression of the cyclin D1 and retinoblastoma gene in human eosophagal cancer // *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90 (19): 9026–9030.
92. Jin Tx., Takehi Y., Moroi S., et al. E-cadherin expression and histopathological features in renal cell carcinomas // *Hinyokika Kiyo*, 1995; 41 (9): 653–657.
93. Kabiri M., Mehrad Ms., Taheri D., et al. Prognostic value of CD44 in renal cell carcinomas // *Journal of Research in Medical Sciences*, 2006; 11: 252–256.
94. Kalbergs V. Mācība par iekšējiem orgāniem (Splanchnologia) // *Cilvēka anatomija* / Ed. by Kalbergs V. Vol:1. Izdevniecība “Zvaigzne”, Rīga 1971. – Pp 233–240.
95. Kamel D., Turpeenniemi-Hujanen T., Vähäkangas K., et al. Proliferating cell nuclear antigen but not p53 or human papillomavirus DNA correlates with advanced clinical stage in renal cell carcinoma // *Histopathology*, 1994; 25 (4): 339–347.
96. Katagiri A., Watanabe R., Tomita Y. E-cadherin expression in renal cell carcinoma its significance in metastasis and survival // *Br J Cancer*, 1995; 71 (2): 376–378.
97. Kim Hl., Seligson D., Liu X., et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma // *Clin Cancer Res*, 2004; 10 (16): 5464–5471.
98. Kim Hl., Seligson D., Liu X., et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma // *J Urol*, 2005; 173 (5): 1496–1501.
99. Kirkman H. Steroid tumorigenesis // *Cancer*, 1957; 10: 757–764.
100. Kitiyakara C., Eggers P., Kopp Jb. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States // *Am J Kidney Dis*, 2004; 44 (5): 815–825.

101. Kiuru M., Launonen V., Hietala M., et al. Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology // *Am J Pathol*, 2001; 159: 825–829.
102. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D., et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri // *Int J Cancer*, 2001; 92 (2): 276–84.
103. Klein Mj., Valensi Qj. Proximal tubular adenomas of kidney with so-called oncocytic features. A clinicopathologic study of 13 cases of rarely reported neoplasm // *Cancer*, 1976; 38: 906–914.
104. Kluger Hm., Siddiqui Sf., Angeletti C., et al. Classification of renal cell carcinoma based on expression of VEGF and VEGF receptors in both tumor cells and endothelial cells // *Lab Invest*, 2008; 88 (9): 962–972.
105. Koh J., Enders Gh., Dynlacht Bd., et al. Tumour derived p16 alleles encoding proteins defective in cell-cycle inhibition // *Nature* 1995; 375 (6531): 506–510.
106. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours // *Histopathology*, 1993; 22 (1): 1–8.
107. Kovacs G., Frisch S. Clonal chromosome abnormalities in tumor cells from patients with sporadic renal cell carcinomas // *Cancer Res*, 1989; 49 (3): 651–659.
108. Kovacs G., Fuzesi L., Emanuel A., et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors // *Genes Chromosomes Cancer*, 1991; 3 (4): 249–255.
109. Kovacs G., Szücs S., Eichner W., et al. Renal oncocytoma. A cytogenetic and morphologic study // *Cancer*, 1987; 59 (12): 2071–2077.
110. Kovacs G., Welter C., Wilkens L., et al. A phenotypic and genotypic entity of renal parenchymal tumors // *Am J Pathol*, 1989; 134 (5): 967–971.
111. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith Bj., et al. The Heidelberg classifications of renal cell tumours // *J Pathol*, 1997; 183 (2): 131–3.
112. Krishnamachary B., Zagzag D., Nagasawa H., et al. Hypoxia-inducible factor-1-dependent repression of E-cadherin in Von Hippel-Lindau tumor suppressor-null renal cell carcinoma mediated by TCF3, ZFH1A, and ZFH1B // *Cancer Res*, 2006; 66 (5): 2725–2731.
113. Krishnamurthy J., Ramsey Mr., Ligon Kl., et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential // *Nature*, 2006; 443 (7110): 453–457.
114. Kurth T., Glynn Rj., Walker Am., et al. Analgesic use and change in kidney function in apparently healthy men // *Am J Kidney Dis*, 2003; 42 (2): 234–44.
115. Lane Br., Kattan Mw. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma // *Urol Clin North Am*, 2008; 35 (4): 613–625.
116. Langner C., Ratschek M., Rehak P., et al. Expression of MUC1 (EMA) and E-cadherin in renal cell carcinoma: a systematic immunohistochemical analysis of 188 cases // *Mod Pathol*, 2004; 17 (2): 180–188.
117. Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā (2005–2006) // Rīgas Austrumu slimnīca Latvijas Onkoloģijas Centrs / Rīga, 2008.
118. Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā (2007–2008) // Rīgas Austrumu slimnīca Latvijas Onkoloģijas Centrs / Rīga, 2009.
119. Launonen V., Vierima O., Kiuru M., et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98 (6): 3387–3392.
120. Levine E., Slusher Sl., Grantham Jj., et al. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: A prospective longitudinal CT study // *AJR Am J Roentgenol*, 1991; 156 (3): 501–506.
121. Linehan Wm., Walther Mm, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney // *J Urol*, 2003; 170 (6 Pt 1): 2163–72.
122. Lohse Cm., Cheville Jc. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma // *Clin Lab Med*, 2005; 25 (2): 433–464.
123. Lörinc E., Jakobsson B., Landberg G., et al. Ki67 and p53 immunohistochemistry reduces interobserver variation in assessment of Barrett's oesophagus // *Histopathology*, 2005; 46 (6): 642–648.
124. Lubensky Ia., Schmidt L., Zhuang Z., et al. Hereditary and sporadic papillary renal carcinomas with c-met mutations share a distinct morphological phenotype // *Am J Pathol*, 1999; 155: 517–526.

125. Lukas J., Agard L., Strauss M., et al. Oncogenic aberation of p16INKA/CDKN2 and cyclin D1 cooperate to deregulate G1 control // *Cancer Res*, 1995; 55 (21): 4818–4823.
126. Luke R., Reif M. Hypertension // *Textbook of Nephrology* / Ed. by Massry S., Glasscock R. – 4th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – Pp.1305–1313.
127. MacCallum De., Hall Pa. Biochemical characterisation of Ki-67 with the identification of mitoticspecific form associated with hyperphosphorylation and altered DNA binding // *Exp Cell Res*, 1999; 252 (1): 186–198.
128. MacDougall Ml., Welling Lw., Wiegmann Tb. Prediction of carcinoma in acquired cystic disease as a function of kidney weight // *J Am Soc Nephrol*, 1990; 1 (5): 828–831.
129. Maher Er., Yates Jr., Ferguson-Smith Ma. Statistical analysis of the two stage mutation model in von Hippel-Lindau disease, and in sporadic cerebellar haemangioblastoma and renal cell carcinoma // *J Med Genet*, 1990; 27 (5): 311–314.
130. Mailloux Lu., Napolitano B., Bellucci Ag., et al. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: a 20-year clinical experience // *Am J Kidney Dis*, 1994; 24 (2): 622–629.
131. Manilla-Jimez R., Stanley Rj., Blath Ra. Papillary renal cell carcinoma: A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases // *Cancer*, 1976; 38: 2469–2480.
132. Markovic-Lipkovski J.,Brasanac D., Müller GA., et al. Cadherins and integrins in renal cell carcinoma: an immunohistochemical study // *Tumori*, 2001; 87 (3): 173–178.
133. Matson Ma., Cohen Ep. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers // *Medicine*, 1990; 69 (4): 217–226.
134. Mattioli F., Masoni F., Ponti G., at al. “Collision” metastasis from unknown primary squamous cell carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid presenting as lateral cervical cystic mass // *Auris Nasus Larynx*, 2009; 36 (3): 372–375.
135. McPhaul Jj. Jr., Dixon Fj., Brettschneider L., et al. Immunofluorescent examination of biopsies from long-term renal allografts // *N Engl J Med*, 1970; 282 (8): 412–417.
136. Melk A., Schmidt Bm., Takeuchi O., et al. Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney // *Kidney Int*, 2004; 65 (2): 510–20.
137. Michael H. End-stage renal disease // *Hepinstall’s Pathology of the Kidney* / Ed. by Jennete J.,Olson J., Schwarz M., Silva F. 6th ed. – Lippincot &Williams 2007. – Pp.1307–1340.
138. Mihara K., Cao Xr., Yen A., et al. Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of the human retinoblastoma gene product // *Science*, 1989; 246 (4935): 1300–1303.
139. Moch H., Gasser T., Amin Mb., et al. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors // *Cancer*, 2000; 89 (3): 604–614.
140. Moch H., Mihatsch Mj. Genetic progression of renal cell carcinoma // *Virchows Arch*, 2002; 441 (4): 320–327.
141. Morrissey C., Martinez A., Zatyka M., et al. Epigenetic inactivation of the RASSF1A 3p21.3 tumor suppressor gene in both clear cell and papillary renal cell carcinoma // *Cancer Res*, 2001; 61 (19): 7277–7281.
142. Mostofi F. Epithelial tumours of renal parenchyma // *Histological typing of Kidney Tumours* / Ed. by Mostofi F., Sesterhenn I., Sobin L. – World Health Organization, Geneva 1981. – Pp. 7–13.
143. Mourad Wa. Nestok Br., Saleh Gy., et al. Dysplastic Tubular epithelium in “normal” kidney associated with renal cell carcinoma // *Am J Surg Pathol*, 1994; 18 (11): 1117–1124.
144. Nankivell Bj., Borrowes Rj., Fung Cl., et al. The natural history of chronic allograft nephropathy // *N Engl J Med*, 2003; 349 (24): 2326–2333.
145. Nanra Rs. Renal effects of antipyretic analgesics // *Am J Med*, 1983; 75 (5A): 70–81.
146. Naor D., Sionov Rv., Ish-Shalom D. CD44: structure, function and association with the malignant processes // *Adv Cancer Res*, 1997; 71: 241–319.
147. Negri G., Bellisano G., Zannoni Gf., et al. p16 ink4a and HPV L1 immunohistochemistry is helpful for estimating the behavior of low-grade dysplastic lesions of the cervix uteri // *Am J Surg Pathol*, 2008; 32 (11): 1715–1720.
148. Nelson Wj., Nusse R. Convergence of WNT, beta-catenin and cadherin pathways // *Science*, 2004; 303 (5663): 1483–1487.

149. Neuman Hp., Wiestler Dd. Von Hippel-Lindau disease: a syndrome providing insights into growth control and tumorigenesis // *Nephrol Dial Transplant*, 1994; 9 (12): 1832–1833.
150. Neureiter D., Frank H., Kunzendorf U., Waldherr R., et al. Dialysis-associated acquired cystic kidney disease imitating autosomal dominant polycystic kidney disease in a patient receiving long-term peritoneal dialysis // *Nephrol Dial Transplant*, 2002; 17 (3): 500–503.
151. Nickerson ML., Warren Mb., Toro Jr., et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome // *Cancer Cell*, 2002; 2 (2): 157–164.
152. Oberling C., Riviere M., Haguenan F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the determination of their renal origin // *Nature*, 1960; 186: 402–403.
153. Ogata K. Clinicopathological study of kidneys from patients on chronic dialysis // *Kidney International*, 1990; 37: 1333–1340.
154. Olsen S., Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renal injury // *Renal Pathology: with Clinical and Functional Correlations* / Editors Tisher CC, Brenner BM. Lippincot & Williams 1997. – Pp. 769.
155. Olson J. Essential hypertension // *Hepinstall's Pathology of the Kidney* / Ed. by Jennete J., Olson J., Schwartz M., Silva F. 6th ed. – Lippincot & Williams 2007. – Pp. 1307–1340.
156. Ornstein Dk., Lubensky Ia., Venzon D., et al. Prevalence of microscopic tumors in normal appearing renal parenchyma of patients with hereditary papillary renal cancer // *J Urol*, 2000; 163 (2): 431–433.
157. Paner Gp., Amin Mb., Alvarado-Cabrero I., et al. A novel tumor grading scheme for chromophobe renal cell carcinoma: prognostic utility and comparison with Fuhrman nuclear grade // *Am J Surg Pathol*, 2010; 34 (9): 1233–1240.
158. Pantuck Aj., Thomas G., Belldegrun As., et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: current status and future applications // *Semin Oncol*, 2006; 33 (5): 607–613.
159. Pantuck Aj., Thomas G., Belldegrun As., et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: current status and future applications // *Semin Oncol*, 2006; 33: 607–613.
160. Parkin Dm., Whelan Sl., Ferlay J., et al. Cancer incidence in five continents // Ed. by IARC Scientific Publications, No.155., IARC press, Lyon, 2003.
161. Parwani Av., Husain An., Epstein Ji., et al. Low-grade mixoid renal epithelial neoplasms with distal nephron differentiation // *Hum Pathol*, 2001; 32 (5): 506–512.
162. Pavlovich Cp., Glemn Gm., Hewit S. Renal tumors in the Bird-Hogg-Dube syndrome: disease spectrum and clinical management // *Am Urol Assoc Program Abstracts*, 2001; 165; 169.
163. Pavlovich Cp., Schmidt Ls., Phillips Jl. The genetic basis of renal cell carcinoma // *Urol Clin North Am*, 2003; 30 (3): 437–454.
164. Perneger Tv., Whelton Pk., Klag Mj. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N Engl J Med*, 1994; 331 (25): 1675–1659.
165. Port Fk., Ragheb Ne., Schwartz Ag., et al. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study // *Am J Kidney Dis*, 1989; 14 (2): 119–123.
166. Qi Zl., Huo X., Xu Xj., et al. Relationship between HPV16/18 E6 and 53, 21WAF1, MDM2, Ki67 and cyclin D1 expression in esophageal squamous cell carcinoma: comparative study by using tissue microarray technology // *Exp Oncol*, 2006; 28 (3): 235–240.
167. Rahmanzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., et al. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis // *Cell Prolif*, 2007; 40 (3): 422–430.
168. Ratcliffe Pj., Dunnill Ms., Oliver Do. Clinical importance of acquired cystic disease of the kidney in patients undergoing dialysis // *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287 (6408): 1855–1858.
169. Reuter V., Davis C., Moch H. Oncocytoma // *World Health Organization Classification of Tumours Pathology & Genetics Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* / Ed. by Eble J.N., Sauter G., Epstein J. I. & Sesterhenn A. I. – Lion: IARC Press, 2004. – Pp. 42–43.
170. Riede U., Rumpelt H., Sauter G., Schmidt O. Uropoetisches System // *Allgemeine und spezielle Pathologie* / Ed. by Riede U., Schäfer H. und Werner M. 5-th ed. Thieme Verlag, 2004. – Pp. 841–849.
171. Riede U., Rumpelt H., Sauter G., Schmidt O. Uropoetisches System // *Allgemeine und spezielle Pathologie* / Ed. by Riede U., Schäfer H. und Werner M. 5-th ed. Thieme Verlag, 2004. – Pp. 834–838.

172. Rimmer Jm., Gennari Fj. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure // *Ann Intern Med*, 1993; 118 (9): 712–719.
173. Romanenko A., Morell-Quadreny L., Lopez-Guerrero Ja., et al. pP16INK4A and p15INK4B gene alteration associated with oxidative stress in renal cell carcinomas after the chernobyl accident (pilot study) // *Diagn Mol Pathol*, 2002; 11 (3): 163–169.
174. Rowlands Dt., Jr., Burkholder Pm., Bossen Eh., et al. Renal allografts in HL-A matched recipients. Light, immunofluorescence and electron microscopic studies // *Am J Pathol*, 1970; 61 (2): 177–210.
175. Rudzki Z., Jothy S. CD44 and the cell adhesion of neoplastic cells // *Mol Pathol*, 1997; 50 (2): 57–71.
176. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K., et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions // *Am J Pathol*, 1998; 153 (6): 1741–1748.
177. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K., et al. Immunohistochemical overexpression of p16 protein associated with intact retinoblastoma protein expression in cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia // *Pathol Int*, 1998; 48 (8): 580–585.
178. Sanz-Casla Mt., Maestro Ml., del Barco V., et al. Loss of heterozygosity and methylation of p16 in renal cell carcinoma // *Urol Res*, 2003; 31 (3): 159–162.
179. Schmidt K. Introduction: surgical pathology aspects of immunocytochemistry // *Immunocytochemistry in Diagnostic Histopathology* / Ed. by Jasani B., Schmidt K. Churchill Livingstone, 1993. – Pp. 3–8.
180. Screaton Gr., Bell Mv., Bell Ji., et al. The identification of a new alternative exon with highly restricted tissue expression in transcripts encoding the mouse Pgp-1 (CD44) homing receptor. Comparison of all 10 variable exons between mouse, human, and rat // *J Biol Chem*, 1993; 268 (17): 12235–12238.
181. Seiter S., Arch R., Rieber S., et al. Prevention of tumor metastasis formation by anti variant CD44 // *J Exp Med*, 1993; 177: 443–455.
182. Serón D., Burgos D., Alonso A. Histology and proteinuria after renal transplantation // *Transplant Re (Orlando)*, 2012; 26 (1): 20–26.
183. Serón D., Moreso F., Fulladosa X., et al. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies // *Kidney Int*, 2002; 61: 727–733.
184. Shankland Sj, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis // *Am J Renal Physiol*, 2000; 278 (4): 515–529.
185. Shen Ss., Krishna B., Chirala R., et al. Kidney-specific cadherin, a specific marker for the distal portion of the nephron and related renal neoplasms // *Mod Pathol*, 2005; 18 (7): 933–940.
186. Sherr Cj. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited // *Cancer Res*, 2000; 60 (14): 3689–3695.
187. Shimazui T., Girolodi La., Bringuier Pp., et al. Complex cadherin expression in renal cell carcinoma // *Cancer Res*, 1996; 56 (14): 3234–3237.
188. Shuch Bm., Lam Js., Belldegrun As., et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma // *Semin Oncol*, 2006; 33 (5): 563–575.
189. Skinner Dg., Colvin Rb., Vermillion Cd., et al. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases // *Cancer*, 1971; 28 (5): 1165–1177.
190. Sonpavde G., Hutson T. Everolimus for renal cell carcinomas: predictive factors for response and future directions // *Medical Oncology*, 2009; 26: 46–53.
191. Speicher Mr., Schoell B., du Manoir S., et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization // *Am J Pathol*, 1994; 145 (2): 356–364.
192. Sperga M., Lietuvietis V., Kleina R. Initial Neoplastic Proliferations and Background Pathologies of Kidneys with Clear Cell Renal Carcinoma // *Acta Chirurgica Latviensis*, 2009; 9: 10–15.
193. Srigley R., Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas // *Mod Pathol*, 2009; 22: 2: S2–23.
194. Stamenkovic I., Aruffo A., Amiot M., et al. The hematopoietic and epithelial forms of CD44 are distinct polypeptides with different adhesion potentials for hyaluronate-bearing cells // *EMBO J*, 1991; 10 (2): 343–348.

195. Stenberg S., Philips F., Cronin A. Renal tumours and other lesions in rats following a single intravenous injections of daunomocyn // *Cancer Res*, 1972; 32: 1029–1033.
196. Stokke T., Holte H., Smedshammer L., et al. Proliferation and apoptosis in malignant and normal cells non-Hodgkin lymphomas // *British J Can*, 1998; 77 (11): 1832–1838.
197. Stolle C., Glenn G., Zbar B., et al. Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene // *Hum Mutat*, 1998; 12 (6): 417–423.
198. Storkel S. // *Karzinome and Onkozytome der Niere* / Ed. by Denk H., Dhom G., Gustav Fischer Verlag, 1993. – Pp. 134.
199. Störkel S., Eble Jn., Adlakha K., et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union internationale contre le cancer (UICC) and the american joint committee on cancer (AJCC) // *Cancer*, 1997; 1; 80 (5): 987–989.
200. Sturm P. Ueber das Adenom der Niere und ueber der Beziehung desselben zu einigen andern Neubildung der Niere // *Arch Heilk*, 1875; 16:193–237.
201. Sule N., Yakupoglu U., Shen Ss., et al. Calcium oxalate deposition in renal cell carcinoma associated with acquired cystic kidney disease: A comprehensive study // *Am J Surg Pathol*, 2005; 29 (4): 443–451.
202. Sviatoha V., Tani E., Kleina R., et al. Analysis of the S100A, S100B, CD44 and Bcl-2 antigens and the rate of cell proliferation assessed by Ki-67 antibody in benign and malignant melanocytic tumours // *Melanoma Res*, 2010; 2 (2): 118–12.
203. Tani T., Laitinen L., Kangas L., et al. Expression of E- and N-cadherin in renal cell carcinomas, in renal cell carcinoma cell lines in vitro and in their xenografts // *Int J Cancer*, 1995; 64: 407–414.
204. Tani T., Lehto Vp., Vartinen I. Expression of laminins 1 and 10 in carcinoma cells and comparsion of their roles ion cell adhesion // *Exp Cell Res*, 1999; 248 (1): 115–121.
205. Tenada T. Renal cell carcinoma metastatic to the nasal cavity // *Int J Clin Exp Pathol*, 2012; 5: 588–91.
206. Terpe Hj., Stark H., Prehm P., et al. CD44 variant isoforms are preferentially expressed in basal epithelia of non malignant human fetal and adult tissues // *Histochemistry*, 1994; 101 (1): 79–89.
207. Terpe Hj., Störkel S., Zimmer U., et al. Expression of CD44 isoforms in renal cell tumours. Positive correlation to tumour differentiation // *Am J Pathol*, 1996; 148: 453–463.
208. Terpe Hj., Tajrobehkar K., Günthert U., et al. Expression Of cell adhesion molecules Alpha-2, Alpha-5 and Alpha-6 Integrin, E-cadherin, N-Cam and Cd-44 in renal cell carcinomas. An Immunohistochemical Study // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1993; 422 (3): 219–24.
209. Thoenes W., Stoerkel S., Rumpelt Hj. Histopathology and clasification of renal cell tumours (adenomas, oncocitomas and carcinomas). The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics // *Pathol Res Pract*, 1986; 181 (2): 125–143.
210. Thoenes W., Stoerkel S., Rumpelt Hj. Human chromophobe cell renal carcinoma // *Virchows Arch (B)*, 1985; 148 (2): 207–217.
211. Tickoo Sk., De Peralta-Venturina Mn., Harik Lr., et al. Spectrum of epithelial neoplasms in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histologic patterns distinct from those in sporadic adult renal neoplasia // *Am J Surg Pathol*, 2006; 30 (2): 141–53.
212. Tickoo Sk., Reuter Ve., Srigley Jr., et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases // *Am J Surg Pathol*, 1999; 23 (9): 1094–1101.
213. Tickoo Sk., Reuter Ve. Differential diagnosis of renal tumors with papillary architecture // *Adv Anal Pathol*, 2011; 18 (2): 120–132.
214. Toro Jr., Nickerson Ml., Wei Mh., et al. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America // *Am J Hum Genet*, 2003; 73 (1): 95–106.
215. Tsui Kh., Shvarts O., Smith Rb., et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria // *J Urol*, 2000; 163 (4): 1090–1095.
216. Ueda T., Aozasa K., Tsujimoto M., et al. Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas // *Cancer*, 1989; 63 (8): 1607–1611.
217. Van Diest Pj., Van der Wall E., Baak Jp. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review // *J Clin Pathol*, 2004; 57 (7): 675–681.

218. Van Oijen Mg., Medema Rh., Slootweg Pj., et al. Positivity of the proliferation marker Ki-67 in noncycling cells // *Am J Path*, 1998; 110 (1): 24–31.
219. Wade Zk., Shippey Je., Hamon Ga., et al. Collision metastasis of prostatic and colonic adenocarcinoma: report of 2 cases // *Arch Pathol Lab Med*, 2004; 128 (3): 318–320.
220. Wang By., Strauchen Ja., Rabinowitz D., et al. Renal cell carcinoma with intravascular lymphomatosis: a case report of unusual collision tumors with review of the literature // *Arch Pathol Lab Med*, 2001; 125(9): 1239–41.
221. Weiss M., Liapis H., Tomaszewski J., Arend L. Pyelonephritis and other Infections, Reflux Nephropathy, Hydronephrosis, and Nepfrolithiasis // *Hepinstall's Pathology of the Kidney* / Ed. by Jennete J., Olson J., Schwartz M., Silva F. 6th ed. – Lippincot & Williams 2007. – Pp. 992–1065.
222. Whyte P., Buchkovich Kj., Horowitz Jm., et al. Association between an oncogene and an anti-oncogene: the adenovirus E1A proteins bind to the retinoblastoma gene product // *Nature* 1988; 334 (6178): 124–129.
223. Wiman Kg. The retinoblastoma gene: role in cell cycle control and cell differentiation // *Faseb J*, 1993; 7 (10): 841–5.
224. Woldu Sl., Weinberg Ac., Roy Choudhury A., et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology // *Int Urol Nephrol*, 2014; 8 (7): Epub ahead of print.
225. Yap Sa., Finelli A., Urbach Dr., et al. Partial Nephrectomy for the Treatment of Renal Cell Carcinoma and the Risk of End Stage Renal Disease // *BJU*, 2014; 28 (7): Epub ahead of print.
226. Zbar B., Alvord Wg., Glenn G., et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002; 11 (4): 393–400.
227. Zbar B., Glenn G., Lubensky I., at al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families // *J Urol*, 1995; 153: 907–912.
228. Zhang Z., Minn J., Shii H., Xie D. Renal collision tumour of papillary cell carcinoma and chromophobe cell carcinoma with sarcomatoid transformation: A case report and review of the literature // *Can Urol Assoc J*, 2014; 8: 536–539.