



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Māris Sperga

RĒTAINAS IZMAIŅAS NIERĒS
UN TO SAISTĪBA
AR NIERU AUDZĒJIEM

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – patoloģija

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts: Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas fakultātes Patoloģijas katedrā

Darba zinātniska vadītāja:
Dr. med. profesore **Ilze Štrumfa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:
Dr. med. docents **Arnis Āboliņš**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija
Dr. med. docents **Sergejs Isajevs**,
Latvijas Universitāte
Dr. med. asociētā profesore **Ave Minajeva**,
Tartu universitāte, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 14. aprīlī plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā
sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



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

Promocijas padomes sekretāre:
Dr. med. asociētā profesore **Simona Doniņa**

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	3
Ievads	5
Pētījuma aktualitāte	5
Darba mērķis	6
Darba uzdevumi	6
Darba hipotēze	6
Darba zinātniskā novitāte	6
Darba klīniskā nozīme	7
Autora personiskais ieguldījums	7
1. Materiāli un metodes	9
2. Darba rezultāti	17
2.1. Nieru audzēji un izmaiņas blakus audos	17
2.1.1. Nieru gaišo šūnu karcinomas	18
2.1.2. Onkocitāras adenomas	24
2.1.3. Papillāras nieru šūnu karcinomas	25
2.1.4. Hromofobas nieru šūnu karcinomas	27
2.1.5. Angimiolipomas	28
2.2. Dažādas ģenēzes nefrosklerozes saistība ar nieru audzējiem	32
2.2.1. Vaskulāras ģenēzes nefroskleroze	33
2.2.2. Hidronefroze	37
2.2.3. Pielonefrītiskas izcelsmes nefroskleroze	40
2.2.4. Nieru policistoze	42
2.3. Nieru audzēju imūnhistoķīmiskais raksturojums	46
2.3.1. E-kadherīns	49
2.3.2. CD44	51
2.3.3. Ki-67	55
2.3.4. Cīklīna D1, pRb, p16 ekspresijas salīdzinājums nieru audos ar un bez nefrosklerozes un nieru audzējos	56
3. Diskusija	61
4. Secinājumi	69
5. Praktiskās rekomendācijas	71
6. Publikācijas	73
7. Izmantotā literatūra	75

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AD – autosomāli dominanti pārmantots

AML – angiomiolipoma

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

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

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

H&E – hematoksilīna un eozīna krāsojums

HIF – hipoksijas inducētājfaktors

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

PNŠK – papillāra nieru šūnu karcinoma

pRB – retinoblastomas gēns

pT – primāra rezecēta audzēja lokāla izplatība patologa vērtējumā

PTEN – fosfatāzes un tenzīna homologs

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

RMI – renomedullārs intersticiāls audzējs

SFT – solitārs fibrozs tumors

TNM – audzēju lokālās augšanas un izplatības klasifikācija: T – audzēja izmērs; N – reģionālie limfmezgli; M – attālās metastāzes (latīņu val. *Tumori, Noduli, Metastasis*)

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 disgnosticētajiem audzējiem 2% ir nieru audzēji [Parkin *et al.*, 2003]. No šīs grupas nieru šūnu karcinomas ir 85% [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]. 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.

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. Ir zināma nieru gaišo šūnu karcinomu asociācija ar 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]. 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, kā arī pilnībā nav noskaidrota to bioloģiskā

agresivitāte. Tādēļ iepriekš minētie faktori nosaka izvēlētās 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 smaguma 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

Rētainās zonas nieru audos ir saistītas ar pastiprinātu nieru gaišo šūnu karcinomu veidošanos un rētainās zonās to sastopamība daudzkārt pārsniedz citus nieru audzējus.

Darba zinātniskā novitāte

Zinātniskā novitāte ir faktā, ka nieru audzēju grupas analizētas saistībā ar fona izmaiņām nierēs (nefrosklerozī), 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 slimības 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. Zinātniskā darba izstrāde notika ciešā kontekstā ar praktiskā

darba veikšanu, tādējādi autors pilnveidoja operācijas materiāla primāras apstrādes protokolu. Veicot pētījuma laboratorisko materiāla sagataves darbu, kā arī veicinājis imūnhistoķīmisko metodiku standartizāciju un iesaistījies laboratorijas ārējās kontroles procesā. Datu statistiskās apstrādes procesu autors veica kopā ar statistikas speciālistiem.

1. MATERIĀLI UN METODES

Lai sasniegtu pētījuma mērķi un apstiprinātu vai noliegtu darba hipotēzi, pētījumā iekļautas trīs apakšgrupas, kuras raksturotas 2.1. tabulā ar sekojošu pētījuma dizainu.

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.

Pētījuma grupu no 107 nierēm veidoju, iegūdamus paraugus gan no klīniski pamatotu operāciju materiāla, gan no Rīgas 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.

- 4) audzēja izmērus – garums, platums, biezums (centimetros), krāsu, formu, robežas (asas, izplūdušas), ir/nav kapsula un tās biezums (milimetros);
- 5) pēc dihotomiskās skalas izvērtēju audzēja nekrozi, rētas audzēja audos;
- 6) citu audzēju esamību, to izmērus – augstums, platums, biezums (centimetros).

Pacientu vecumu un dzimumu noteicu pēc medicīniskās dokumentācijas datiem.

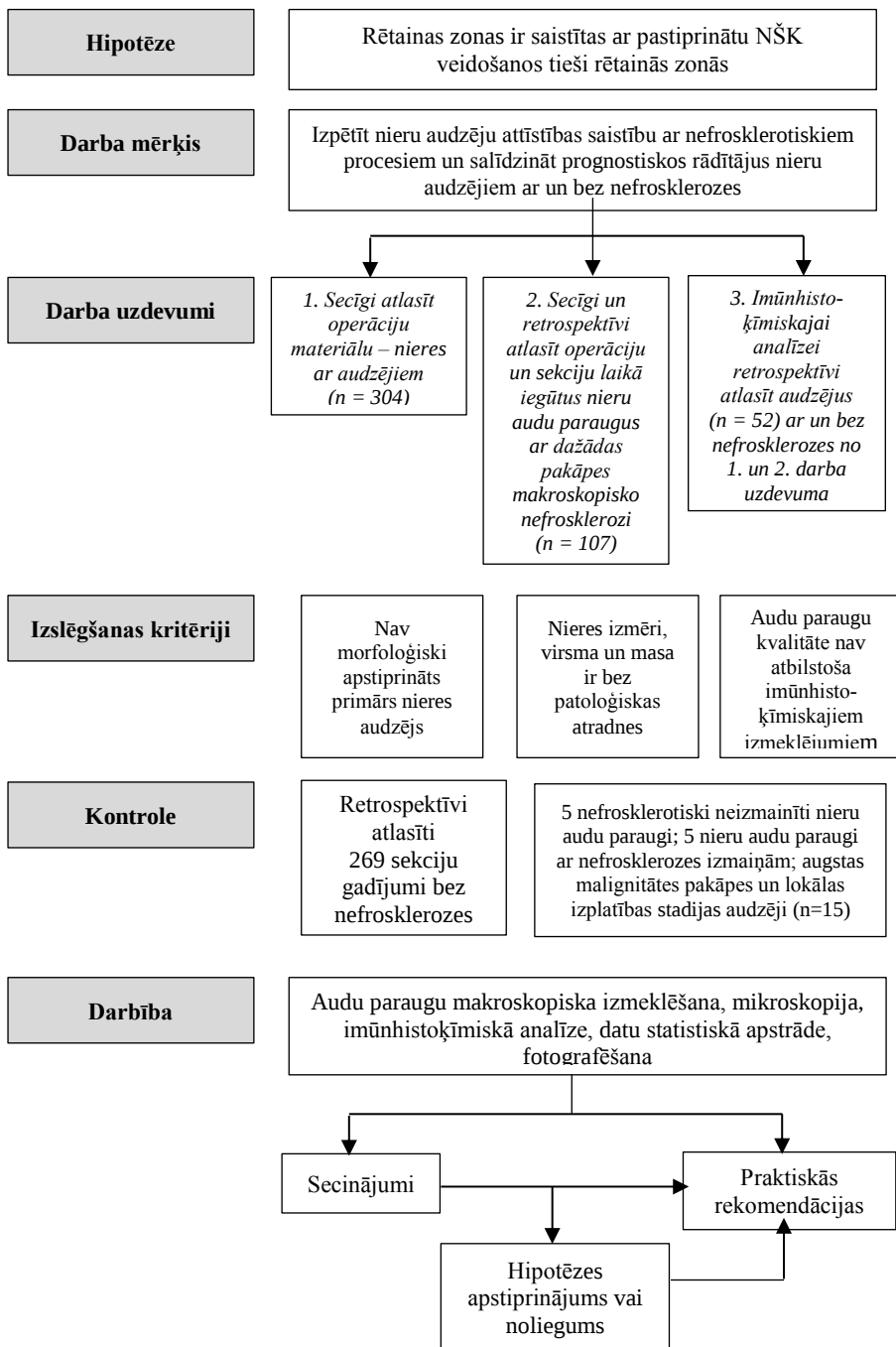
Histoloģisko preparātu pagatavošanai izgriezu audu paraugus ar nieru audzējiem, kā arī blakus esošās nieru parenhīmas audus, cenšoties ietvert tajā no 70 līdz 100% no audzējam pieguļošās parenhīmas. Tādējādi atkarībā no materiāla iegūšanas vietas kā “blakus esošās izmaiņas” definēju struktūras, kuras bija tiešā audzēja tuvumā, atradās ar to saistītā kapsulā gan nieres serdes apvidū, gan nieres garozas slānī.

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 (vadoties pēc PVO 2003. gada kritērijiem);
- 2) audzēja malignitātes pakāpi pēc Tones [*Thoenes et al., 1986*]. 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 [*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 ($200\times$ lielā palielinājumā $0,94\text{ mm}^2$ lielā redzes laukā);
- 4) izvērtējot audus, 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 kanālišu atrofiju, glomerulosklerozi vai hialinozi, artēriju lūmenu sašaurināšanos. Šo izmaiņu iedalījums 4 smaguma pakāpēs, pēc analogijas ar Banfas klasifikāciju;
- 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;



- 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 nieru anatomiskajām struktūrām, nefrosklerozes pakāpi audos ap sīko audzēju.

Kā kontroles grupas materiālu darbā izmantoju tikai sekciju laikā atlasītos 269 sekciju gadījumus bez nefrosklerozes. Šajā kontroles grupā konstatēju 1 nieru jaunveidojumu.

No grupām, kuras veidoja 304 nieru audzēju gadījumi un 107 dažādu pakāpju nefrosklerozes izmainītas nieras, 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 1.2. tabulā.

1.2. tabula

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 nefrosklerozi	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 nefrosklerozi	7	76,5 ± 1,0	2 : 5	netiek noteikta	2,04 ± 0,36	netiek noteikta

1.2. tabulas turpinājums

Veidojums	Gadījumu skaits	Pacientu vecums (gados)	Vīrieši: Sievietes (skaits)	Malignitātes pakāpe pēc Fūrmana (skaits)	Audzēja diametrs (mm)	pT stadija (skaits)
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 izvēlējās 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*). Dīvos 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 formalinā fiksētiem, parafinā 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).

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 krāsojumu izvērtēju kvalitatīvi – kā negatīvu vai pozitīvu. Pozitivitātes gadījumā izvērtēju reakcijas intensitāti pēc trīs pakāpju sistēmas – vāju, vidējas, izteiktas intensitātes.

Iegūtos datus apkopāju *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 1. 3. tabulā.

1.3. 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

1.3. tabulas turpinājums

Nosakāmais parametrs	Statistiskais rādītājs
Nefrosklerozes patoģenētiskie veidi un to saistība ar audzējiem	Kolmogorova –Smirnova tests
Audzēju imūnhistoķīmisko kvalitatīvo rādītāju sakarība audzējiem ar un bez nefrosklerozes, ar augstas malignitātes un lokālas izplatības stadiju	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 Kendela korelācijas koeficients
Pazīmes procentuālās attiecības noteikšana 95% ticamības intervālā	Ticamības intervāls (TI)

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.

2. DARBA REZULTĀTI

2.1. 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. Vīriešiem vidējais vecums bija $60,0 \pm 11,2$ gadi un sievietēm $62,9 \pm 12,2$ gadi. Pēc neatkarīgo izlašu *t* testa vecumu atšķirība bija statistiski ticama, būtiskuma līmenī $p < 0,05$ ($t = 2,227$; $p = 0,027$).

Nieru audzēju skaits un relatīvais biežums pēc morfoloģiskā veida atainoti 2.1.1. tabulā.

2.1.1. tabula

Nieru audzēju morfoloģisko veidu sadalījums

Audzēja morfoloģiskais veids	Gadījumu absolūtais skaits	Relatīvais biežums (%)	95% TI
Nieru gaišo šūnu karcinoma	206	67,8	62,3–72,8
Onkocitoma	30	9,9	6,9–13,8
Papillāra karcinoma	22	7,2	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.

2.1.1. 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 2.1.1.1. tabulā.

2.1.1.1. tabula

Nieru gaišo šūnu karcinomu malignitātes pakāpes

Malīgnitātes 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 – ticamība intervāls.

Iekaisuma intensitāte audzēja kapsulā un pieguļošos nieres parenhīmas audos 26,7% (95% TI = 21,0–33,0) gadījumu bija 1. pakāpes. 2. pakāpes tā bija 43,7% (95% TI = 37,1–50,0) gadījumu, 3. pakāpes 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.

Salīdzinot audzēju malignitātes pakāpes un makroskopiskās nefrosklerozes izteiktības pakāpi, iegūti šādi rezultāti (skatīt 2.1.1.2. 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: 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.

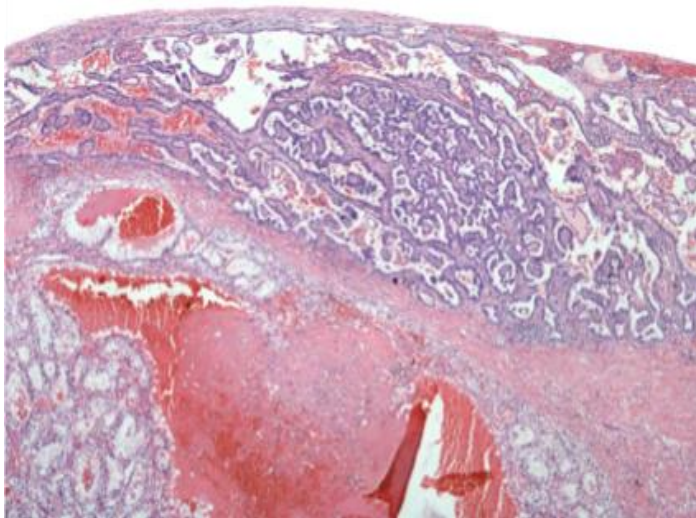
Konstatēju apgrieztu korelāciju starp makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpi un NGŠK malignitātes pakāpi, Spīrmēna korelācijas koeficients $R = 0,2$; $p = 0,01$.

Mikroskopiski rētainas izmaiņas konstatēju visos (100%; 95% TI = 97,8–100,0) gadījumos (skatīt tabulu 3.1.5.1), arī tad, kad makroskopiski nefrosklerozi nekonstatēju.

Izmeklējot nierēs ar gaišo šūnu karcinomām, to kapsulas un ārpus kapsulas zonās nereti konstatēju sīkas neoplastiskas proliferācijas, kuras izskatījās kā gaišo šūnu papillāri – eozinofīlu 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 nierēs parenhīmā ārpus audzēja ar smagu mikroskopisku 3. pakāpes nefrosklerozi un makroskopiski 3., 4. un 5. pakāpes nefrosklerozi. Histoloģiski visbiežākais audzēja veids bija papillāra adenoma, gaišo šūnu karcinoma, onkocitāra adenoma un angiomiolipoma.

Izmeklējot NGŠK, to kapsulā un peritumorozajā nierēs parenhīmā 29 gadījumos (14,1%; 95% TI = 9,9–19,5) konstatēju papillāras adenomas (2.1.1.1. attēls).



2.1.1.1. att. **Papillāra nieru šūnu adenoma (attēla augšpusē), līdzās NGŠK (attēla apakšpusē). H&E, 40× palielinājums**

Visos gadījumos, kad adenomas atradās audzēja kapsulā, apkārt esošās mikroskopiskās izmaiņas atbilda trešās pakāpes nefrosklerozei. Papillāro adenomu sadalījums pēc to lokalizācijas attēlots 2.1.1.3. tabulā.

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

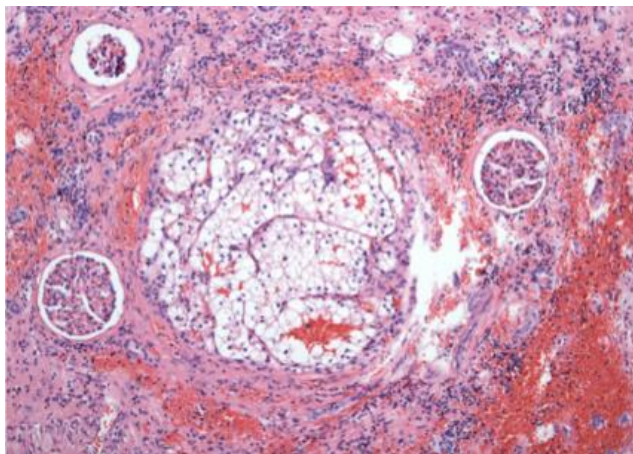
NGŠ karcinomu malignitātes pakāpe	Papillāru adenomu lokalizācija			
	Subkapsulāri, pie audzēja	Medullāri, pie audzēja	Subkapsulāri, ārpus audzēja	Medullāri, ārpus audzēja
G I	7	4	1	0
G II	3	2	5	2
G III	1	1	3	0
Kopā	11	7	9	2

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.

68% (95% TI = 61,0–74,0) gadījumu papillāro adenomu tiešā tuvumā tika konstatētas izlocīto kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Epitēlija displastiskas izmaiņas konstatēju 15% gadījumos, kalcija oksalātu kristālus konstatēju 34% (95% TI = 27,9–40,6) gadījumu.

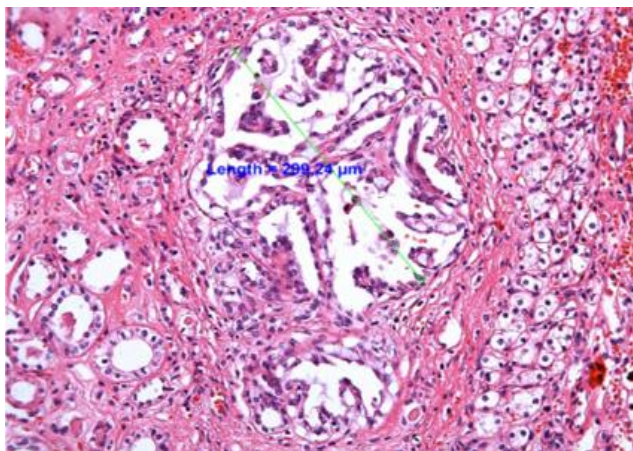
Visos gadījumos tika novērotas 3. pakāpes mikroskopiskā nefrosklerozes aina. Makroskopiski konstatēju 3. pakāpes nefrosklerozī 26 gadījumos (95% TI = 72,8–97,2), divos gadījumos 4. pakāpes (95% TI = 1,0–23,0), bet 5. pakāpi vienā gadījumā (95% TI = 0,1–18,6).

Nieru gaišo šūnu karcinomu kapsulā 26 gadījumos (12% 95% TI = 8,7–17, 9) tika konstatēti gaišo šūnu proliferāti (2.1.1.2. attēls).



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

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 (2.1.1.3. attēls).



2.1.1.3. att. **NGŠK perēklis rētas zonā. Saskatāmas iepriekš esošo kanāliņu struktūras ar displāziju. H&E, 100× palielinājums**

Visos gadījumos konstatēju 2. un 3. pakāpes iekaisīgu infiltrāciju. Mikroskopiskā nefroskleroze bija otrās un trešās pakāpes. Oksalātu kristālus nekonstatēju.

Primārā audzēja malignitātes pakāpe un proliferātu lokalizācija attēlota 2.1.1.4. tabulā.

2.1.1.4. tabula

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

NGŠ karcinomu 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 nefroskleroze atbilda 2. un 3. pakāpei. Tieši blakus šiem proliferātiem nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas tika konstatētas 3 gadījumos.

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. Pārējos gadījumos adenomas atradu attāli no audzēja lokalizācijā nieres garozā. Makroskopiski konstatētā nefrosklerozes pakāpe visos gadījumos atbilda 2. pakāpei. Mikroskopiski audos ap adenomu nefrosklerozes pakāpe atbilda 3. pakāpei. Gaišo šūnu karcinomas malignitātes pakāpe visos gadījumos bija otrā. Vienā gadījumā konstatēju kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Oksalātu kristālus nekonstatēju. Iekaisums visos gadījumos bija 1. pakāpes.

Histoloģiski izmeklējot nieres ar gaišo šūnu karcinomām, 3 gadījumos (1,5%; 95% TI = 0,3–4,4) blakusaudos tika konstatētas angiomiolipomas (AML). Visu AML lokalizācija bija subkapsulāri, atstātus no gaišo šūnu karcinomas audiem.

Makroskopiskā nefroskleroze visos gadījumos atbilda 3. pakāpei. Histoloģiski blakus audzējam audu skleroze atbilda 2. un 3. pakāpei.

2.1.2. 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 un mikroskopiski konstatētās nefrosklerozes pakāpes apkopotas tabulā 2.1.5.1.

Vienā onkocitomas gadījumā tika diagnosticēta nieres plaša onkocitoze ar izteiktu nieres stromas sarukumu un fibrozi. Vidējais kapsulas biezums bija 0,6 mm ar 2. pakāpes iekaisīgu infiltrāciju gan kapsulas audos, gan parenhīmā.

Piecos gadījumos (16,7%; 95% TI = 6,9–34,0) onkocitāras adenomas tuvumā un nieres parenhīmā tika konstatēta papillāra adenoma. No tiem 4 perēkļi tika konstatēti onkocitāras adenomas kapsulas tuvumā, un vienā gadījumā perēklis tika atrasts nieres parenhīmā attālāk no audzēja. Visos

gadījumos histoloģiski nieru audu stromā nefrosklerozes 3. pakāpe. Kanāliņu displastiskas izmaiņas un oksalātu kristālus nekonstatēju. Tika konstatētas kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas. Iekaisuma intensitāte visos gadījumos bija 1. pakāpes.

Ārpus audzēja kapsulas nierēs parenhīmā papillāra adenoma tika konstatēta vienā gadījumā. Fonā bija otrās pakāpes histoloģiskās nefrosklerozes izmaiņas.

Gaišo šūnu karcinomas proliferāts bija vienā gadījumā (3,3%; 95% TI = 0–18,1) uz smagas (3.pakāpes) mikroskopiskas nefrosklerozes fona.

Vienā gadījumā (3,3%; 95% TI = 0–18,1) nierē kopā ar onkocitāru adenomu tika konstatēta angiomiolipoma. Makroskopiskā un histoloģiskā nefrosklerozes pakāpe bija otrā.

2.1.3. Papillāras nieru šūnu karcinomas

Operāciju materiālā papillāras nieru šūnu karcinomas 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.

Papillārai nieru šūnu karcinomai bija raksturīga izteikta ar audzēju saistīta kapsula no 2 līdz 4 mm bieza. Visos gadījumos audzēja kapsulas audi pakāpeniski pārgāja smagi nefrosklerotiski izmainītos nieru audos. Iekaisuma intensitāte bija otrās un trešās pakāpes.

Makroskopiski konstatēto nefrosklerožu pakāpju un papillāru nieru šūnu karcinomu malignitātes pakāpju salīdzinājums attēlots tabulā 2.1.3.1.

**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: 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.

Arī papillāru nieru karcinomu gadījumos tika atrasti jaunveidojumi nierēs kapsulā, kā arī nierēs parenhīmā ar 2. un 3. pakāpes makroskopisko nefrosklerozi. Subkapsulāri pie audzēja papillāras adenomas tika konstatētas 7 gadījumos (31,8%; 95% TI = 16,2–52,8), parenhīmā pie audzēja 3 gadījumos (13,6%; 95% TI = 3,9–34,2). Kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas konstatēju 9 gadījumos. Oksalātu kristālus konstatēju 2 gadījumos. Mikroskopiskā nefroskleroze visos gadījumos bija 3. pakāpes.

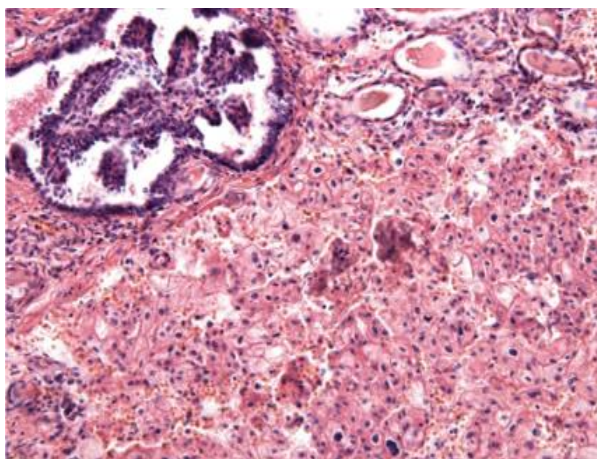
2.1.4. Hromofobas nieru šūnu karcinomas

No 304 izmeklētajiem nieru audzēju gadījumiem, hromofobas karcinomas tika konstatētas 23 gadījumos (7,6%; 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).

Izvērtējot nieru parenhīmas nefrosklerozi makroskopiski, 3. pakāpes nefroskleroze tika konstatēta 1 gadījumā (4,4%; 95% TI = 0–22,7) G I audzējam; 2. pakāpes nefroskleroze 11 karcinomu gadījumos (47,8%; 95% TI = 29,2–67,0) – G I audzējiem 2 gadījumos, G II – 8 gadījumos, bet G III – 1 gadījumā; 1. pakāpes nefroskleroze arī 11 gadījumos (47,8%; 95% TI = 29,2–67,0), G I – trijos gadījumos, G II – 7, bet G III – 1 audzēja gadījumā. Mikroskopiskās nefrosklerozes pakāpes ir attēlotas tabulā 2.1.5.1. Veidojumu kapsulas biezums bija no 0,3 līdz 1,6 mm.

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. Divos gadījumos (8,6%; 95% TI = 1,3–28,0) tās bija subkapsulāri tiešā audzēja tuvumā (2.1.4.2. attēls); 1 gadījumā (4,4%; 95% TI = 0–22,7); tā tika diagnosticēta subkapsulāri, ārpus audzēja.



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

2 gadījumos (8,6%; 95% TI = 1,3–28,0) tās atradās sklerotiski izmainītajā (3. nefrosklerozes pakāpe) stromā.

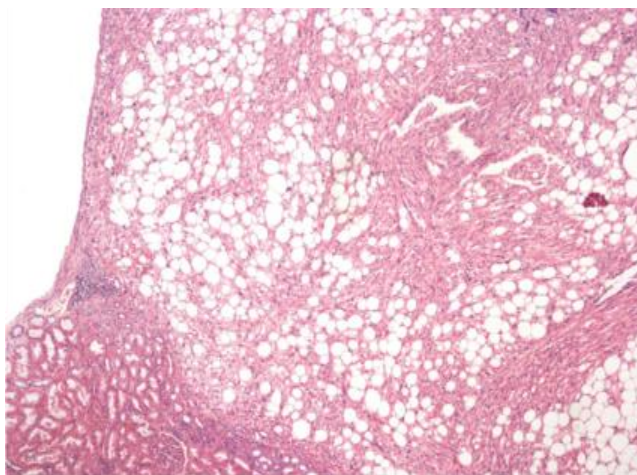
Izmeklējot hromofobas karcinomas, gaišo šūnu karcinomas blakus audos tika konstatētas 2 gadījumos (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0).

Onkocitāras adenomas tika diagnosticētas 5 gadījumos (21,7%; 95% TI = 9,2–42,3).

2.1.5. 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. Sieviešu un vīriešu attiecība bija 1 : 5 un vidējais pacientu vecums bija $37,5 \pm 7,5$ gadi.

Morfoloģiski audzējam bija trīs dažādu mezenhimālas izcelsmes audu struktūras: taukaidu, asinsvadu un gludās muskulatūras (2.1.5.1. attēls).



2.1.5.1. att. **Angiomyolipoma ar trim komponentiem. H&E, 40× palielinājums**

Makroskopiski izmeklējot nieri, pirmā nefroskleroze pakāpe bija 4 gadījumos un otrās pakāpes nefroskleroze 2 gadījumos. Mikroskopiski izmeklējot nieru audus ārpus audzēja un tā kapsulas, neizmainīta nieru parenhīma tika konstatēta 3 gadījumos. Mikroskopiskā 2. nefroskleroze pakāpe tika konstatēta 2 gadījumos un 3. pakāpe 1 gadījumā.

Rezultātu apkopojums par konstatēto audzēju analizētajiem parametriem attēlots tabulā 2.1.5.1.

Konstatēto nieru audzēju apskatīto parametru kopsavilkums

Audzēja histoloģiskais veids	Skaits 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)
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)
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)
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)

2.1.5.1. tabulas turpinājums

Audzēja histoloģiskais veids	Skaits 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)
Hromofobā 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)
Angiomiolipoma	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 – papilārā adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; OA – onkocitāra adenoma; AM L – angiomiolipoma.

Apkopojot nieru operāciju materiālu, 29,0% gadījumu tika konstatēti arī citi nieru jaunveidojumi. Nepastāv matemātiska korelācija starp jaunveidojumu atradnes biežumu un nieru audzēja histoloģisko veidu ($p > 0,05$). Kā arī nepastāv korelācija starp audzēja ļaundabīguma pakāpi un jaunveidojumu atrades biežumu ($p > 0,05$). Konstatēju pozitīvu korelāciju starp adenoma atrades biežumu un makroskopisko nefrosklerozes pakāpi, $R = 0,3$, $p < 0,01$. Pastāv vidēji cieša

korelācija starp papillāru adenoma atradi un kanāliņu cistiskām izmaiņām (Spīrmana koeficients $R = 0,52$, $p = 0,01$). Nieru gaišo šūnu karcinomu kapsulā gaišo šūnu proliferāti tika konstatēti 26 gadījumos (12,6%, 95% TI = 8,7–17,9), kas salīdzinot ar kontroles grupu ir 26 reizes biežāk.

Salīdzinot ar kontroles grupu, kuru veidoja 269 sekciju gadījumi bez nefrosklerozes, kuros konstatēju 4 nieru jaunveidojumus (trijos gadījumos histoloģiski tie bija metastātiskas izcelsmes un vienā 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.

2.2. 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). Vidējais vecums $64,5 \pm 1,0$ gadi. Makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpju sadalījums starp sievietēm un vīriešiem ir attēlots tabulā 2.2.1.

2.2.1. 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

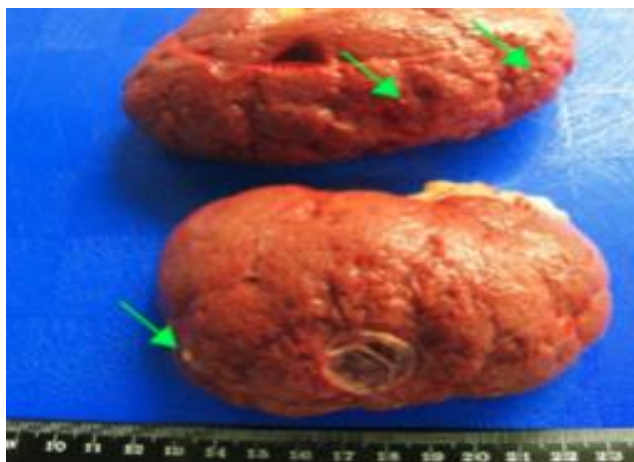
Nepastāvēja korelācija starp vecuma rādītājiem, dzimumu un nefrosklerozes smaguma pakāpēm.

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.

2.2.1. 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. Dispersiju analīze (ANOVA) parādīja, ka nepastāv būtiskas vecuma atšķirības starp vaskulāras nefrosklerozes smaguma pakāpēm 95% varbūtības līmenī ar p vērtību 0,764. 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 (2.2.2.1. attēls) zilganīgi sārtā krāsā (“sarkanā granulācija”).

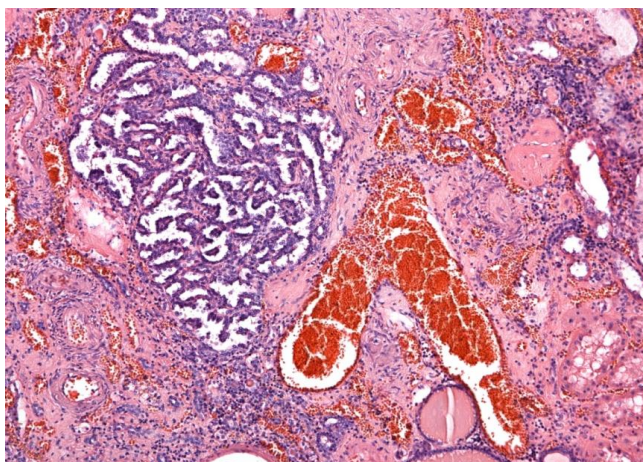


2.2.1.1. att. **Vaskulāras ģenēzes 3. makroskopiskās smaguma pakāpes nefroskleroze ar solitāru cistu. Nieres virsma graudaina ar sīkiem audzēju perēkļiem (bultiņas)**

Nieres masa un izmēri visbiežāk bija neizmainīti. Vidējā nieres masa $115 \pm 2,44$ gramī. Vismazākā nieres masa 80 gramī. 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 4. pakāpe 9 (16,7%; 95% TI = 8,8–29,0) gadījumos.

Histoloģiski visos gadījumos konstatēju 3. pakāpes sklerotiskas izmaiņas sīka kalibra arteriolās un artērijās. Rētainu izmaiņu gadījumos mikroskopiski novēroju ķīļveidīgas rētas nieres garozā.

Jaunveidojumus konstatēju 34 (63,0%; 95% TI = 49,6–74,6) vaskulāras izcelsmes nefrosklerozes gadījumos. Papillāras adenomas (2.2.1.2. attēls) diagnosticēju 23 (42,6%; 95% TI = 30,3–55,9) vaskulāras nefrosklerozes gadījumos.



2.2.1.2. att. **Papillāra adenoma, blakus 3. smaguma pakāpes nefrosklerozes izmainīti audi. H&E, 100× palielinājums**

Vidējais pacientu vecums $67,3 \pm 2,2$ gadi. Vīriešu un sieviešu procentuālais sadalījums 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.

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). Visos gadījumos tika konstatēta 3. smaguma pakāpes mikroskopiskā nefroskleroze. Nieru vidējā masa $111,6 \pm 4,7$ grami. Papillāras adenomas atradās nierēs garozā; lielākā daļa no tām nieru garozas subkapsulārā zonā. Blakus papillārām adenomām nieru audos 1. pakāpes iekaisumu konstatēju 31,8%, 2. pakāpes 40,9%, bet 3. pakāpes – 27,3%. Visos gadījumos konstatēju arī asinsvadu sklerozi. Nieru kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas konstatēju 27,3%. Papillāras adenomās ar multilokulāru augšanas raksturu bija 22,7% gadījumu. Oksalātu kristālus konstatēju 17,4% gadījumos.

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.

Nieru gaišo šūnu karcinomas konstatēju 5 gadījumos – 9,3% (95% TI = 3,6–20,3) no visa izmeklētā materiāla ar vaskulārās nefrosklerozes izmaiņām. Šajos gadījumos vidējais pacientu vecums bija 62 ± 5 gadi. Visos piecos gadījumos nieru gaišo šūnu audzējus konstatēju vīriešiem. Makroskopiskās nefrosklerozes smaguma pakāpes bija šādas – 4 gadījumos (80,0%) tā bija 4. pakāpes un 1 gadījumā (20,0%) 3. pakāpes makroskopiskā nefroskleroze. Visos gadījumos bija 3. mikroskopiskā nefrosklerozes pakāpe. Sīkcistiskas izmaiņas blakusaudos bija 20,0% gadījumu. 80,0% gadījumu iekaisums bija 3. pakāpes, 1. pakāpes – 20, 0% gadījumu. Oksalātu kristālus nekonstatēju. Nieru vidējā masa $95,0 \pm 7,58$ gramī. Pēc lokalizācijas – gaišo šūnu karcinomu proliferāti atradās nieru garozā.

Solitāru nieru fibrozu tumoru 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% ($n = 3$) vaskulārās nefrosklerozes gadījumos.

Materiālā prevalēja 1. pakāpes mikroskopiskā nefroskleroze 75,0% un otrās pakāpes nefroskleroze – 25,0% gadījumos. Audzēji 75,0% gadījumu bija lokalizēti subkapsulāri nierēs kortikālā slānī. Iekaisums 75% gadījumu bija 1. pakāpes, bet 25% gadījumu bija 2. pakāpes.

2.2.2. Hidronefroze

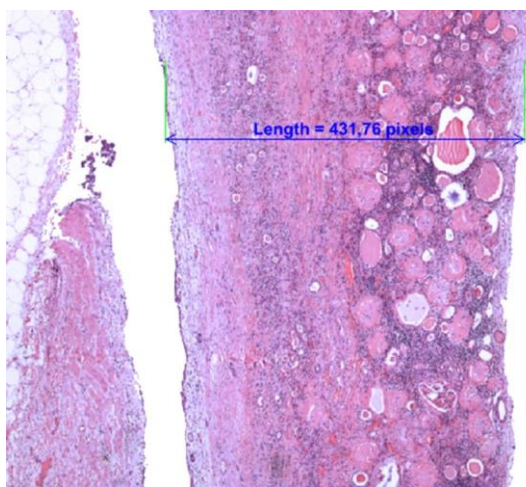
Hidronefrozes izmaiņas nierēs konstatēju 23 (21,5%; 95% TI = 14,7–30,3) gadījumos no visām nefrosklerotiski izmainītām nierēm (2.2.2.1. attēls). Vidējā pacientu vecuma atšķirības starp nefrosklerozes smaguma grupām ar ANOVA testu nav būtiskas ar F vērtību 0,336 ar faktisko p vērtību 0,799 un nefrosklerozes 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.



2.2.2.1. att. Nierakmeņu slimība ar hidronefrozi. Cistiski paplašinātas nieru bļodiņas ar garozas atrofiju

Griezumā nieru blodiņas un piltuvītes bija izteikti paplašinātas. Savukārt nieru parenhīma bija izteikti plāna. 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 1 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).

Izmeklējot materiālu histoloģiski, visos gadījumos novēroju 3. pakāpes nefrosklerotiskas izmaiņas nieru interstīcijā ar masīvu interstīcija fibrozi, nieru kanāliņu atrofiju (2.2.2.2. attēls).



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

Nierēs ar hidronefrozi audzējus konstatēju 39,1% (95% TI = 22,1–59,3) gadījumos. 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 nefrosklerozu 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%).

Arī histoloģiski plašos redzes laukos konstatēju smagas nefrosklerotiskas izmaiņas, kas atbilda sarukušām nierēm. Arī nieru kanāliņu cistiskas izmaiņas visos gadījumos bija izteiktas. Histoloģiski nefroskleroze saistībā ar papillārām adenomām visos gadījumos bija ļoti izteikta – 3. pakāpes. Blakusaudos bija 3. pakāpes (100,0%) iekaisums, asinsvadu sienīņu skleroze (100,0%), sīkcistiskas kanāliņu izmaiņas novēroju 50,0% gadījumu, bet audzējs ar multilokulāru augšanas raksturu bija 80,0% gadījumu.

Nieru gaišo šūnu karcinomu nierēs ar hidronefrozi konstatēju 2 gadījumos (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0). Vidējie vecuma rādītāji $74,5 \pm 1,5$ gadi, pacientu vidū bija 1 vīrietis un 1 sieviete. Abos gadījumos makroskopiskā nefroskleroze bija 4. pakāpes, mikroskopiskā bija 3. pakāpes. 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.

Solitārus nieru fibrozus tumorus konstatēju 2 gadījumos (8,7%; 95% TI = 1,3–28,0) nierēs ar hidronefrozes izraisītu nefrosklerozī. Tos konstatēju vīrietim un sievietei, attiecīgi 66 un 65 gadus veciem. Nieru masa bija 80 un 95 gramī un

atbilda 4. makroskopiskai nefrosklerozes pakāpei. Veidojumi bija lokalizēti nierēs garozā, asi norobežoti no apkārtējiem audiem.

2.2.3. Pielonefrītiskas izcelsmes nefroskleroze

Šādas izcelsmes nefrosklerozi konstatēju 24 (22,4%; 95% TI = 15,1–31,3) gadījumos. 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 korelācijas 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. Vidējā nieres masa bija $107,9 \pm 5,74$ gramī. Mazākās nieres masa 60 gramī un lielākās nieres masa bija 135 gramī. Makroskopiski visbiežāk nieru izmēri bija samazināti. Nieres virsma bija ar plašām, ievilkām rētām zilganīgi – sarkanā krāsā, ar nieres virsmas graudainību (2.2.3.1. attēls).



2.2.3.1. 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, trešā 9 (37,5%; 95% TI = 21,1–57,4) gadījumos, ceturtā 4 (16,7%; 95% TI = 6,1–36,5) gadījumos un 5. (pielonefrītisks nieru sarukums) bija 3 (12,5%; 95% TI = 3,5–31,8) gadījumos.

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).

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, bet 1 gadījumā (4,2%; 95% TI = 0–21,9) bija medullārs intersticiāls tumors ar lokalizāciju nieru korikālajā slānī.

Vidējais pacientu vecums ar papillārām adenomām $64,7 \pm 2,0$ gadi. Makroskopiskās nefrosklerozu smaguma pakāpes 3 gadījumos bija 4. un 3 gadījumos piektā.

Histoloģiskā nefrosklerozes pakāpe audos blakus papillārām adenomām visos gadījumos bija 3. pakāpes. Iekaisuma intensitāte blakusaudos bija 3. pakāpes visos gadījumos, kā arī sīkcistiskas izmaiņas ar oksalātu kristālu depozītiem 3 gadījumos. 50,0% gadījumu adenomām bija multilokulārs augšanas raksturs.

Nieru gaišo šūnu karcinomu konstatēju 3 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. Audzēji lokalizējās nierēs serdē. Kanāliņu sīkcistiskas izmaiņas nekonstatēju. Visos gadījumos kodoliem bija 1. malignitātes pakāpe. Visos gadījumos bija 3. pakāpes iekaisīga infiltrācija. Vienā gadījumā konstatēju oksalātu kristālu depozītus.

2.2.4. Nieru policistoze

Šajā grupā es iekļāvu piecas 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 $726 \pm 104,9$ gramu (2.2.4.1. attēls).



2.2.4.1. att. Nieres policistoze. Nieres parenhīma ar dažāda izmēra cystām

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 ceturtās 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.

Visos policistozes gadījumos konstatēju 3. pakāpes mikroskopisko nefrosklerozi. Atsevišķās cystās bija pastiprināta epitēlija proliferācija ar epitēlija displastiskām izmaiņām. No pieciem policistozes gadījumiem 2 (40,0%; 95% TI = 11,6–77,1) gadījumos konstatēju audzējus – abas bija papillāras adenomas – vienai sievietei un vienam vīrietim. Vīrietim bija 53 gadi un sievietei 51 gads. Veidojumi lokalizējās nieru kortikālā zonā. Tieši blakus audos veidojumiem konstatēju izteiktu nefrosklerozi ar oksalātu kristālu izgulsnējumiem un kanāliņu sīkcistiskām izmaiņām un 2. pakāpes iekaisumu.

Iegūta tipa nieres policistozi konstatēju 1 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 nefroskleroze pakāpe bija ceturtā. Konstatēju arī hipertensīva tipa vaskulopātiju un 3. histoloģisko nefroskleroze pakāpi, sīkcistiskas nieru kanāliņu izmaiņas un oksalātu kristālu izgusņējumus, kā arī papillāras adenomas ar multilokulāru augšanas raksturu.

Apkopojot datus ar iepriekš aprakstītiem nefrosklerožu izraisošajām slimībām un jaunveidojumiem, ieguvām šādus rezultātus, kuri attēloti 2.2.4.1. tabulā.

2.2.4.1. tabula

Nefrosklerožu izraisīto slimību un audzēju morfoloģisko veidu sadalījums

Nefrosklerozi izraisīšā 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.

Audzēju veidi un to sastopamības biežums dažādās makroskopiski konstatētās nefroskleroze smaguma pakāpēs parādīts 2.2.4.2. tabulā. Pastāv

proporcionāla vidēji cieša korelācija starp makroskopiskām nefrosklerožu smagumu pakāpēm un jaunveidojumu atradi (Spīrmana korelācijas koeficients $R = 0,596$; $p = 0,01$).

2.2.4.2. tabula

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 – papilāra adenoma; NGŠK – nieru gaišo šūnu karcinoma; SFT – solitārs fibrozs tumors.

Nepastāv būtiska vecumu atšķirība starp makroskopisko nefrosklerožu smaguma pakāpju grupām – vienfaktora ANOVA faktiskā p vērtība 0,286 (izņemot nieru pieaugušo tipa policistozes grupu). Nepastāv būtiska atšķirība starp nefrosklerožu dažādu patoģenētisku veidu grupām ar audzējiem (faktiskā Kolmogorova-Smirnova testa p vērtība 0,608).

Visos gadījumos mikroskopiskā nefrosklerozes pakāpes bija 2. un 3. blakus audos PA un NGŠK.

Adenomām un nieru gaišo šūnu karcinomām ir izteikta tendence attīstīties uz nefrosklerozes fona.

Nefrosklerotiski izmainītās nierēs konstatēto jaunveidojumu biežums bija būtiski lielāks – 56 reizes 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. Visos jaunveidojumos saistībā ar nefrosklerozi bija 1. malignitātes pakāpe (pēc Tones).

2.3. 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 nefrosklerozes, kā arī salīdzinātu šīs grupas marķieru ekspresiju ar augstas malignitātes un lokālas izplatības audzēju grupu. Iegūtos rezultātus apkopāju tabulās 2.3.1. un 2.3.2.

2.3.1. tabula

Imūnhistoķīmisko rezultātu apskats kontroles grupas audu paraugos

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Niere ar nefrosklerozi (n = 5)		Niere bez nefrosklerozes (n = 5)	
		Proksimālie kanāliņi	Distālie kanāliņi	Proksimālie kanāliņi	Distālie kanāliņi
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

2.3.1. tabulas turpinājums

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Niere ar nefrosklerozi (n = 5)		Niere bez nefrosklerozes (n = 5)	
		Proksimālie kanāliņi	Distālie kanāliņi	Proksimālie kanāliņi	Distālie kanāliņi
Ki-67	Plašums (%)	0,1–0,6	3,0–5,0	0,1–0,7	1,0–3,0
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: E – ekspresija; I – intensitātes pakāpe.

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

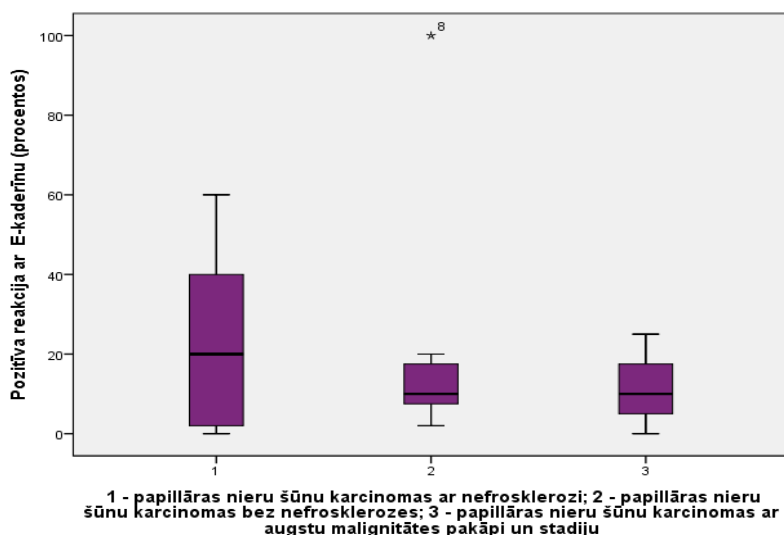
Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Izvērtējamo paraugu veidi							
		Nieru audzēji ar nefrosklerozi (n = 25)			Nieru audzēji bez nefrosklerozes (n = 27)			Augstas malignitātes pakāpes un stadijas audzēji (n = 16)	
		NGŠK (n=13)	PNŠK (n=5)	PA (n=7)	NGŠK (n=13)	PNŠK (n=8)	PA (n=6)	NGŠK (n=13)	PNŠK (n=3)
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

Antigēns	Izvērtējamie kritēriji	Izvērtējamo paraugu veidi							
		Nieru audzēji ar nefrosklerozī (n = 25)			Nieru audzēji bez nefrosklerozes (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)
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 nīeu šūnu karcinoma; E – ekspresija; I – intensitātes pakāpe.

2.3.1. E-kadherīns

E-kadherīna ekspresijas relatīvais plašums (% no audzēja šūnu skaita) papillāru karcinomu grupās ar un bez nefrosklerozes, kā arī audzējos ar augstu malignitātes pakāpi, ir attēlota 2.3.1.1. attēlā.



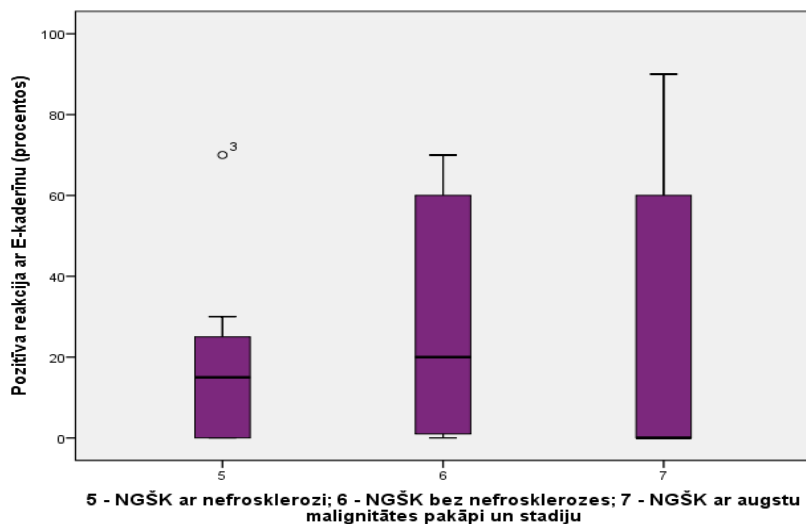
2.3.1.1. att. E-kadherīna ekspresija papillārās nieru šūnu karcinomās. Ar zvaigznīti norādīta “ekstrēma” pozitīvas reakcijas vērtība

Nepastāv statistiski nozīmīga korelācija starp papillāru karcinomu malignitātes pakāpēm un E-kadherīna ekspresijas intensitāti un plašumu papillārās karcinomās $R = 0,386$; $p < 0,05$. E-kadherīna ekspresijas statistiskā analīze papillārās karcinomās, atkarībā no nefroskerozes un malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas, neuzrāda būtisku atšķirību starp papillārām karcinomām ar un bez nefroskerozes, kā arī augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas karcinomām, $p > 0,05$ (Fišera tests, χ^2 tests).

Papillārās adenomās ar un bez nefroskerozes 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 $p = 0,383$.

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

attēlota 2.3.1.2. attēlā. Novēroju nevienmērīgu E-kadherīna reakciju NGŠK audžējos, kuri bija gan ar nefrosklerozi, gan bez tās.



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

E-kadherīna ekspresijas statistiskā analīze nieru gaišo šūnu karcinomās, atkarībā no nefroskleroze un malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas, neuzrādīja būtisku atšķirību ar $p > 0,05$ (Fišera tests, χ^2 tests). Augstas malignitātes pakāpes nieru šūnu karcinomas nevienmērīgi reaģēja ar E-kadherīnu.

Nekonstatēju statistiski nozīmīgu korelāciju starp E-kadherīna ekspresijas plašumu un malignitātes pakāpi pēc Fūrmana ar faktisko Spīrmena korelācijas koeficientu $R = -0,229$.

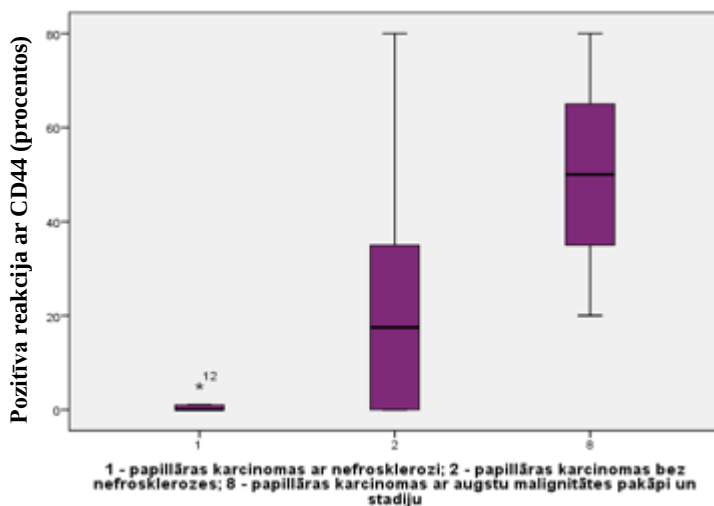
2.3.2. CD44

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.

Vidēja un intensīva rakstura reakciju audzēja šūnu membranās novēroju augstas malignitātes pakāpes papillāras karcinomas grupā.

Papillāras karcinomas ar un bez nefrosklerozes un augstas malignitātes pakāpes grupu reaktivitāte ar CD44 parādīta 2.3.2.1. attēlā. Salīdzinot šajās grupās novēroju atšķirīgu reaktivitāti ar CD44.



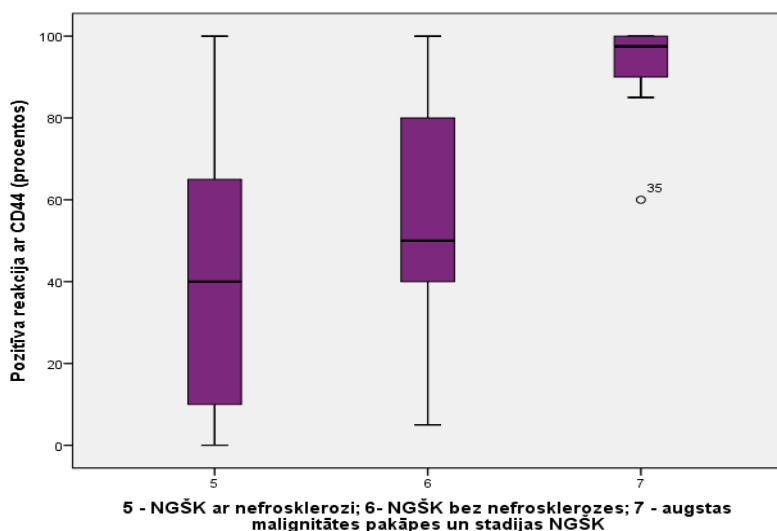
2.3.2.1. att. **CD44 ekspresija papillārās karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un intensitātes pakāpes. Ar zvaigznīti apzīmēta “ekstrēma” ekstrēma pozitīvas reakcijas vērtība**

CD44 ekspresijas analīze papillārās karcinomās atkarībā no nefrosklerozes un malignitātes pakāpes neuzrāda būtisku atšķirību, $p > 0,05$ (Fišera tests un χ^2 tests).

Atzīmēju statistiski nozīmīgu Spīrmana korelāciju starp karcinomas malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un CD44 ekspresijas plašumu (%), $R = 0,52$; $p = 0,05$.

Nepastāvēja būtiska pozitivitātes atšķirība starp papillārām adenomām ar un bez nefrosklerozes 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 ($p = 0,363$).

Gaišo šūnu karcinomās novēroju biežāk izteiktu CD44 ekspresiju. CD44 reakcija grupā ar augstas malignitātes pakāpes karcinomām bija spilgti izteikta. Gaišo šūnu karcinomas ar un bez nefrosklerozes un kontroles grupas reaktivitāte parādīta 2.3.2.2. attēlā.



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

Salīdzinot ar nefrosklerozi saistīto karcinomu grupu un 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 (%) 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 $p = 0,119$. Konstatēju statistiski būtisku korelāciju starp malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un CD44 reaktivitāti (Spīrmena koeficients $R = 0,614$; $p = 0,01$).

2.3.3. Ki-67

Kontroles grupā nieru audos bez nefrosklerozes 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%.

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 kanāliņu proliferatīvā aktivitāte atšķīrās ar faktisko Manna-Vitnija U kritērija p vērtību 0,008. Savukārt, proksimālo kanālu epitēlija proliferatīvā aktivitāte šajās pašās grupās būtiski neatšķīrās ar Manna-Vitnija U kritērija p vērtību 0,421.

Papillārās karcinomās Ki-67 ekspresijas plašums svārstījās no 0,6 līdz 2,0%. Ki-67 ekspresijas statistisko rādītāji papillārām nieru šūnu karcinomu grupām ar un bez nefrosklerozes salīdzinot ar augstas malignitātes pakāpes lokālas izplatības stadijas audzējiem uzrādīja būtisku atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs). Papillārās carcinomas ar un bez nefrosklerozes neuzrādīja būtisku Ki-67 ekspresijas atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs).

Papillārām adenomām Ki-67 ekspresija svārstījās no 0,4 līdz 1,0% gan ar nefrosklerozī saistītās adenomās, gan arī bez tās, un starp tām nepastāvēja statistiski būtiska atšķirība, Manna-Vitnija U kritērijs $Z = 1,554$ ($p = 0,120$).

Nieru gaišo šūnu karcinomām raksturīga augstāka proliferatīvā aktivitāte, salīdzinot ar iepriekš aprakstītajiem audzējiem. NGŠK ar nefrosklerozī 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 ar augstu malignitātes pakāpi un lokālu izplatības stadiju – vidēji 21,0% (95% TI = 14,2–30,1) no audzēja šūnām. Ki-67 proliferatīvās aktivitātes salīdzinājums nieru gaišo šūnu karcinomu grupās ar un bez nefrosklerozes uzrādīja būtisku ekspresijas atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs), kā arī salīdzinot šīs grupas ar augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas audzējiem, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs).

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

Nefrosklerotiski neizmainītos nieru izlocītajos proksimālajos kanāliņos ciklīna D1 ekspresija bija sīkperēkļaina rakstura un to novēroja 0,5% šūnās. Nefrosklerotiski izmainītu nieru savācējkanāliņos to konstatēju vidēji 3,0–5,0% epitēlija šūnu, proksimālajos kanāliņos 7,0% šūnu. 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 savācējkanālīšos, ar faktisko p vērtību 0,009.

Fosforizētā retinoblastomas proteīna (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 pozitīvātāti novēroju līdz pat 40,0% šūnu. Statistiskie aprēķini uzrādīja ticamu atšķirību starp nieru proksimālajiem un distālajiem kanāliņiem. Faktiskā Manna-Vitneja 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. Statistiski pastāvēja pRb ekspresijas atšķirība nierēs ar nefrosklerozi un nierēs bez tās. Manna-Vitneja U kritērijs proksimālajiem kanāliņiem bija ar p vērtību 0,002 un distālajiem kanāliņiem ar p vērtību 0,003.

p16 antigēna ekspresija nierēs bez rētinām izmaiņām bija ļoti izkliedēta. Manna- Vitneja U tests neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp distālajiem un proksimālajiem kanāliņiem nieru audos bez nefrosklerozes ($p = 0,079$).

Būtiski pieauga p16 ekspresija nieru distālajos kanāliņos ar nefrosklerozi. Tajā pašā laikā proksimālos kanāliņos p16 ekspresijas pieaugumu nenovēroju. Atšķirība starp šīm struktūrām nierēs Manna-Vitneja U kritēriju bija būtiska ar p vērtību 0,002.

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 epitēlija reaktivitāte uzrādīja būtisku atšķirību ($p = 0,008$).

Ciklīna D1 ekspresijas analīze papillārās karcinomās ar un bez nefrosklerozes neuzrādīja būtisku statistisku atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Salīdzinot šīs grupas ar augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējiem, statistiski bija būtiska ciklīna D1 ekspresijas atšķirība, $p < 0,05$ (Manna- Vitnija U kritērijs, χ^2 tests).

Konstatēju, ka pRb ekspresijas plašums papillārās karcinomās vietām sasniedz līdz pat 80,0%. pRb ekspresijas analīze papillārās karcinomās ar un bez nefrosklerozes neuzrādīja būtisku atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Salīdzinot šīs grupas ar augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējiem, statistiskā analīze uzrādīja būtisku ekspresijas atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs).

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

p16 ekspresijas analīze papillārās karcinomās ar un bez nefrosklerozes uzrādīja būtisku atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs). Salīdzinot papillārās nieru šūnu carcinomas ar nefrosklerozi ar augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējiem, statistiskā analīze uzrādīja būtisku ekspresijas atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs). Salīdzinot PNŠK bez nefrosklerozes un PNŠK ar augstu malignitātes pakāpi, statistiskā analīze neuzrādīja būtisku statistisko atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests).

Korelācijas analīze parādīja, ka pastāv statistiski būtiska apgrieztā korelācija $R = -0,509$ un $p = 0,05$ starp PNŠK malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana un p16 ekspresijas plašumu (%).

Ciklīna D1 ekspresija PA bija perēklaina. Ekspresijas relatīvais plašums papillāru adenomu šūnās bija 5,0%. Salīdzinot papillārās adenomas ar un bez nefrosklerozes, 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 ($\chi^2 = 2,026$; $p = 0,363$).

Neviendabīgu pRb pozitīvu ekspresiju ieguvu, izmeklējot papillārās 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 papillārās 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 ($p > 0,05$).

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 $0,614$.

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 $15,0\text{--}65,0\%$. Tajā pašā laikā augstas malignitātes pakāpes nieru gaišo šūnu audzējos pozitivitāte svārstījās no $30,0\text{--}90,0\%$.

Ciklīna D1 ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās ar un bez nefroskleroze neuzrādīja būtisku ekspresijas atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Salīdzinot šīs grupas ar augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējiem, statistiskā analīze uzrādīja būtisku atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests).

Izteiktu pRb ekspresiju novēroju augstas malignitātes pakāpes un lokālas izplatības stadijas NGŠK. Arī matemātiski aprēķini uzrādīja statistiski nozīmīgu korelāciju starp malignitātes pakāpēm un pRb ekspresijas intensitāti ($R = 0,495$; $p = 0,001$).

pRb ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās ar un bez nefroskleroze, statistiskā analīze neuzrādīja būtisku ekspresijas atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Savukārt, salīdzinot šīs grupas ar augstas malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējiem, ieguvu statistiski būtisku ekspresijas atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs).

Krāsojumos ar p16 pozitīvās ekspresijas plašums NGŠK ar un bez nefroskleroze svārstījās no $5,0\text{--}80,0\%$. Ļoti augsts negativitātes rādītāju īpatsvars bija augstas malignitātes pakāpes NGŠK grupā. Konstatēju apgrieztu proporcionālu korelāciju starp p16 ekspresiju un NGŠK malignitātes pakāpēm pēc Fūrmana ar Spīrmana korelācijas koeficientu $R = -0,233$.

p16 ekspresijas analīze nieru gaišo šūnu karcinomās ar un bez nefroskleroze statistiskā analīze uzrādīja būtisku atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Salīdzinot NGŠK ar nefrosklerozi un augstas

malignitātes pakāpes, lokālas izplatības stadijas audzējus, statistiskā analīze uzrādīja būtisku atšķirību, $p < 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests). Salīdzinot NGŠK bez nefroskleroze ar NGŠK ar augstu malignitātes pakāpi, statistiskā analīze neuzrādīja būtisku p16 ekspresijas atšķirību, $p > 0,05$ (Manna-Vitnija U kritērijs, χ^2 tests).

3. DISKUSIJA

Tieši agrīnajās stadijās nieru audzēji ir ļoti reti sastopami morfoloģiskajā materiālā. Latvijā ir iegūts unikāls materiāls, kurš atspoguļo pašas sākotnējās izmaiņas nieru audos. Lai raksturotu peritumorozās audu struktūras, ļoti maz atradu datus literatūrā, kuri ļautu sistematizēt nieru audu izmaiņas, klasificēt bojājumu smaguma pakāpes. Smaguma kritēriji tika izstrādāti no jauna vai arī aizgūti no radnieciska rakstura izmaiņām.

Atsevišķos pētījumos autori norāda audzēju saistību ar fona slimībām [Ganzen *et al.*, 1989]. Ir skaidri definēta nieres saslimšanu terminālā stadija (*end stage renal disease-ESRD*). 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]. Vairākas šīs slimības pazīmes ir daudzveidīgas un atkarīgas no slimību izraisošā faktora, t. sk., cukura diabēts, intersticiāls nefrīts u.c. [Riede *et al.*, 2004]. Izmaiņas skar visas nieres struktūras [Michael *et al.*, 2007]. No manā pētījumā iekļautajiem gadījumiem tikai neliela daļa atbilda ESRD. Lai histoloģiski noteiktu nieru audu bojājuma raksturu un izteiktības pakāpes, un to iespējamo saistību ar audzēja veidošanos, izmantoju Banfas klasifikāciju [Colvin *et al.*, 2007], kura paredzēta nieru transplantāta bojājuma (tremes) aprakstam un kura atspoguļo mikroskopiskās izmaiņas nierēs, 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 procesa plašumu. Tādēļ izstrādāju makroskopisko nieru izmaiņu smaguma pakāpju kritērijus [Sperga *et al.*, 2009]. Autori akcentē saslimšanu grupas, 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.

Otrajā vietā (17,9% gadījumu) bija nierakmeņu slimība un hronisks pielonefrīts. Šajā gadījumā autori nenorāda, cik plašas un smagas ir bijušas fona izmaiņas [Ganzen et al., 1989].

Mans mērķis ir konstatēt – ar kādām nieru audu struktūru izmaiņām ir saistīta audzēju veidošanās. Manā darbā tika izmeklēti 304 nieru audzēju gadījumi, un nefrosklerozes smagumu definēju gan makroskopiski, gan mikroskopiski [Sperga et al., 2009]. Visizteiktākā saistība ar 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 ESRD. Literatūrā atzīmē, ka visu histoloģisko veidu audzēji visbiežāk bija sastopami tieši nierēs ar nefrosklerozi [Hughson et al., 1996; Ikeda et al., 2002]. Audzēji: nieru gaišo šūnu karcinoma, hromofobo nieru šūnu karcinoma, onkocitoma galvenokārt bija nierēs ar pirmās un otrās makroskopiskās pakāpes nefrosklerotiskām izmaiņām. Šie rezultāti nav pretrunā ar pētījumiem, kuri atzīmēja, ka 82,7% nieru vēžu gadījumu fonā bija novērotas nefrosklerotiskas izmaiņas [Ganzen et al., 1989]. Fona izmaiņas nierēs un to saistība ar nieru audzējiem ir minētas arī citās publikācijās [Budin et al., 1984; Hughson et al., 1996]. Jāatzīmē, ka nevienā smagas nefrosklerozes gadījumā (kura atbilda terminālām nieru saslimšanas izmaiņām) es nekonstatēju augstas malignitātes pakāpes audzējus. Smagas vai terminālas nieru izmaiņas nebija saistītas ar augstāku audzēja stadiju par pT1. Jādomā, ka ar ESRD asociētas nieru šūnu karcinomas ir ar mazāk agresīvu bioloģisko potenciālu. Daļēji līdzīgus secinājumus atradu arī publikācijās, 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].

Izpētot 304 nieru audu paraugus ar audzējiem, 46,7% gadījumu konstatēju arī citus jaunveidojumus un nieru kanāliņu epitēlija displastiskas izmaiņas. Morads 1994. gadā aprakstīja displastiskas izmaiņas nieru kanālu

epitēlijā ap nieru šūnu karcinomu perēkļiem. Tās viņš konstatēja 30 gadījumos no 110 nieru audu paraugiem [Mourad et al., 1994]. Līdzīga rakstura izmaiņas tika atzīmētas pacientiem ar iegūtu nieru cistisku slimību (ARCD), kuri saņēma nieru aizstājējterapiju ar hemodialīzi [Hughson et al., 1980]. Arī manā darbā visbiežāk epitēlija displāzijas perēkļus konstatēju sklerotiski izmainītos nieru audu apvidos blakus nieru adzējiem. Atzīmējot neoplastiskās izmaiņas šajās zonās un salīdzinot tās ar citu zonu neoplastisko izmaiņu biežumu, varētu precīzāk izteikties par nefrosklerozes lomu audzēja veidošanās procesā. Šīs izmaiņas ap audzēju morfoloģiski atbilst ESRD. Pastāv proporcionāla vidēji cieša korelācija starp makroskopiskām nefrosklerozu 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. Vidēji cieša saistība pastāv starp nieru kanālišu cistiskām izmaiņām un nieru papillārām adenomām (Spīrmana koeficients $R = 0,52$; $p = 0,01$). Nieru gaišo šūnu karcinomas bija mazāk saistītas ar nieru kanālu sīkcistiskām izmaiņām, salīdzinot ar papillārām adenomām.

Konstatēju, ka nefrosklerozes 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 – ESRD un ARCD gadījumos [Woldu et al., 2014]. 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 nefrosklerozes gadījumiem saslimstība ar nieru audzējiem (gan labdabīgiem, gan ļaundabīgiem) pieaug 56 reizes. Šāds rezultāts ir kritiski

jāvērtē, jo pētāmā grupa ir neliela un ESRD atbilda manis noteiktā 5. pakāpes nefrosklerozē, kuru novēroju pie vaskulāras ģenēzes un pielonefrīta izraisītām nieru slimībām. Pierādīju būtisku korelāciju starp nefrosklerozes smaguma pakāpēm un jaunveidojumu atradnes biežumu. Vairāki autori atzīmē oksalātu kristālu depozītus audzēja audos, kuri nav saistīti ar nekrozi vai audzēja proliferatīvo aktivitāti. Oksalātu kristālu atradnei piešķīru lielu nozīmi, jo to izgulsnēšanās plašums korelē ar nieru mazspējas ilgumu [Sule et al., 2005]. 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 gaišo šūnu karcinomas.

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. Autori pētījumā iekļāva dažādas malignitātes pakāpes un stadiju nieru šūnu karcinomas. Manā pētījuma 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, CD44, pRB, Ciklīna D1, E- kadherīna ekspresijas būtiskas atšķirības audzēju grupās ar un bez fona audu nefrosklerozes. Būtisku Ki-67, CD44, Ciklīna D1. pRb ekspresijas atšķirību ieguvu, salīdzinot augstas malignitātes pakāpes un augstas stadijas nieru šūnu karcinomas ar atbilstoša histoloģiskā veida karcinomām gan ar, gan bez nefrosklerozes. Literatūrā neatradu datus, kuros būtu aplūkots šādu audzēju imūnhistoķīmisks 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]. Mani rezultāti vairāk saskan ar tiem datiem, kuros norāda, ka nepastāv šāda korelācija starp E-kadherīnu un nieru audzēju malignitātes pakāpēm [Katagiri et al., 1995; Jin et al., 1995; Tani et al., 1995].

CD44 kā transmembrānu glikoproteīnam ir liela nozīme audzēja malignitātes procesā [Naor et al., 1997; Goodison et al., 1999]. 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,

Jāatzīmē ka ciklīnam D1 un pRb, ir liela nozīme tādos šūnu procesos kā hipertrofija, proliferācija, apoptoze [Shankland et al., 2000]. Autori atzīmē, ka dažādu histoloģisko veidu audzējos ciklīna D1 ekspresija atšķirās [Hedberg et al., 1999; Hedberg et al., 2002; Hedberg et al., 2003]. Savukārt

nefrosklerotiski izmainītās nierēs novērojām ciklīna D1 pieaugumu gan proksimālajos, gan distālajos nieru kanāļiņus, 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]. Tā korelē ar ciklīna D1 ekspresiju. Mani rezultāti atbilda literatūrā apraksītajiem datiem.

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 samazinājas. Konstatēju p16 reakcijas samazināšanos un izzušanu augstas malignitātes pakāpes audzējos. Salīdzinot šo grupu 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 pārprodukciju novēro dzemdes kakla karcinomās sakarā ar pRb funkcionālu inaktivāciju, kuru izraisa cilvēka papillomas vīrusa E7 proteīns [Sano et al., 1998]. Korelācija starp p16 un pRb limeni tiek norādīta literatūrā [Benedict et al., 1999]. Šādu korelāciju mēs pētījumā pārlicinoši nekonstatējām [Kamel et al., 1994; Furihita et al., 1995; Grce et al., 1997; Hodges et al., 2006]. Vispilgtākos pozitivitātes rādītājus ieguvu ar klonu 2D9A12, kas norāda uz dažādu klonu atšķirīgu reaktivitāti. Novēroju arī p16 atšķirīgu ekspresiju nefrosklerotiski izmainītās un neizmainītās nierēs. Tā būtiski pieauga nierēs ar smagu nefrosklerozī 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. 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 tos ar audzējiem bez nefrosklerozes. Kaut gan autori atzīmējuši, ka ir konstatējuši apgrieztu korelāciju starp p16 ekspresiju un Ki-67 ekspresiju normālās vai “novecojušās” nierēs, es pārlicenoši šādu sakarību nekonstatēju. Ki-67 ekspresijas atšķirības nepastāvēja starp nieru audzējiem ar un bez nefrosklerozes. 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 kanceroģenēzē 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].

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. Iespējams, ka p16 ir viens no faktoriem, kādēļ nieru šūnu audzēji asociācijā ar ARCD un ESRD ir ar labāku prognozi, nekā nieru

šūnu audzēji bez asociatīvas slimības [Ratcliffe et al., 1983; Gehrig et al., 1985]. Interesanti, ka smagas nefrosklerozes 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 nieres audos. Normālas nieres šūnas ir ar zemu proliferatīvo aktivitāti [Olsen et al., 1997]. 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. 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.

4. 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.

5. 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 rētainām 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 sīkacistiskām 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.

6. PUBLIKÁCIJAS

1. **Sperga M.**, Martinek P., Vanecek T., Grossmann P., Bauleth K., Perez-Montiel D., Alvarado-Cabrero I., Nevidovska K., Lietuvielis V., Hora M., Michal M., Petersson F., Kuroda N., Suster S., Branzovsky J., Hes O. Chromophobe renal cell carcinoma chromosomal aberration variability and its relation to Paner grading system: an array CGH and FISH analysis of 37 cases // *Virchows Arch*, 2013; 463(4): 563–73.
2. Petersson F., Grossmann P., Hora M., **Sperga M.**, Montiel Dp., Martinek P., Gutierrez ME., Bulimbasic S., Michal M., Branzovsky J., Hes O. Renal cell carcinoma with areas mimicking renal angiomyoadenomatous tumor/clear cell papillary renal cell carcinoma // *Hum Pathol*, 2013; 44(7): 1412–20.
3. Kuroda N., **Maris S.**, Monzon FA., Tan PH., Thomas A., Petersson FB., Gatalica Z., Ghazalpour A., Bender RP., Grossmann P., Michal M., Svajdler M., Ovcak Z., Hora M., Hes O. Juxtaglomerular cell tumor: a morphological, immunohistochemical and genetic study of six cases // *Hum Pathol*, 2013; 44(1): 47–54.
4. Petersson F., Síma R., Grossmann P., Michal M., Kuroda N., Hora M., Yang X., Kinkor Z., Trivunic S., Zalud R., **Sperga M.**, Jaunmuktane Z., Branzovský J., Ferda J., Hes O. Renal small cell oncocyoma with pseudorosettes A histomorphologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 10 cases // *Hum Pathol*, 2011; 42(11): 1751–60.
5. Petersson F., Síma R., **Sperga M.**, Kazakov DV., Michal M., Hora M., Ferda J., Sulc M., Mičulka P., Haferník J., Rychnovský J., Hes O. Lymphocyte-rich renal cell carcinoma: an unusual histomorphologic manifestation of a tumor that is not part of lynch syndrome // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2011; 19(6): 519–27.

6. **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.
7. **Sperga M.**, Lietuvietis V., Franckevica I., Eglītis V., Kleina R. The comparion of p16 expression in papillary renal cell carcinoma with and without background nephrosclerosis // European Urology Suplements (abstracts of EAU North Eastern European Meeting 2010).

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Ahmedin J., Siegel R., Ward E., et al. Cancer statistics, 2006 // *A Cancer Journal for Clinicians*, Vo. 56, Issue 2, Article first published online: 2009.
2. 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.
3. 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.
4. Budin Rb., McDonelli Pj. Renal cell neoplasms. Their relationship to arteriosclerosis // *Arch Pathol Lab Med*, 1984; 108: 408–414.
5. Colvin R., Nickeleit 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Fuhrman Sa., Lasky Cl., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma // *Am J Surg Pathol*, 1982; 6 (7): 655–663.
11. 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.
12. 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.
13. Ganzen Tn., Aliaev IuG., Iargin Sv. Background and precancerous processes in renal cell carcinoma // *Arkh Patol*, 1989; 51 (7): 30–8.
14. Gehrig Jj., Jr., Gottheiner Ti., Swenson Rs. Acquired cystic disease of end stage kidney // *Am J Med*, 1985; 79 (5): 609–620.
15. 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.
16. Goodison S., Urquidi V., Tarin D. CD44 cell adhesion molecules // *J Clin Pathol*, 1999; 52 (4): 189–196.
17. Grce M., Furcić I., Hrasćan R., et al. Human papillomavirus is not associated with renal cell carcinoma // *Anticancer Res*, 1997; 17 (3C): 2193–2196.

18. 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.
19. Hedberg Y., Davoodi E., Roos G., et al. Cyclin D1 expression in renal cell carcinoma // *In J Cancer*, 1999; 84 (3): 267–272.
20. 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.
21. Heicappell R. Cadherins in renal cell carcinoma // *Anticancer Res*, 1999; 19 (2c): 1501–1504.
22. 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.
23. Hes O., Sima R., Nemcová J., et al. End-stage kidney disease: gains of chromosomes 7 and 17 and loss of Y chromosome in non-neoplastic tissue // *Virchows Arch*, 2008; 453 (4): 313–319.
24. 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.
25. 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.
26. Hughson Md., Buchwald D., Fox M. Renal neoplasia and acquired cystic disease in patients receiving long-term dialysis // *Arch Pathol Lab Med*, 1986; 110 (7): 592–601.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Ikuerowo So., Kuczyk Ma., von Wasielewski R., et al. p16INK4a expression and clinicopathologic parameters in renal cell carcinoma // *Eur Urol*, 2007; 51 (3): 732–737.
31. 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.
32. Jin Tx., Kakehi Y., Moroi S., et al. E-cadherin expression and histopathological features in renal cell carcinomas // *Hinyokika Kiyo*, 1995; 41 (9): 653–657.
33. 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.

34. Kalbergs V. Mācība par iekšējiem orgāniem (Splanchnologia) // Cilvēka anatomija / Ed. by Kalbergs V. Vol: 1. Izdevniecība "Zvaigzne", Rīga 1971. – Pp 233–240.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Lane Br., Kattan Mw. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma // *Urol Clin North Am*, 2008; 35 (4): 613–625.
41. 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.
42. Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā (2005–2006) // Rīgas Austrumu slimnīca Latvijas Onkoloģijas Centrs / Rīga, 2008.
43. Latvijas vēža slimnieku reģistrs. Saslimstība un mirstība no vēža Latvijā (2007–2008) // Rīgas Austrumu slimnīca Latvijas Onkoloģijas Centrs / Rīga, 2009.
44. 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.
45. 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.
46. Matson Ma., Cohen Ep. Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers // *Medicine*, 1990; 69 (4): 217–226.
47. 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.
48. Michael H. End-stage renal disease // *Hepinstall's Pathology of the Kidney* / Ed. by Jennete J., Olson J., Schwartz M., Silva F. 6th ed.– Lippincot & Williams 2007. – Pp.1307–1340.
49. 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.

50. Naor D., Sionov Rv., Ish-Shalom D. CD44: structure, function and association with the malignant processes // *Adv Cancer Res*, 1997; 71: 241–319.
51. Ogata K. Clinicopathological study of kidneys from patients on chronic dialysis // *Kidney International*, 1990; 37: 1333–1340.
52. Olsen S., Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renal injury // *Renal Pathology: with Clinical and Functional Correlations* / Editors Tisher CC, Brenner BM. Lippincott & Williams 1997. – Pp. 769.
53. 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.
54. 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.
55. Pantuck Aj., Thomas G., Beldegrun As., et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: current status and future applications // *Semin Oncol*, 2006; 33: 607–613.
56. Parkin Dm., Whelan Sl., Ferlay J., et al. Cancer incidence in five continents // Ed. by IARC Scientific Publications, No.155., IARC press, Lyon, 2003.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Serón D., Moreso F., Fulladosa X., et al. Reliability of chronic allograft nephropathy diagnosis in sequential protocol biopsies // *Kidney Int*, 2002; 61: 727–733.
63. 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.
64. 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
65. 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.

66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.