Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы)

М.И. Коган¹, З.М. Ахохов¹, А.А. Гусев¹, Д.Г. Пасечник²

¹Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии — андрологии ФПК и ППС,

²кафедра патологической анатомии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29

Контакты: Залимхан Муаедович Ахохов dr.ahohov@mail.ru

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы рассмотрены молекулярные факторы опухолей почки, некоторые из них могут рассматриваться как диагностические и прогностические маркеры течения опухолевого процесса. Представлено наше мнение о возможности использования данных показателей в совокупности с классическими факторами в прогнозе выживаемости и оценке риска метастазирования при раке почки.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, факторы прогноза прогрессии опухоли, выживаемость, почечно-клеточный рак

DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-3-45-50

Biomolecular prognostic factors in renal cell carcinoma: a literature review

M.I. Kogan¹, Z.M. Akhokhov¹, A.A. Gusev¹, D.G. Pasechnik²

¹Department of urology and reproductive health with the course of pediatric urology — andrology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Russia,

²Department of Pathological Anatomy, Rostov state medical university of the ministry of health, Russia; 29 Nakhichevanskiy Avenue, Rostov-on-Don, 344022, Russia

While analyzing data from domestic and foreign literature, we looked at various molecular factors of kidney tumors, some of which may be considered as diagnostic and prognostic markers of the clinical course of the cancer process. Here presented also is an assessment of the possible use of these indicators, in conjunction with other classic factors, in the prognosis of survival and the evaluation of the risk of metastasis in renal cancer.

Key words: biomolecular markers, prognostic factors of tumor progression, survival, renal cell carcinoma

В настоящее время почечно-клеточный рак (ПКР) является значимой проблемой урологии. В структуре злокачественных новообразований доля ПКР составляет 2–3 % [1]. Около 46 тыс. новых диагнозов ПКР устанавливается ежегодно в США, при этом 13 тыс. пациентов умирают от данного заболевания [2]. Заболеваемость составляет 12 случаев на 100 тыс. населения в год, соотношение числа мужчин и женщин с ПКР остается неизменным — 3:2 [3]. Показатели заболеваемости на 10–20 % выше у лиц негроидной расы [4]. Заболеваемость ПКР с 1970 г. увеличивается в среднем на 3 % в год для представителей европеоидной расы и на 4 % — для негроидной [4]. Эта тенденция коррелирует с повышением частоты случайно выявленных опухолей и улучшением 5-летней выживаемости у пациентов с локализованным ПКР [5].

По данным Е.М. Аксель, в 2012 г. в России зарегистрированы 19 675 новых больных ПКР. По сравнению с 2007 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 16,1 % у мужчин и 19,0 % у женщин. Среди мужчин возрастной группы 40–54 года заболеваемость достигла 7,2 % (3-е ранговое место), 55–69 лет — 5 %

(6-е ранговое место). Доля ПКР в структуре онкологической заболеваемости мужского населения стран СНГ достигла 2,0–5,8 %, женского — 1,8–3,8 %. Средний возраст заболевших колеблется от 54 до 59 лет в Кыргызстане, Азербайджане и Казахстане, от 61 до 66 лет в России, Беларуси и Армении [6]. По данным О.И. Аполихина и соавт., доля злокачественных новообразований почки в 2012 г. составила 3,7 % всех злокачественных новообразований населения России, занимая 10-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов, причем среди мужского населения — 4,5 %, среди женщин — 3,1 %. Абсолютное число умерших от злокачественных новообразований почки в России в 2012 г. составило 8305 человек, увеличившись по сравнению с 2002 г. на 4,4 %. Динамика данного показателя в течение десятилетия (2002–2012) характеризовалась чередованием периодов подъемов и спадов, в целом имея тенденцию к незначительному росту. Средний возраст умерших от ПКР в России в 2012 г. составил 66,6 года, тогда как в 2002 г. он был равен 64,6 года [7–9].

Курение, ожирение и артериальная гипертензия на сегодняшний день являются основными факторами риска развития ПКР, но точная этиология заболевания до сих пор неизвестна [10]. Небольшой процент ПКР — это результат наследственных генетических аномалий, наиболее распространенным из которых является ген Гиппеля—Линдау (*VHL*) [11]. Детальное исследование метаболических расстройств, лежащих в основе патогенеза ПКР, привело к более глубокому пониманию молекулярных основ этого заболевания и выявлению потенциальных биомаркеров [12].

Несмотря на то что широкое использование методов лучевой визуализации увеличило число случаев выявления ПКР преимущественно локальных бессимптомных (инцидентальных) форм, радикальная нефрэктомия остается основным методом его хирургического лечения [13, 14].

За появлением и развитием эффективной таргетной терапии метастатического ПКР последовали исследования ее эффективности в режиме адъювантной терапии в группе больных ПКР высокого риска прогрессирования. В настоящее время определение таких групп происходит на основе классических, хорошо изученных факторов прогноза. В дальнейшем, вероятно, к ним добавятся молекулярно-биологические маркеры, активно изучаемые в последнее время [15].

Целью работы явился анализ данных литературы о молекулярно-биологических маркерах, оценивающих жизненный прогноз больных ПКР.

Маркеры ПКР делят на несколько групп. Одной из основных групп является группа тканевых биомаркеров. К этой группе относятся ген *VHL*, факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), карбоангидраза 9 (CA9) [16].

Ген *VHL* был впервые описан, выделен и идентифицирован как ген-супрессор опухолевого роста на хромосоме 3p, приводящий к дефицитным белковым изоформам pVHL19 и pVHL30. *VHL* инактивирован практически у всех пациентов с синдромом Гиппеля—Линдау и примерно у 70 % больных со спорадическим светлоклеточным ПКР [17]. Наличие изменений *VHL* (мутаций или гиперметилования) предсказывает лучшую выживаемость без прогрессирования и снижение смертности для светлоклеточного ПКР I и III стадии ($p = 0,024$ и $p = 0,023$ соответственно) [17]. Исследователи предположили, что регулирование ангиогенеза и пролиферации ПКР зависит не напрямую от мутации *VHL*. J. Dagher и соавт. обнаружили, что изменения в гене *VHL* при раке почки были статистически значимо связаны с высоким индексом Фурман, более частыми случаями метастазирования, наличием саркомоподобного компонента в опухоли, а также с более высокой степенью экспрессии VEGF [18].

Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF). HIF- α накапливается либо в гипоксических условиях, либо

при недостатке гена *pVHL*. Повышенная экспрессия HIF- α была зарегистрирована в 75 % (24 из 32) случаев светлоклеточного ПКР и только в 38 % (3 из 8) несветлоклеточного ПКР [19]. Было доказано, что паралоги HIF- α — HIF-1 α и HIF-2 α — оказывают противоположные эффекты на развитие и прогрессию опухоли. HIF-1 α действует как супрессор опухоли, в то время как HIF-2 α имеет онкогенный потенциал [20].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) — это димерный гликопротеин, представитель фактора роста тромбоцитов, который влияет на ангиогенез при нормальных и патологических состояниях. В опухолевой ткани ангиогенез происходит благодаря VEGF. В светлоклеточном ПКР активация мРНК VEGF наблюдается в связи с нарушением регуляции HIF-1 α и является результатом потери белка VHL и гипоксии окружающей среды. Большие опухоли имеют недостаточное кровоснабжение и усугубляют состояние гипоксии, вызывая дополнительную активацию VEGF. Повышенная экспрессия VEGF была зарегистрирована у 29 % пациентов со светлоклеточным типом ПКР и у 67 % пациентов с папиллярным типом ПКР ($p = 0,02$) [21]. При светлоклеточном ПКР экспрессия VEGF коррелирует с размером опухоли ($p = 0,05$) [21], шкалой Фурман ($p = 0,002$), некрозом опухоли ($p = 0,001$), стадией опухоли ($p = 0,006$) [22], инвазией в микрососуды ($p = 0,01$) [60], скоростью прогрессирования заболевания ($p = 0,01$) [22] и канцерспецифической выживаемостью [21–23].

Карбоангидраза 9 (CA9) является HIF-1 α -регулируемым трансмембранным белком, связанным в новообразованиях с агрессивным фенотипом и неблагоприятным прогнозом в большом спектре опухолей человека [24, 25]. Принято считать, что CA9 помогает в регулировании внутриклеточного и внеклеточного уровней pH в ответ на гипоксию опухоли и последующий анаэробный метаболизм. Экспрессия CA9 выражена более чем в 80 % случаев ПКР (в 90 % случаев светлоклеточного ПКР). Отмечено, что высокая экспрессия CA9 связана с благоприятным прогнозом при локализованном и метастатическом ПКР [26, 27]. Было доказано, что уровень окрашивания CA9 обратно пропорционален способности ПКР к метастазированию ($p = 0,036$), а высокая экспрессия CA9 предполагала лучшую выживаемость при многофакторном анализе с учетом таких прогностических факторов, как T-стадия, шкала Фурман и общее состояние ($p \leq 0,005$) [27].

Следующая группа биомаркеров — **mTOR**. В нее входят рибосомный белок S6 (pS6), протеинкиназы B (pAkt), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN). Метаболический путь mTOR заключается в регуляции роста клеток. Его позитивная активация в опухолях способствует реализации таких важных клеточных функций, как дегенерация белка и ангиогенез [28]. Прогности-

ческая роль mTOR в качестве биомаркера на сегодняшний день противоречива и мало исследована. Тем не менее ингибиторы mTOR (темсиrolimus [29], эверолимус [30]) являются препаратами выбора для терапии метастатического ПКР.

Рибосомный белок S6 (pS6) сверхэкспрессируется в светлоклеточном ПКР и связан с активацией mTOR на его метаболическом пути [31]. pS6 является предиктором выживаемости как при локализованном (отношение рисков (ОР) 3,14; $p = 0,002$), так и при метастатическом ПКР (ОР 1,55; $p = 0,04$) [31]. Высокая экспрессия киназы S6 ($p = 0,02$) предсказала реакцию на темсиrolimus у 20 из 32 пациентов [32]. Определение уровня экспрессии S6 является полезным в прогнозировании оптимальных биологических доз ингибиторов mTOR в лечении ПКР [33].

Протеинкиназы В (pAkt) регулируют как рост, так и механизмы выживания клеток за счет фосфорилирования широкого спектра субстратов в цитоплазме и ядре [34]. При однофакторном анализе повышенное иммуноокрашивание pAkt было связано с более низкой степенью дифференцировки ($p = 0,04$), более высокой скоростью метастазирования ($p = 0,004$) и снижением канцерспецифической выживаемости ($p = 0,01$) [35]. Другие работы показывают благоприятный прогноз при локализованном ПКР с высокой экспрессией pAkt (ОР 0,66; $p = 0,3$) и, наоборот, неблагоприятный прогноз при высокой цитоплазматической экспрессии pAkt метастатического ПКР (ОР 1,31; $p = 0,2$) [35].

Гомолог фосфатазы и тензина (PTEN) является белком-супрессором опухоли, кодируемым геном опухолевого супрессора PTEN. Фосфатаза PTEN регулирует путь метаболизма mTOR путем ингибирования и фосфорилирования pAkt [36]. Хотя мутации PTEN происходят редко, потеря его во время канцерогенеза связана с неблагоприятным прогнозом при ПКР [36]. Экспрессия PTEN выше в опухолях с начальной Т-стадией несветлоклеточного локализованного ПКР. По данным A.J. Pantuck, экспрессия PTEN улучшает выживаемость при ПКР (ОР 0,74; $p = 0,3$) [31].

Группа альтернативных биомаркеров. Важным представителем этой группы биомаркеров является **сурвивин**. Канцерогенез связан с дерегуляцией апоптоза, способствующей приобретению раковыми клетками вредных характеристик, в том числе потери генов-супрессоров опухолевого роста, ангиогенных изменений и иммортализации [37]. Сурвивин является представителем семейства ингибиторов генов апоптоза, который контролирует прогрессирование митоза и вызывает изменения в экспрессии генов, связанных с инвазивностью опухолевых клеток. Сурвивин сверхэкспрессируется при всех видах рака человека, включая ПКР [38].

К группе альтернативных биомаркеров также относится **белок p53**, который является связывающей молекулой ДНК, участвующей в остановке клеточно-

го цикла [39], и маркером регуляции апоптоза [40, 41]. Избыточная экспрессия p53 при папиллярном, хромофобном и светлоклеточном ПКР была зарегистрирована в 70, 27 и 12 % опухолей соответственно. Избыточная экспрессия p53 является независимым предиктором улучшения безметастатической выживаемости больных с локализованным светлоклеточным ПКР ($p = 0,01$) [42].

В эту же группу входят и **матричные металлопротеиназы (ММР)** – семейство ферментов, состоящих из важных протеаз внеклеточного матричного ремоделирования, активность которых определена в ряде ключевых нормальных и патологических процессов. Последние включают рост опухоли, прогрессирование и метастазирование, а также дизрегуляцию ангиогенеза и процессов, с ним связанных. Некоторые работы доказывают повышенную экспрессию ММР-2 и ММР-9 в 67–76 и 43 % случаев ПКР соответственно. Согласно сообщениям N. Kawata и соавт. избыточная экспрессия ММР-2 и ММР-9 более распространена при светлоклеточном ПКР, также есть взаимосвязь с агрессивным поведением, степенью дифференцировки опухоли и выживаемостью [43, 44].

Еще один представитель группы альтернативных биомаркеров – это **белок, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста II (IMР3)**. IMР3 является онкофетальным РНК-связывающим белком, который регулирует транскрипцию мРНК инсулиноподобного фактора роста II. IMР3 экспрессируется в развивающихся эпителиальных, мышечных и плацентарных клетках на ранних стадиях эмбриогенеза человека и мышей, выражен в низких или неопределимых уровнях у взрослых. Экспрессия IMР3 обусловлена клеточной пролиферацией и инвазией при различных раковых заболеваниях. При ПКР экспрессия IMР3 коррелирует с более высокой стадией, низкой степенью дифференцировки опухоли, саркомоподобной трансформацией и повышенной канцерспецифической смертностью. В исследовании, включавшем 371 пациента с локализованным светлоклеточным, папиллярным, хромофобным и неклассифицированным ПКР, Z. Jiang и соавт. показали, что экспрессия IMР3 в опухолевых клетках в значительной степени связана с прогрессированием заболевания, появлением отдаленных метастазов и повышением летальности при многофакторном анализе, учитывающем возраст пациента, пол, размер опухоли, стадию и степень дифференцировки, гистологический вариант ПКР [45].

Представитель группы альтернативных биомаркеров **Ki-67** является маркером клеточной пролиферации [46]. Экспрессия Ki-67 коррелирует с агрессивным фенотипом при светлоклеточном типе ПКР [47–49]. Высокая экспрессия Ki-67 предсказывает ранние рецидивы (ОР 1,05; $p = 0,02$) [50] и низкую выживаемость (ОР 1,95; $p < 0,001$) [51, 52].

К этой группе также относится **виментин**, являющийся цитоплазматическим промежуточным филаментом, который обычно не экспрессируется в эпителиальных клетках. Экспрессия виментина встречается при светлоклеточном (26–51 %) и папиллярном ПКР (61 %) [53]. Избыточная экспрессия виментина (30–53 %) предсказывает неблагоприятный прогноз ($p < 0,007$), независимый от Т-стадии и степени дифференцировки опухоли [54].

Прогностический потенциал биомаркера крови **тромбоцитоза** был зарегистрирован в нескольких исследованиях. Тромбоцитоз не добавил никакой значимой информации (+0,3 %) к прогностической модели, состоящей из стадии TNM, возраста, размера опухоли, шкалы Фурман, гистологического подтипа и предоперационного гемоглобина ($n = 1828$) [55]. Тем не менее он достиг статуса независимого фактора (ОР 1,49; $p = 0,01$) в прогнозировании общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР.

С-реактивный белок (СРБ). По данным T.V. Johnson, СРБ является мощным прогностическим фактором метастазирования опухоли ($p < 0,001$) и повышения общей смертности ($p < 0,001$) после нефрэктомии при локализованном ПКР в исследовании 130 пациентов [56]. СРБ увеличил прогностическую точность нескольких установленных клинических и патологических факторов на 3,7 % ($p < 0,001$) [57].

Сывороточный амилоид А (SAA) также относится к группе биомаркеров крови. Человеческий SAA представляет собой липопротеин высокой плотности и играет важную роль в качестве модулятора воспаления, в метаболизме и транспорте холестерина. SAA является потенциально полезным биомаркером для мониторинга пациентов с различными видами злокачественных опухолей. При ПКР концентрации SAA оказываются выше у пациентов с метастазами, в исследовании [58] уровень SAA являлся независимым прогностическим фактором общей выживаемости.

Нейтрофильный желатиназоассоциированный липокалин (NGAL) является белком, который активируется в поврежденных опухолевых клетках. NGAL обладает защитным эффектом против острого ишемического повреждения [59]. Его высокая экспрессия наблюдается при некоторых злокачественных опухолях человека, включая ПКР [60].

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) — представитель той же группы биомаркеров. Несмотря на многообразие функций IGF-1, есть многочисленные научные доказательства того, что он является важным метаболическим биомаркером. В исследованной группе 256 пациентов с ПКР сывороточные уровни IGF-1 коррелировали с общей выживаемостью после поправки эффекта стадии опухоли [61]. Исследования прогностической роли IGF при ПКР находятся в начальной стадии.

Мочевые маркеры. Мочевой белок ядерного матрикса (NMP-22) является биомаркером, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для скрининга и мониторингирования рака мочевого пузыря [62]. Несколько исследований показали, что уровень NMP-22 был выше у больных ПКР по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,005$) [63].

Заключительная группа биомаркеров — иммунологические маркеры.

Опухолеинфильтрирующие лимфоциты (TILs). ПКР является иммуногенным раком с патологическими образцами, которые несут большое количество TILs [61]. TILs — проявления иммунных реакций хозяина, направленных против рака. Доказано, что увеличение TILs положительно коррелирует с более высокой стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли [63]. В другом исследовании пациенты с выраженной экспрессией TILs (CD8+) имели более ранние рецидивы и более высокую смертность по данным моноклаторного анализа [64].

Т-регуляторные клетки (Tregs) также относятся к иммунологическим маркерам. TILs, Tregs, которые поддерживают активацию других Т-клеток, играют основную роль в подавлении иммунного ответа на формирование опухоли и препятствуют развитию эффективного противоопухолевого иммунитета. Повышенное количество Т-регуляторных клеток (> 10 %) в опухолевых очагах ПКР (CD4+, CD25+, Foxp3 —) связано с высокой стадией (TNM IV: 22 % против 11 %; $p = 0,01$), большим размером опухоли (10 см: 36 % против 20 %; $p = 0,02$), а также с наличием коагуляционного некроза опухоли (14 % против 6 %; $p = 0,03$) [65]. Экспрессия Tregs также коррелирует с канцерспецифической смертностью (ОР 1,03; $p = 0,007$) [65].

В7-Н1 — корегулятор молекул Т-клеток, которые являются сильным и независимым фактором прогрессирования ПКР [66]. Экспрессия В7-Н1 ингибирует опухольспецифический Т-клеточный иммунитет через индукцию апоптоза Т-клеток, снижает продукцию цитокинов и цитотоксичность активированных Т-клеток [67]. Высокая экспрессия В7-Н1 коррелирует с более высокой канцерспецифической (ОР 3,92; $p < 0,001$) и общей смертностью (ОР 2,37; $p < 0,001$) в группе из 306 пациентов после нефрэктомии по поводу светлоклеточного ПКР [68].

На сегодняшний день роль молекулярно-биологических маркеров в прогнозировании течения ПКР полностью не определена. По данным ранее проведенных исследований, некоторые маркеры вполне могут встать в один ряд с классическими прогностическими факторами. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение прогностической значимости молекулярно-биологических маркеров ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Padrik P. Лечение несветлоклеточного почечно-клеточного рака. Злокачественные опухоли 2011;1(1):40–4. [Padrik P. Treatment of Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Malignant Tumors 2011;1(1):40–4. (In Russ.)].
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29.
3. Landis S.H., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics: 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8–31.
4. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., Fraumeni J.R. Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA 1999;281:1628–31.
5. Konnak J.W., Grossman H.B. Renal cell carcinoma as an incidental finding. J Urol 1985;134:1094–6.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012. М., 2014. С. 48–9. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and in countries of the CIS in 2012. Moscow, 2014. Pp. 48–9. (In Russ.)].
7. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации за десятилетний период (2002–2012 гг.) по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология 2012;(1):10. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G. et al. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation for a period of ten years(2002–2012), according to official statistics. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology 2012;(1):10. (In Russ.)].
8. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012(morbidity and mortality). Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 250 p. (In Russ.)].
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 232 с. [The state of cancer care in Russia in 2012. Ed. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2013. 232 p. (In Russ.)].
10. Decastro G.J., McKiernan J.M. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. Urol Clin North Am 2008;35:581–92. DOI: 10.1016/j.ucl.2008.07.005.
11. Pavlovich C.P., Schmidt L.S. Searching for the hereditary causes of renal – cell carcinoma. Nature Rev Cancer 2004;4: 381–93.
12. Ngo Tin C., Wood C.G., Karam J.A. Biomarkers of renal cell carcinoma. Urol Oncol 2014;32:243–51. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.011.
13. Аль-Шукри С.Х., Рыбакова М.Г., Лукьянов А.Э., Пономарева Ю.А. Роль некоторых клинико-морфологических критериев в прогнозе рака почки. Ученые записки СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова 2005;12(3):34–8. [Al'-Shukri S.H., Rybakova M.G., Lukyanov A.E., Ponomareva Y.A. The role of some clinical and morphological criteria in the prediction of kidney cancer. Uchenye zapiski SPb GMU im. Akad.I. P. Pavlova = Scientific Notes of The Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University 2005;12(3):34–8. (In Russ.)].
14. Дорошенко В.С., Лазарев А.Ф., Варламов С.Ф. и др. Клинико – морфологические и молекулярно-биологические особенности почечно – клеточного рака в прогнозировании результатов хирургического лечения. Проблемы клинической медицины 2008;1(13):39–48. [Doroshenko V.S., Lazarev A.F., Varlamov S.F. et al. Clinico-morphological and biomolecular peculiarities of renal cell carcinoma in predicting the results of surgical treatment. Problemy klinicheskoy meditsiny = Problems of Clinical Medicine 2008;1(13):39–48. (In Russ.)].
15. Маслякова Г.Н., Медведева А.В. Изучение факторов агрессивности для диагностики и прогнозирования течения опухолей почек (анализ литературных данных). Бюллетень медицинских Интернет-конференций 2013;3(4):845–8. [Maslyakova G.N., Medvedeva A.V. A Study of factors of aggression for the Diagnosis and Prognosis of the course of Renal Tumors(a literature review). Bulletin' meditsinskikh Internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet-Conference 2013;3(4):845–8. (In Russ.)].
16. Sun M., Shariat S.F., Cheng C. et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review Eur Urol 2011;60(4):644–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.06.041.
17. Yao M., Yoshida M., Kishida T. et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1569–75.
18. Dagher J., Kammerer-Jacquet S.-F., Brunot A. et al. Wild-type VHL clear cell renal cell carcinomas are a distinct clinical and histologic entity: a 10-year follow-up. Eur Urol Focus 2016;1:284–90.
19. Wiesener M.S., Münchenhagen P.M., Berger I. et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. Cancer Res 2001;61:5215–22.
20. Schödel J., Gramp S., Maher E.R. et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factors, and renal cancer. Eur Urol 2016;69(4):646–57. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.007.
21. Paradis V., Lagha N.B., Zeimoura L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. Virchows Arch 2000;436:351–6.
22. Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouki S. et al. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. Hum Pathol 2007;38:1489–95.
23. Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T. et al. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. BJU Int 2004;93:297–302.
24. Dorai T., Sawczuk I.S., Pastorek J. et al. Role of carbonic anhydrases in the progression of renal cell carcinoma subtypes: proposal of a unified hypothesis. Cancer Invest. 2006;24:754–79.
25. Matak D., Szymanski L., Szczylik C. et al. Biology of renal tumour cancer stem cells applied in medicine. Contemp Oncol (Pozn) 2015;19(1A): A44–51. DOI: 10.5114/wo.2014.47128.
26. Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin Cancer Res 2005;11:3714–21.
27. Zhang B.Y., Thompson R.H., Lohse C.M. et al. Carbonic anhydrase IX (CAIX) is not an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) after long-term follow-up. BJU Int 2013;111:1046–53. DOI: 10.1111/bju.12075.
28. Sarbassov D., Ali S., Sabatini D. Growing roles for the mTOR pathway. Curr Opin Cell Biol 2005;17:596–603.
29. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271–81.
30. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008;372(9637):449–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
31. Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. Cancer 2007;109:2257–67.

32. Cho D., Signoretti S., Dabora S. et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;1:85–91.
33. Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J. et al. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol* 2008;26:1596. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1127.
34. Toker A., Yoeli-Lerner M. Akt signaling and cancer: surviving but not moving on. *Cancer Res* 2006;66:3963–66.
35. Horiguchi A., Oya M., Uchida A. et al. Elevated Akt activation and its impact on clinicopathological features of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003;169:710–3.
36. Brenner W., Färber G., Herget T. et al. Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. *Int J Cancer* 2002;99:53–7.
37. Altieri D.C. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene* 2003;22:8581–9.
38. Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Godoy G. et al. Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin Cancer Res* 2009;15:7012–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2554.
39. Krabbe L.M., Margulis V., Lotan Y. et al. Prognostic Role of Cell Cycle and Proliferative Markers in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am* 2016;43(1):105–18. DOI: 10.1016/j.ucl.2015.08.010.
40. Лоран О.Б., Франк Г.А., Серегин А.В. и др. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. *Онкоурология* 2008;(2):16–21. [Loran O.B., Frank G.A., Seregin A.V. et al. Factors of apoptosis and proliferation in renal cancer. *Onkourologiya* = *Oncourology* 2008;(2):16–21. (In Russ.)].
41. Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007, 24 с. [Shustitskiy N.A. Factors of apoptosis and proliferation in renal cancer. *Autoab. thesis ... of candidate of medicine*, 2007. 24 p. (In Russ.)].
42. Zigeuner R., Ratschek M., Rehak P. et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology* 2004;63:651–5.
43. Kallakury B., Karikehalli S., Haholu A. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3113–9.
44. Kawata N., Nagane Y., Igarashi T. et al. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006;68:523–7.
45. Jiang Z., Chu P., Woda B. et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2006;7:556–64.
46. Margulis V., Lotan Y., Karakiewicz P. et al. Multi-institutional validation of the predictive value of Ki-67 labeling index in patients with urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:114–9. DOI: 10.1093/jnci/djn451.
47. Bui M.H. T., Visapaa H., Seligson D. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and Ki67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004;171:2461–6.
48. Dudderidge T.J., Stoeber K., Loddo M. et al. Mcm2, Geminin, and Ki67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:2510–7.
49. Lam J.S., Shvarts O., Said J.W. et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:2517–25.
50. Klatte T., Seligson D.B., Larochele J. et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:894–900. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0786.
51. Tollefson M.K., Thompson R.H., Sheinin Y. et al. Ki-67 and coagulative tumor necrosis are independent predictors of poor outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma and not surrogates for each other. *Cancer* 2007;110:783–90.
52. Rink M., Chun F.K. H., Robinson B. et al. Tissue-based molecular markers for renal cell carcinoma. *Minerva Urol Nefrol* 2011;63:293–308.
53. Avery A.K., Beckstead J., Renshaw A.A. et al. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000;24:203–10.
54. Moch H., Schraml P., Bubendorf L. et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999;154:981–6.
55. Karakiewicz P.I., Trinh Q.-D., Lam J.S. et al. Platelet count and preoperative haemoglobin do not significantly increase the performance of established predictors of renal cell carcinoma-specific mortality. *Eur Urol* 2007;52:1428–37.
56. Johnson T.V., Abbasi A., Owen-Smith A. et al. Absolute preoperative C-Reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;183:480–5. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.027.
57. Karakiewicz P.I., Hutterer G.C., Trinh Q.-D. et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007;110:1241–7.
58. Ramankulov J., Lein M., Johannsen M. et al. Serum amyloid A as indicator of distant metastases but not as early tumor marker in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2008;269:85–92. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.022.
59. Mori K., Thomas Lee H., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115:610.
60. Tong Z., Wu X., Ovcharenko D. Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005;391:441–8.
61. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J. et al. Serum insulin-like growth factor-1 is an independent predictor of prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2004;43:744–8.
62. Hutterer G.C., Karakiewicz P.I., Zippe C. et al. Urinary cytology and nuclear matrix protein 22 in the detection of bladder cancer recurrence other than transitional cell carcinoma. *BJU Int* 2008;101:561–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07352.x.
63. Kolbeck P., Kaveggia F., Johansson S. et al. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 1992;5:420–5.
64. Nakano O., Sato M., Naito Y. et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 2001;61:5132–6.
65. Siddiqui S.A., Frigola X., Bonne-Annee S. et al. Tumor-infiltrating Foxp3-CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:2075–81.
66. Thompson R.H., Kuntz S.M., Leibovich B.C. et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res* 2006;(7):3381–5.
67. Winterle S., Schreiner B., Mitsdoerffer M. et al. Expression of the B7-related molecule B7-H1 by glioma cells: a potential mechanism of immune paralysis. *Cancer Res.* 2003;63:7462–7.
68. Thompson R., Gillett M., Cheville J. et al. Costimulatory B7-H1 in renal cell carcinoma patients: indicator of tumor aggressiveness and potential therapeutic target. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17174–9.

Рецензия на статью «Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы)» (Н.А. Горбань)

Статья является обзором литературы, посвященной молекулярно-биологическим факторам прогнозирования у больных почечно-клеточным раком (ПКР). В работе рассмотрено большое количество маркеров. Не совсем понятен принцип деления маркеров на группы. К группе тканевых маркеров авторы относят ген *VHL*, факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), карбоангидразу 9 (CA9). Непонятен принцип отнесения p53, Ki-67, матричной металлопротеиназы, сурвивина к альтернативным маркерам, которые тоже определяются в ткани.

Остается непонятным, о чем же свидетельствует наличие изменений в гене *VHL*, которые ассоциированы с «лучшей выживаемостью без прогрессирования и снижением смертности для светлоклеточного ПКР» и в то же время «статистически значимо связаны с высоким индексом Фурман, более частыми случаями метастазирования, наличием саркоматозного компонента в опухоли» (что является признаками неблагоприятного прогноза). Желательно оговориться, что речь идет о спорадическом ПКР, а не ПКР, ассоциированном с синдромом Гиппель—Линдау.

CA9 — маркер, который используют для дифференциальной диагностики вариантов ПКР, а так как он экспрессируется только при светлоклеточном варианте опухоли, уровень его экспрессии может иметь прогностическое значение только для этого варианта ПКР.

О роли сурвивина у больных ПКР в литературе нет сведений вообще.

О значении p53 ссылка приводится только на 1 статью, причем более чем 10-летней давности. При этом

авторы высказывают полностью противоположное мнение о значении экспрессии p53. Во-первых, экспрессия p53 — редкое явление в ПКР, особенно в хромофобном. Во-вторых, мутация гена *p53* и экспрессия протеина p53 **всегда (!)** является неблагоприятным прогностическим фактором, в том числе и при ПКР, о чем свидетельствует огромное количество работ.

«Экспрессия Ki-67 коррелирует с агрессивным фенотипом при светлоклеточном типе ПКР [47–49]». Экспрессия Ki-67 выявляется всегда, а прогностическое значение имеет уровень экспрессии, т. е. индекс Ki-67. «Высокая экспрессия Ki-67 предсказывает ранние рецидивы (ОР 1,05; $p = 0,02$) [50] и низкую выживаемость (ОР 1,95; $p < 0,001$) [51, 52]». Хотелось бы в обзоре увидеть какие-нибудь значения уровня экспрессии Ki-67, имеющие прогностическое влияние.

Экспрессия виментина является характерной чертой светлоклеточного варианта ПКР и совершенно не экспрессируется в хромофобном. Для папиллярного рака характерна вариабельная экспрессия. Непонятно, что имеется в виду под «избыточной экспрессией» виментина, которая является «неблагоприятным фактором». Не совсем правильно рассматривать ПКР в общем, не разделяя его на варианты. Для разных вариантов одни и те же маркеры могут иметь разное значение, так, например, появление экспрессии виментина при хромофобном раке свидетельствует о потере дифференцировки и возникновении саркоматоидного компонента, что является плохим фактором прогноза. А при светлоклеточном варианте виментин экспрессируется всегда, независимо от дифференцировки и наличия саркоматоидного компонента.