

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА С ВНУТРИВЕНОЗНОЙ ИНВАЗИЕЙ

Доц. Д. В. ЩУКИН

*Харьковский национальный медицинский университет,  
КУЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В. И. Шاپовала», Харьков,  
Украина*

**Представлен обзор литературы, посвященной морфологическим прогностическим параметрам почечно-клеточного рака с макроскопическим внутривенным распространением. Рассмотрены результаты изучения факторов, отвечающих за биологическую агрессивность первичной опухоли, — показателей пролиферативной активности, активности апоптоза, а также особенности инвазивного роста и метастазирования. Проанализирована роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе внутривенного распространения опухоли.**

*Ключевые слова: почечно-клеточный рак, внутривенная инвазия, опухолевый тромб, факторы прогноза.*

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

### **Общие морфологические параметры почечно-клеточного рака**

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

Согласно классификации ВОЗ, типичный светлоклеточный ПКР — наиболее распространенная форма злокачественных эпителиальных новообразований почки (60–65% всех почечно-клеточных опухолей и 70–75% наблюдений почечно-клеточного рака (ПКР), его макро- и микроскопические характеристики довольно однотипны и детально описаны в руководствах по онкоморфологии. Одним из основных факторов прогноза, определяемых на светооптическом уровне, является степень злокачественности ПКР. Предложены различные критерии оценки степени дифференцировки, однако система S. A. Fuhrman et al. [2], основанная

на размере и морфологии ядер, а также степени выраженности ядрышек, наиболее часто используется и является стандартной.

Имуногистохимический профиль клеток почечно-клеточных карцином представляет собой совокупность низкомолекулярных цитокератинов, таких как Cytokeratin PAN AE1/AE3, Cytokeratin 8/18 и виментина. Подавляющее большинство типичных ПКР, в отличие от других подтипов эпителиальных злокачественных опухолей, реактивны к Renal Cell Carcinoma Marker, что может быть использовано при их дифференциальной диагностике [3].

В последние годы усилия морфологов и онкологов направлены на выявление дополнительных прогностических признаков, которые позволят выяснить причины различного поведения опухолей при одинаковой клинической стадии и степени дифференцировки. Благодаря успехам современной молекулярной биологии становятся ясными новые ключевые точки канцерогенеза и параметры опухолевых клеток, влияющие на течение болезни и ответ на терапию. Как известно, оценить биологическую агрессивность первичной опухоли можно, исследуя показатели ее пролиферативной активности, активности апоптоза, а также особенности инвазивного роста и метастазирования [4]. Два последних качества опухолевых клеток связаны с изменением их адгезивных свойств, появлением способности проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, продуцируя повышенное количество протеаз и разрушая внеклеточный матрикс, влияя на паренхиматозно-стромальные взаимоотношения.

Так, в настоящее время ключевую роль взаимодействия опухолевых клеток и стромы в процессе метастазирования и опухолевой прогрессии

отводят активации матриксных металлопротеиназ (ММП). Семейство ММП состоит из 20 энзимов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей. ММП представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые играют важную роль во многих нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, морфогенез, репродукция и ремоделирование ткани, а также в различных патологических процессах: артритах, злокачественном росте и **сердечно-сосудистых заболеваниях** [5]. Источниками ММП являются многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы. Количество вновь синтезируемых ММП регулируется в основном на уровне транскрипции, а протеолитическая активность существующих ММП контролируется как активацией проферментов, так и ингибированием активных ферментов эндогенными ингибиторами,  $\alpha$ 2-макроглобулином и **тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМР)**. ММП можно разделить на коллагеназы (ММП-1, 8 и 13), желатиназы (ММП-2, 9) и стромелизины (ММП-3, 10), каждая из которых отличается субстратной специфичностью. Так, установлено, что ММП-9 не только принимает участие в **процессах воспаления, ремоделирования ткани и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов**, ее экспрессия коррелирует с десмоплазией (неправильная ориентация коллагена IV типа), которая сопровождает рак легкого и шейки матки, поджелудочной железы, процессы метастазирования при раке молочной железы, переходноклеточном раке мочевого пузыря [6, 7]. **Активность ММП-9 при ПКР практически не изучена.**

Важным показателем инвазивной способности клеток опухоли является состояние базальных мембран, основными структурными элементами которых являются коллаген IV типа и ламинин. Разрушение коллагена IV типа ММП облегчает миграцию эпителиальных клеток и **ведет к появлению метастазов опухоли** [8]. Вместе с тем усиление миграционной способности клеток связано не только с деструкцией базальных мембран и **межклеточного матрикса, но и с изменением состояния гликопротеинов эндотелия, обладающих адгезивными свойствами**, в частности маркера эндотелиальных клеток CD31.

Во многих экспериментальных исследованиях доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии ММП-9 опухолевыми и/или стромальными клетками с метастазированием и ангиогенезом, при этом ключевым активатором неоангиогенеза считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [9–11]. **С одной стороны, коллагеназы индуцируют секрецию VEGF опухолевыми клетками, а с другой, секретлируемый опухолью VEGF регулирует экспрессию коллагеназ в стро-**ме, влияя на инвазивную способность первичной

опухоли [12, 13]. **В последние годы интерес у исследователей вызывают растворимые формы рецепторов VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2),** однако клиническая значимость их пока не изучена.

Изучению **ММП-9, коллагена IV типа, маркера эндотелиальных клеток CD31 и фактора роста эндотелия сосудов VEGF при ПКР** посвящены единичные работы, не установлены особенности их экспрессии в опухолевых тромбах, поэтому одновременный анализ содержания этих антител в ткани опухоли больших раком почки является весьма актуальным [14, 15].

### **Морфологические параметры почечно-клеточного рака с внутривенной инвазией**

Среди множества факторов прогноза, которые были исследованы у пациентов с опухолевыми венозными тромбами, прежде всего можно выделить дистальный уровень тромба, обнаружение органных и лимфогенных метастазов, инвазию опухоли в венозную стенку, а также наличие саркоматоидного компонента в опухоли [16–19]. Эти факторы исследованы давно и не вызывают каких-либо дискуссий, однако некоторые морфологические параметры еще только начали анализироваться. В большом исследовании T. Klatte et al. [20], включавшем 321 пациента с внутривенным распространением ПКР, была продемонстрирована негативная роль паранефральной жировой инвазии. На этом основании авторы предлагают рассматривать стадию опухоли с изолированной жировой инвазией или только с внутривенной инвазией как T<sub>3a</sub>, тогда как при сочетании этих видов распространения классифицировать новообразование как T<sub>3b</sub>. В. J. Coons et al. [21] при изучении серии из 128 пациентов представили статистическое значение таких факторов, как неслетлоклеточная гистология опухоли и **наличие макроскопических некрозов внутри новообразования.**

Иммуногистохимические особенности ПКР с макроскопическим внутривенным распространением фактически не изучены. Несмотря на важную роль в изучении патогенеза опухолевых тромбов, **в литературе встречаются лишь немногочисленные сообщения, посвященные исследованию их иммуногистохимического профиля.** Так, в небольшой работе M. Altinel et al. [22] (30 ПКР без тромбов и 9 ПКР с тромбами почечной и нижней поллой вен) была продемонстрирована возможная роль маркера межклеточных и **клеточно-матриксных взаимодействий CD44 в процессе макроскопического внутривенного распространения опухоли.** В группе без внутривенной инвазии экспрессия CD44 наблюдалась только в 53 % наблюдений, тогда как в группе опухолевых тромбов данный маркер определялся в 100 % случаев. Y. XuKai et al. [23] продемонстрировали, что степень экспрессии эзрина протеина и эзрина мРНК коррелируют со статусом лимфатических узлов и **наличием внутривенного опухолевого тромбоза.** В отношении

ММТ-активности ПКР с **внутривенозным распространением** в настоящее время существует лишь ограниченная информация. В частности, J. Y. Kim et al. [24] выявили, что уровни экспрессии MMP-9 были значительно выше у пациентов с васкулярной инвазией или с большими опухолями. В работе M. Takahashi et al. [25] было продемонстрировано, что экспрессия активной формы MMP-2 с **высоким коэффициентом активации MMP-2** гораздо чаще встречалась при опухолях в стадии T<sub>3</sub>. Еще в одном исследовании была оценена роль микро-РНК в развитии опухолевых тромбов при светлоклеточном ПКР, **а также их прогностическое значение** [26]. При этом анализировалась экспрессия miR-200c, miR-210, miR-126, miR-221, let-7b, miR-21, miR-143 и miR-141. Профиль их

экспрессии позволил авторам создать классификационную систему, которая дает возможность точно дифференцировать опухоли с внутривенозным распространением. Интересно, что miR-21, miR-126 и miR-221 в подгруппе пациентов с опухолевыми тромбами точно и независимо от других клинико-патологических факторов предсказывали канцер-специфическую смертность.

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

#### Список литературы

1. Pathology and genetics. Tumors of the urinary system and male genital organs / J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn.— Lyon: IARC Press, 2004.— 360 p.
2. *Fuhrman S. A.* Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma / S. A. Fuhrman, L. C. Lasky, C. Limas // *Am. J. Surg. Pathol.*— 1982.— Vol. 6.— P. 655–663.
3. Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody «Renal Cell Carcinoma Marker» / D. K. McGregor, K. K. Khurana, C. Cao [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2001.— Vol. 25.— P. 1485–1492.
4. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma / H. L. Kim [et al.] // *J. Urol.*— 2005.— Vol. 173.— P. 1496–1501.
5. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodelling / **M. Flamant, S. Placier, C. Dubroca** [et al.] // *Hypertension.*— 2007.— Vol. 50.— P. 212–218.
6. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a **potent catalytic stimulator of angiogenesis** / V. C. Ardi, T. A. Kupriyanova, E. I. Deryugina, J. P. Quigley // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2007.— Vol. 104.— P. 20262–20267.
7. Матриксные металлопротеиназы 2, 7 и 9 в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы / А. И. Катунина, Е. С. Герштейн, В. Д. Ермилова [и др.] // *Бюлл. экспер. биол. мед.*— 2011.— Т. 151, № 3.— С. 334–338.
8. *Engbring J. A.* The basement membrane matrix in malignancy / J. A. Engbring, H. K. Kleinman // *J. Pathol.*— 2003.— Vol. 200, № 4.— P. 465–470.
9. *Барышников А. Ю.* Оценка ангиогенеза опухолей / А. Ю. Барышников, Е. В. Степанова, М. Р. Личиницер // *Успехи современной биологии.*— 2000.— Т. 120, № 6.— С. 599–604.
10. *Кушлинский Н. Е.* Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы / **Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн** // *Бюлл. экспер. биол. мед.*— 2002.— Т. 133, № 6.— С. 604–612.
11. *Deryugina E. I.* Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions / E. I. Deryugina, J. P. Quigley // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2010.— Vol. 1803, № 1.— P. 103–120.
12. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах / **С. В. Луценко, С. М. Киселев, Н. Б. Фельдман, С. Е. Северин** // Введение в молекулярную медицину; под ред. М. А. Пальцева.— М.: Медицина, 2004.— С. 446–495.
13. *Deryugina E. I.* Matrix metalloproteinases and tumor metastasis / E. I. Deryugina, J. P. Quigley // *Cancer Metastasis Rev.*— 2006.— Vol. 25, № 1.— P. 9–34.
14. 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 / B. Kallakury, S. Karikhalli, A. Haholu [et al.] // *Clin. Cancer Res.*— 2001.— Vol. 7.— P. 3113–3119.
15. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma / N. Kawata, Y. Nagane, T. Igarashi [et al.] // *Urology.*— 2006.— Vol. 68.— P. 523–527.
16. Prognostic Value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma / B. Wagner, J.-J. Patard, A. Mejean [et al.] // *Eur. Urol.*— 2009.— Vol. 55.— P. 452–460/
17. Prognostic factors of renal cell carcinoma with extension into inferior vena cava / M. Tanaka, K. Fujimoto, E. Okajima [et al.] // *Int. J. Urol.*— 2008.— Vol. 15.— P. 394–398.
18. A new staging system for locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma: a multicenter European study including 2000 patients / V. Ficarra, A. Galfano, F. Guille [et al.] // *J. Urol.*— 2007.— Vol. 178.— P. 418–424.
19. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up / A. Haferkamp, P. J. Bastian, H. Jacobi [et al.] // *J. Urol.*— 2007.— Vol. 177.— P. 1703–1078.
20. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension / T. Klatte, A. J. Pantuck, S. B. Riggs [et al.] // *J. Urol.*— 2007.— Vol. 178.— P. 1189–1195.

21. Prognostic factors in T3b renal cell carcinoma / B. J. Coons, A. A. Stec, K. L. Stratton [et al.] // World J. Urol.— 2009.— Vol. 27.— P. 75–79.
22. Increased Expression of CD44s in Conventional Renal Cell Carcinomas with Renal Vein or Vena Cava Thrombosis / M. Altinel, E. Arpali, N. Turhan [et al.] // Urol. Int.— 2008.— Vol. 81.— P. 452–455.
23. Expression of ezrin in human renal cell carcinoma and its significance / Y. XuKai, Z. ShaoBin, Z. HaiKuan [et al.] // Cancer Res. on Prevention and Treatment.— 2009.— Vol. 36, № 6.— P. 500–503.
24. Kim J. Y. The clinical significance of the expression of matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma / J. Y. Kim, T. Ch. Park, S. H. Baek // Korean J. Urol.— 2006.— Vol. 47 (4).— P. 347–352.
25. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-2 activation ratio in renal cell carcinoma / M. Takahashi, N. Oka, T. Naroda [et al.] // Int. J. Urol.— 2002.— Vol. 9 (10).— P. 531–538.
26. Impact of miR-21, miR-126 and miR-221 as prognostic factors of clear cell renal cell carcinoma with tumor thrombus of the inferior vena cava / D. C. Vergho, S. Kneitz, Ch. Kalogirou [et al.] // PLoS One.— 2014.— Vol. 9 (10).— e109877.

## ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ З ВНУТРІШНЬОВЕНОЗНОЮ ІНВАЗІЄЮ

Д. В. ЩУКІН

Подано огляд літератури, присвяченої морфологічним прогностичним параметрам нирково-клітинного раку з макроскопічним внутрішньовенозним поширенням. Розглянуто результати вивчення факторів, що відповідають за біологічну агресивність первинної пухлини, — показників проліферативної активності, активності апоптозу, а також особливості інвазивного росту і метастазування. Проаналізовано роль матриксних металопротеїназ у патогенезі внутрішньовенозного поширення пухлини.

*Ключові слова:* нирково-клітинний рак, внутрішньовенозна інвазія, пухлинний тромб, фактори прогнозу.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF RENAL CELL CARCINOMA WITH INTRAVENOUS INVASION

D. V. SCHUKIN

The article reviews the literature on morphological prognostic parameters of renal cell carcinoma with macroscopic intravenous distribution. The results of the study of the factors responsible for biological aggressiveness of the primary tumor, proliferative activity indicators, apoptosis activity, and invasive growth and metastasis characteristics are discussed. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis intravenous tumor spread is analyzed.

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

Поступила 16.12.2014