

# БИОМАРКЕРЫ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

С.А. Ашуба, Э.Ш. Соломко, Д.А. Хоченков, А.А. Осипова, Е.В. Степанова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Саида Анатольевна Ашуба Zanda82@mail.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает первое место по смертности среди урогенитальных опухолей и является самым распространенным заболеванием после рака предстательной железы и мочевого пузыря. Раннее выявление ПКР позволяет сразу проводить адекватное лечение и тем самым существенно увеличивать выживаемость пациентов. В случае бессимптомного протекания своевременная диагностика ПКР на ранних стадиях, как правило, затруднена. На сегодняшний день проблема поиска молекулярных маркеров светлоклеточного ПКР, позволяющих определить стадию, метастатический потенциал и прогноз заболевания, подобрать схему лечения остается актуальной. Особый интерес представляют биомаркеры раннего выявления ПКР и его метастатического потенциала, а также маркеры, которые могут быть получены неинвазивными или минимально инвазивными методами. В данном обзоре представлены современные способы диагностики ПКР с помощью биомаркеров.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, биомаркеры, ангиогенез, таргетная терапия

DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-45-51

## BIOMARKERS OF RENAL CELL CARCINOMA

S.A. Aschuba, E.S. Solomko, D.A. Khochenkov, A.A. Osipova, E.V. Stepanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) ranks first in mortality among urogenital tumors and is the most common disease after prostate and bladder cancer. Early detection of RCC allows immediately undertaking appropriate treatment, which significantly increases the survival of patients. In the case of the asymptomatic RCC, timely diagnosis in the early stages is usually difficult. To date, the problem of searching for molecular markers of clear cell RCC, which allows to determine the stage, metastatic potential and prognosis of disease, or select a treatment regimen remains topical. Of particular interest are early-stage biomarkers of RCC and its metastatic potential, as well as markers that can be obtained by non-invasive or minimally invasive methods. This review presents modern methods for diagnosing RCC using biomarkers.

**Key words:** renal cell carcinoma, biomarkers, angiogenesis, targeted therapy

### Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 90 % всех злокачественных опухолей почек и представляет собой одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В 2015 г. в США зарегистрировано примерно 61 560 новых случаев и 14 080 смертей [1], а в России – 22 846 новых случаев и 8511 смертей. Мужчины страдают от этой патологии в 2 раза чаще, чем женщины, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет [2].

Светлоклеточный почечно-клеточный рак (СКПКР) является наиболее распространенным гистологическим типом ПКР (80–90 %) и имеет худший прогноз выживаемости по сравнению с другими типами этого рака [3]. Гиперваскуляризация, наблюдаемая при СКПКР, происходит в результате инактивации гена *VHL*, который, в свою очередь, приводит к ин-

дукции ряда генов: *VEGF*, *PDGF*, *TGF*, ферментов *CA9*, *MMP3*, *MMP9*, цитокинов интерлейкинов 8, 12, ФНО- $\alpha$  и других молекул [4]. В результате смещения баланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами активируется опухолевый рост и процессы метастазирования. Установление механизмов, лежащих в основе патогенеза СКПКР, послужило толчком для активного изучения вышеперечисленных сигнальных молекул в качестве маркеров опухолевого роста и метастазирования ПКР.

С появлением технологий геномного профилирования и таргетной терапии биомаркеры играют все более важную роль в лечении больных раком. По определению ВОЗ [5] «биомаркером является любое вещество, структура или процесс, которые могут быть измерены в организме или в продуктах его жизнедеятельности и могут прогнозировать или

влиять на частоту возникновения или исход заболевания». В клинической онкологии биомаркер злокачественных опухолей должен определять не только риск развития рака, локализацию опухоли, степень распространенности заболевания, но и потенциальный ответ на терапию, что очень важно при разработке стратегии персонализированного лечения.

В зависимости от цели использования биомаркера рака могут быть классифицированы по следующим категориям [6].

1. Диагностические биомаркеры. Используются для определения наличия заболевания и локализации опухоли.
2. Прогностические биомаркеры. Предсказывают характер течения болезни (рецидив или прогрессирование заболевания) в будущем и выживаемость. Прогностические маркеры связаны с опухолевой клеточной пролиферацией, дифференцировкой, ангиогенезом, инвазией или метастазированием.
3. Предиктивные биомаркеры. Позволяют предсказывать реакцию (клинический эффект, безрецидивный период, выживаемость) на конкретные терапевтические вмешательства, а также токсичность различных видов планируемого лекарственного лечения. Предиктивные маркеры напрямую связаны с молекулярной мишенью для таргетного препарата, каскадом внутриклеточных сигналов.

Необходимо учитывать, что эта классификация условная, так как одни и те же биомаркеры могут обладать как прогностическими, так и предиктивными свойствами. В качестве первой линии лечения метастатического ПКР, представляющего собой васкуляризованную опухоль, рекомендовано лечение антиангиогенными препаратами, ингибирующими мультитирозинкиназную активность. Поэтому применение предиктивных маркеров, определяющих васкулярный статус опухоли, имеет большое значение. В этой статье мы рассматриваем перспективные биомаркеры для выбора таргетной терапии и мониторинга эффективности лечения.

### Мутации в гене *VHL*

Мутации и aberrантное метилирование гена *VHL* специфичны для СКПКР и являются ранним генетическим событием в канцерогенезе. Однако вопрос о прогностической значимости этого маркера остается открытым, так как его использование для прогнозирования СКПКР дало противоречивые результаты [7, 8]. Было проведено 2 крупных исследования, в одном из которых выявили, что мутации гена *VHL* ассоциируются с улучшением выживаемости больных, особенно на ранних стадиях СКПКР, тогда как в другом, наоборот, больные с такой мутацией имели худшие прогноз и общую выживаемость. Так, в первом исследовании у 187 пациентов со СКПКР,

подвергшихся радикальной нефрэктомии, мутации в гене *VHL* были обнаружены в 58 % случаев (46 % составляли делеции, 30 % – миссенс-мутации, 16 % – вставки и 6 % – нонсенс-мутации) и только в 5,3 % случаев – гиперметилирование *VHL*. Однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие мутаций в гене *VHL* коррелирует с лучшей онкоспецифической ( $p = 0,23$ ) и безрецидивной выживаемостью ( $p = 0,24$ ) больных со стадиями I–III и никак не коррелирует с выживаемостью больных с IV стадией СКПКР ( $p = 0,76$ ) [9]. Во 2-м исследовании был также проведен однофакторный регрессионный анализ выживаемости 113 больных со СКПКР, 34 % из которых имели соматические мутации в гене *VHL*. Было показано, что клинический исход у пациентов с мутациями и без мутаций в гене *VHL* практически не имел отличий, однако худший прогноз наблюдался в подгруппе пациентов с мутациями *VHL*, связанными со сдвигом рамки считывания, приводящими к синтезу нефункциональных укороченных *VHL*-белков ( $p = 0,02$ ) [10, 11].

Примечательно, что в другом исследовании у пациентов с метастатическим СКПКР, имеющих мутацию *VHL*, также связанную с утратой функции *VHL*-белков, частота ответа на таргетную анти-VEGF-терапию была выше по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена *VHL* (52 % против 31 %,  $p = 0,04$ ). Однако никаких различий в безрецидивной и общей выживаемости между этими 2 группами пациентов не выявлено [12].

При сравнении активационного статуса гена *VHL* с клиническим ответом у 43 пациентов, получавших комбинированную терапию интерферон + бевацизумаб, было обнаружено, что пациенты с мутантным или гиперметилированным *VHL* имели более продолжительное среднее время до прогрессирования – 13,3 мес против 7,4 мес у пациентов с диким типом *VHL* ( $p = 0,06$ ) [13].

Терапия пазопанибом у 78 пациентов со СКПКР также показала отсутствие связи между статусом гена *VHL* и объективным ответом или безрецидивной выживаемостью [14] получавших сорафениб [15].

Результаты всех перечисленных исследований свидетельствуют о том, что *VHL* является не единственной детерминантой СКПКР, которая определяет ответ на терапию. Если учитывать, что более чем в половине случаев у пациентов со СКПКР происходит инактивация гена *VHL*, остается неясной возможность достоверного использования данного биомаркера в качестве значимого инструмента для прогнозирования клинического ответа.

### Карбоангидраза IX (CA-IX)

Карбоангидразы (Carbonic anhydrase, CA) – трансмембранные ферменты, которые играют важную роль

в регуляции рН, катализируя обратимые реакции угольной кислоты в гидрокарбонат и протон. СА-IX не представлена в здоровой почечной ткани, но при этом присутствует почти во всех гистологических подтипах ПКР, накапливаясь под действием гипоксии в результате инактивации гена *VHL*. Чаще всего (86–95 %) СА-IX встречается в светлоклеточных опухолях почек, тогда как в онкоцитомах, хромофобном и папиллярном типах ее экспрессия значительно ниже [16]. Экспрессия СА-IX может быть обнаружена в опухоли с помощью иммуногистохимии, в крови и ткани с помощью ELISA-анализа и RT-PCR. Потеря экспрессии СА-IX является неблагоприятным фактором прогноза при СКПКР, связана с развитием метастазов и рецидива заболевания, низкой выживаемостью без прогрессирования [17, 18]. Показано, что у пациентов с метастатическим СКПКР, получавших сунитиниб, высокий уровень экспрессии СА-IX коррелирует с хорошим ответом на лечение и более длительной общей выживаемостью [19]. В другом исследовании показано, что у пациентов, получавших темсиролиму и бевацизумаб, высокий уровень СА-IX в сыворотке значимо ассоциируется с более короткой общей выживаемостью [20].

При изучении прогностического значения экспрессии СА-IX в опухоли у 94 пациентов с метастатическим СКПКР, получавших сорафениб или сунитиниб, было обнаружено, что у пациентов независимо от выраженности экспрессии СА-IX в опухоли наблюдалось сходное сокращение размеров новообразования ( $p = 0,38$ ). Кроме того, экспрессия СА-IX не была связана с частотой ответа ( $p = 1,0$ ), продолжительностью лечения ( $p = 0,23$ ) и общей выживаемостью ( $p = 0,43$ ) [21]. В клиническом исследовании TARGET оценка прогностической значимости СА-IX не выявила корреляции между степенью экспрессии этого биомаркера и выживаемостью без прогрессирования (5,5 против 5,4 мес, при высоком уровне СА-IX против низкого,  $p = 0,97$ ) или между размерами опухоли (–14,9 против –12,6 %,  $p = 0,63$ ) у пациентов, получавших сорафениб по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [15].

В то же время многофакторный анализ позволил установить, что положительное окрашивание СА-IX является независимым прогностическим фактором для более длительной общей выживаемости больных, получавших сунитиниб [20]. В дальнейшем этот результат подтвердился при многофакторном анализе, показавшем, что повышение экспрессии СА-IX после терапии сунитинибом связано с более длительной выживаемостью (отношение рисков (ОР) = 0,48,  $p = 0,02$ ), тогда как низкая экспрессия СА-IX – с плохим прогнозом и возможным развитием резистентности [22].

## HIF

HIF-1 – транскрипционный фактор, обеспечивающий повышение экспрессии VEGF и рецепторов VEGF в ответ на гипоксию. Кроме того, HIF-1 изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии. Ряд данных свидетельствует о том, что HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$  играют разные роли в опухолевом генезе почек. Показано, что HIF-2 $\alpha$ , но не HIF-1 $\alpha$ , имеет решающее значение для роста *VHL*<sup>-/-</sup> ПКР *in vivo* [23]. HIF-1 $\alpha$  стимулирует гены гликолитического пути метаболизма и блокирует анаболический биосинтез [24, 25]. В то же время HIF-2 $\alpha$  активирует TGF- $\alpha$  [26]. Следует отметить, что HIF-2 $\alpha$  индуцирует пролиферацию опухолевых клеток путем индукции транскрипционной активности с-Мус [27]. Данные из вышеперечисленных исследований позволяют заключить, что именно HIF-2 $\alpha$  является основным онкогенным фактором при СКПКР.

В нескольких исследованиях показано, что высокая экспрессия HIF-1 $\alpha$  коррелирует с низкой общей выживаемостью больных метастатическим СКПКР [28, 29]. В частности, показано, что выживаемость пациентов с высокой экспрессией HIF-1 $\alpha$  (>35 %) в опухоли была короче выживаемости пациентов с низкой экспрессией HIF-1 $\alpha$  ( $\leq 35$  %). Медиана выживаемости составила 13,5 мес против 24,4 мес соответственно [28].

Кроме того, установлено, что повышенная экспрессия как HIF-1 $\alpha$ , так и HIF-2 $\alpha$  в образцах СКПКР коррелирует с более высокой вероятностью объективного ответа на прием сунитиниба [30]. Пациенты с опухолями, выражающими высокий уровень HIF-1 $\alpha$  ( $p = 0,003$ ) или HIF-2 $\alpha$  ( $p = 0,001$ ), были более склонны к достижению объективного клинического ответа на сунитиниб (76 %) по сравнению с опухолями с низким уровнем HIF (13 %). Однако эти данные были получены на ограниченном числе пациентов, включенных в исследование, и требуют подтверждения в независимых исследованиях.

## VEGF и PDGF

VEGF (Vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов) – семейство белков (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и PGF), которые регулируют ангиогенез и лимфангиогенез у млекопитающих путем специфического связывания с рецепторами с тирозинкиназной активностью (VEGFR-1, -2 и -3) на поверхности клеток. Наиболее изученный лиганд VEGF-A связывается с рецепторами VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (KDR/Flk-1), что приводит к димеризации рецептора и передаче сигнала [20].

Было проведено несколько независимых исследований, посвященных диагностической значимости динамики содержания VEGF в крови больных ПКР.

Показано, что уровень VEGF в плазме крови коррелирует со степенью и стадией ПКР, а также с наличием метастазов. Уровень VEGF значительно выше у пациентов со СКПКР по сравнению с контрольной группой. Кроме того, обнаружено, что высокий уровень VEGF у пациентов коррелирует с более коротким безрецидивным периодом и с уменьшением общей выживаемости. Показано, что исходный уровень VEGF определяет длительность безрецидивной и общей выживаемости у пациентов после хирургического лечения метастатического ПКР. В нескольких рандомизированных клинических испытаниях таргетных препаратов было также показано, что пациенты с метастатическим ПКР с исходно высоким содержанием VEGF в крови имели более неблагоприятный прогноз. Так, высокие значения VEGF ассоциировались с плохой общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования у больных, получавших сунитиниб или интерферон альфа, тогда как исходно низкие значения VEGFR и VEGF значимо ассоциировались с более длительной выживаемостью без прогрессирования у больных, получавших сунитиниб [31]. Обнаружено, что сунитиниб может вызывать дозозависимое обратимое повышение содержания VEGF-A в крови здоровых доноров и мышей без опухоли. В клинической ситуации это может привести к маскировке реальных значений VEGF, вызванных заболеванием, что делает сомнительной возможность использования этого маркера для предсказания эффективности таргетной терапии [20, 32]. Использование VEGF в качестве независимого прогностического маркера осложняется еще и тем фактом, что обычно VEGF содержится в высоких концентрациях в тромбоцитах. Поэтому во время лизиса тромбоцитов концентрация VEGF в сыворотке увеличивается и определение нетромбоцитарного VEGF, специфичного для процессов ангиогенеза опухоли, осложняется.

Рецептор тромбоцитарного фактора роста (Platelet-derived growth factor) PDGF (PDGFR) обладает тирозинкиназной активностью и бывает 2 типов –  $\alpha$  и  $\beta$ , которые кодируются разными генами.  $\alpha$ -тип связывается с PDGF-AA, PDGF-BB и PDGF-AB, а  $\beta$ -тип PDGFR связывается с PDGF-BB и PDGF-AB. Рецепторы являются важными белками, регулирующими пролиферацию, дифференцировку, рост клеток в онкогенезе. Анализ периваскулярного статуса ПКР выявил обратную зависимость между экспрессией PDGFR и низкой плотностью сосудов в опухоли и выживаемостью больных [33].

При многофакторном анализе экспрессии тканевых PDGFR $\alpha$  и VEGFR1 не установлены корреляции с выживаемостью без прогрессирования у больных, леченных сунитинибом и сорафенибом [18]. В то же время в другом исследовании показано,

что высокая экспрессия PDGFRB ассоциировалась с лучшим объективным ответом на лечение сунитинибом [34].

#### **Матричные металлопротеиназы (Matrix metalloproteinases, MMP)**

MMP представляют собой семейство протеаз, в котором MMP2 и MMP9 (называемые также желатиназами 72 kd и 92 kd) приписывается центральная роль в протеолитической деградациии базальной мембраны и внеклеточного матрикса при инвазии малигнизированных клеток. MMP способствуют формированию микроокружения для роста опухоли на ранних стадиях туморогенеза и метастазированию на поздних стадиях.

Большинство MMP вырабатывается в качестве латентных проэнзимов, которые активируются во внеклеточном состоянии через протеолитическое расщепление. Активность MMP уравнивается специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP), причем связывание TIMP-1 с проMMP9, а TIMP-2 и TIMP-4 с проMMP2 предотвращает их последующую активацию. MMP9 способна деградировать коллаген 4 типа – главный структурный компонент базальной – и увеличивать активность проангиогенных факторов, таких как VEGF и TGF- $\beta$ . Показано, что высокая экспрессия MMP9 и высокий уровень ее желатинолитической активности были связаны с плохой выживаемостью и высокой частотой метастазирования у больных ПКР. MMP9 может рассматриваться как прогностический фактор выживаемости без прогрессирования у больных с ПКР [35]. Кроме того, показано, что экспрессия MMP9 статистически значимо коррелирует с градацией СКПКР по морфологии клеточного ядра [27].

#### **Биспецифические фосфатазы MAP-киназ**

Аберрантная активность MAP-киназного каскада выявлена в опухолях различного происхождения. В последнее время большое внимание уделяется негативным регуляторам MAP-киназ – фосфатазам MAP-киназ (МКР). Эти фосфатазы, которые относятся к семейству биспецифических протеинфосфатаз, инактивируют MAP-киназы, дефосфорилируя последние по тирозиновым и треониновым остаткам. Блокада этого пути является целью уже используемых и разрабатываемых новых таргетных препаратов для терапии рака. На сегодняшний день из всех МКР наиболее изучена МКР-1/DUSP1, которая экспрессируется во время эмбрионального развития в плаценте и печени; постнатально высокий уровень мРНК определяется в почках. При анализе профиля экспрессии более чем 200 генов в нормальных и клетках СКПКР методом эррей-гибридизации обнаружено значительное снижение в опухоли

уровня транскрипционной активности фосфатазы DUSP9/МКР4. Значительное снижение активности гена *DUSP9* у пациентов со СКПКР на I стадии и неизменный уровень экспрессии гена в доброкачественных опухолях почки позволяют рассматривать *DUSP9* в качестве одного из диагностических маркеров для раннего выявления злокачественных опухолей почки [36].

#### Опухолевая M2-пируваткиназа (M2-ПК)

Димерная форма опухолевой M2-ПК представляет собой один из наиболее перспективных биомаркеров для раннего выявления рака почек. Изоформа M2-ПК – ключевой фермент, катализирующий лимитирующую конечную реакцию гликолиза. ПК здоровой клетки состоит из 4 субъединиц и существует в нескольких изоформах (L, R, M1, M2), отличающихся своими свойствами и тканеспецифичностью. Тип L обнаруживается в печеночных и почечных проксимальных канальцах, тип R – в эритроцитах, тип M1 – в мышцах и головном мозге, тип M2 – в легких. Однако только тип M2-ПК обнаруживается в опухолевой клетке. При этом было показано, что на ранних стадиях ПКР чувствительность к данному маркеру довольно низкая и варьирует в пределах 27–47 % в разных исследованиях. Тем не менее обнаружена значительная корреляция между уровнем M2-ПК и стадией ПКР. Большой интерес представляет анализ динамики содержания M2-ПК у пациентов после хирургического вмешательства. Показано, что после успешной операции неметастатического ПКР повышенный уровень M2-ПК нормализуется в течение 11 нед и не меняется при рецидивах или метастазировании ПКР [37].

#### Опухолеассоциированный ингибитор трипсина (ТАТИ)

Опухолеассоциированный ингибитор трипсина (tumor-associated trypsin inhibitor, ТАТИ) представляет собой низкомолекулярный белок (6 кДа), ингибирующий трипсин. ТАТИ экспрессируется вместе с ассоциированным с опухолью трипсином, который участвует в протеазных каскадах, способствующих инвазивности опухолей. Впервые выделен из мочи пациентки с раком яичников. В сыворотке может возникать при многих видах рака (рак яичников, мочевого пузыря и почек) и является маркером неблагоприятного прогноза. Здоровые ткани почек продуцируют ТАТИ в небольших количествах, однако резкое повышение концентрации ТАТИ в крови связано с активацией синтеза ТАТИ опухолевыми клетками и наблюдается у 48–69 % пациентов с карциномой почек [20]. Обнаружена также корреляция между содержанием ТАТИ и клинической стадией ПКР и степенью дифференцировки опухолевых клеток. Сообщается также, что ТАТИ является независимым

прогностическим фактором при ПКР: у пациентов с высоким содержанием ТАТИ значительно снижается выживаемость по сравнению с пациентами с нормальным уровнем этого маркера. Установлено, что ТАТИ – более чувствительный маркер по сравнению с раково-эмбриональным маркером (СЕА) и карбоангидразами (СА 15–3, СА 125 и СА 19–9) и подходит для мониторинга прогрессирования заболевания после хирургических вмешательств. Однако ТАТИ в высоких концентрациях обнаруживается, как правило, у пациентов с распространенным заболеванием и не подходит для ранней диагностики ПКР. Недавно было подтверждено, что ТАТИ является независимым прогностическим фактором при почечно-клеточной карциноме [38].

#### МикроРНК

МикроРНК представляют собой класс малых, некодирующих РНК, которые участвуют в регуляции различных биологических процессов, таких как подвижность, дифференцировка, пролиферация клеток и апоптоз. При некоторых видах злокачественных опухолей происходит aberrantная экспрессия микроРНК, что предполагает их новую роль в качестве онкогенов или опухолевых супрессоров и дает возможность использовать их в клинике в качестве диагностических и прогностических маркеров рака. Анализ экспрессии микроРНК в образцах, полученных из опухоли и нормальной ткани пациентов с СКПКР, выявил нарушения в экспрессии miR-166. Экспрессия miR-122, miR-155 и miR-210 в опухоли была сильно повышена, тогда как экспрессия miR-200c, miR-335 и miR-218 была больше всего занижена по сравнению с нормальной тканью [39]. Получены данные о важной роли микроРНК в адаптивном ответе на низкий уровень кислорода в опухолях. Особый интерес представляет miR-210, которая играет доминирующую роль среди других микроРНК в развитии ответа на гипоксический стресс. Это подтверждается ее стабильной экспрессией в условиях гипоксии во всех экспериментальных системах *in vivo* и *in vitro* как в злокачественных клетках, так и в нормальных клетках в условиях физиологической гипоксии. miR-210 является мишенью для HIF1 $\alpha$ , и ее экспрессия коррелирует с уровнем HIF1 $\alpha$  и неблагоприятным клиническим прогнозом [40]. Высокая экспрессия при СКПКР подтверждена в нескольких исследованиях [40, 41], кроме того, показано также значительное повышение уровня циркулирующей miR-210 у больных СКПКР по сравнению со здоровыми донорами [42]. Несмотря на возрастающий интерес к микроРНК, их роль в регуляции генов до конца не изучена. Лучшее понимание роли микроРНК в этих клеточных процессах может привести к разработке новых терапевтических методов для таргетной терапии рака.

### Заключение

Несмотря на активные поиски новых универсальных диагностических или прогностических маркеров ПКТ в последние годы, данная проблема до сих пор не решена. Известно, что лечение пациентов, у которых ПКТ был диагностирован на ранней стадии заболевания, протекающей без видимых симптомов, дает хорошие результаты. Однако в 50 % случаев ПКТ на сегодняшний день обнаруживается случайно, во время исследования других сопутствующих заболеваний, и в 25–30 % случаев у этих пациентов уже имеются отдаленные метастазы. Широко применяемые в клинике неинвазивные методы исследова-

ния (ультразвуковое исследование, компьютерная, магнитно-резонансная томография) позволяют определять небольшие опухоли в почках. Однако эти методы имеют ряд недостатков, существенным из которых является неспособность отличать доброкачественные опухоли от злокачественных, что зачастую приводит к ложноположительным результатам и, как следствие, к гипердиагностике. Очевидно, что молекулярные биомаркеры, представленные в крови или моче, предпочтительнее маркеров, полученных из других тканей с помощью инвазивных методов, таких как биопсия, которая имеет свои осложнения и может применяться только при наличии четких показаний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2015. 250 p. (In Russ.)].
- Опухоли почки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство. Под ред. Ю.Ю. Андреевой и Г.А. Франка. М., 2011, 66 с. [Tumors of the kidney. Morphological diagnosis and genetics: Guide. Under the editorship of Yu.Yu. Andreeva and G.A. Frank. M., 2011. 66 p. (In Russ.)].
- Kaelin W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt2):6290S – 5S. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-sup-040025.
- Goossens N., Nakagawa S., Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res* 2015;4(3):256–9. DOI: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04.
- Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей. *Практическая онкология* 2011;12(4):166–70. [Snegovoi A.V., Manzjuk L.V. The importance of biomarkers for determining treatment strategy and prognosis of malignant tumors. *Practicheskaya Oncologiya = Practical Oncology* 2011;12(4):166–70. (In Russ.)].
- Cooper S.J., Tun H.W., Roper S.M. et al. Current status of biomarker discovery in human clear cell Renal cell carcinoma. *J Mol Biomark Diagn* 2012; S-2:1–10. DOI: 10.4172/2155-9929.S2-005.
- Li M., Rathmell W.K. Biomarkers for renal cell carcinoma. In the book: *Kidney Cancer. Principles and Practice*. Eds. Primo N. Lara Jr., Eric Jonasch. New York, 2012. Pp. 47–65.
- 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(20):1569–75. PMID: 12381710. DOI:10.1093/jnci/94.20.1569.
- Schraml P., Struckmann K., Hatz F. et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol* 2002;196(2):186–93. PMID: 11793370. DOI: 10.1002/path.1034.
- Bindra R.S., Vasselli J.R., Stearman R. et al. VHL-mediated Hypoxia Regulation of cyclin D1 in renal carcinoma cells. *Cancer Res* 2002;62(11):3014–9. PMID: 12036906.
- Choueiri T.K., Vaziri S.A., Jaeger E. et al. Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180(3):860–5. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.015.
- Rini B.I., Jaeger E., Weinberg V. et al. Clinical response to therapy targeted at vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: impact of patient characteristics and Von Hippel-Lindau gene status. *BJU Int* 2006;98(4):756–62. PMID: 16827904. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06376.x.
- Choueiri T.K., Cheng S., Qu A.Q. et al. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: Analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial(TARGET). *Urol Oncol* 2013;31(8):1788–93. PMID: 23141780. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.07.004.
- Peña C., Lathia C., Shan M. et al. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Clin Cancer Res* 2010;16(19):4853–63. PMID: 20651059. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3343.
- Tostain J., Li G., Gentil-Perret A., Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3141–8. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.020.
- Zhao Z., Liao G., Li Y. et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX immunohistochemical expression in renal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2014;9(11):e114096. PMID: 25426861. DOI: 10.1371/journal.pone.0114096.
- Горбань Н.А., Попов А.М., Карякин О.Б. Прогностическое значение экспрессии карбоангидразы 9 в сочетании с другими маркерами при светлоклеточном почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2016;12(3):40–4. [Gorban' N. A., Popov A.M., Karyakin O.B. Prognostic value of the expression of carbonic

- anhydrase 9 in combination with other markers in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016; 12(3):40–4 (In Russ.]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-3-40-44.
19. Dornbusch J., Zacharis A., Meinhardt M. et al. Analyses of potential predictive markers and survival data for a response to sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *PLoS One* 2013;8(9):e76386. PMID: 24086736. DOI: 10.1371/journal.pone.0076386.
  20. Gigante M., Li G., Ferlay C. et al. Prognostic value of serum CA9 in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma under targeted therapy. *Anticancer Res* 2012;32(12):5447–51. PMID: 23225450.
  21. Choueiri T.K., Regan M.M., Rosenberg J.E. et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 2010;106(6):772–8. PMID: 20230385. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09218.x.
  22. Stewart G.D., O'Mahony F.C., Laird A. et al. Carbonic anhydrase 9 expression increases with vascular endothelial growth factor – targeted therapy and is predictive of outcome in metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol* 2014;66(5):956–63. PMID: 24821582. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.04.007.
  23. Kondo K., Kim W.Y., Lechpammer M. et al. Inhibition of HIF2alpha is sufficient to suppress pVHL-defective tumor growth. *PLoS Biol* 2003;1(3):E83. PMID: 14691554. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000083.
  24. Klatte T., Seligson D.B., Riggs S.B. et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7388–93. PMID: 18094421. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0411.
  25. Lum J.J., Bui T., Gruber M. et al. The transcription factor HIF-1alpha plays a critical role in the growth factor-dependent regulation of both aerobic and anaerobic glycolysis. *Genes Dev* 2007;21(9):1037–49. PMID: 17437992. DOI: 10.1101/gad.1529107.
  26. Covelto K.L., Kehler J., Yu H. et al. HIF-2alpha regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. *Genes Dev* 2006;20(5):557–70. PMID: 16510872. DOI: 10.1101/gad.1399906.
  27. Gordan J.D., Thompson C.B., Simon M.C. HIF and c-Myc: sibling rivals for control of cancer cell metabolism and proliferation. *Cancer Cell* 2007;12(2):108–13. PMID: 17692803. DOI: 10.1016/j.ccr.2007.07.006.
  28. Kawata N., Nagane Y., Hirakata H. et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007;69(6):1049–53. PMID: 17572184. DOI: 10.1016/j.urology.2007.02.044.
  29. Minardi D., Lucarini G., Santoni M. et al. Survival in patients with clear cell renal cell carcinoma is predicted by HIF-1 $\alpha$  expression. *Anticancer Res* 2015;35(1):433–8. PMID: 25550584.
  30. Patel P.H., Chadalavada R.S., Ishill N.M. et al. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1a and 2a levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2008;26(15s):5008. PMID: 25550584. DOI:10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.5008.
  31. Harmon C.S., DePrimo S.E., Hutson T.E. et al. Circulating protein biomarkers of sunitinib and interferon- $\alpha$  efficacy in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73(1):151–61. PMID: 24220935. DOI: 10.1007/s00280-013-2333-4.
  32. Maroto P., Rini B. Molecular biomarkers in advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(8):2060–71. PMID: 24526734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1351.
  33. Frödin M., Mezheyeuski A., Corvigno S. et al. Perivascular PDGFR- $\beta$  is an independent marker for prognosis in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2017;116(2):195–201. PMID: 27931046. DOI:10.1038/bjc.2016.407.
  34. Garcia-Donas J., Leandro-García L.J., González Del Alba A. et al. Prospective study assessing hypoxia-related proteins as markers for the outcome of treatment with sunitinib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(9):2409–14. PMID: 23788753. DOI: 10.1093/annonc/mdt219.
  35. Cho N.H., Shim H.S., Rha S.Y. et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 9 correlates with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(5):560–6. PMID: 14572755. DOI:10.1016/s0302-2838(03)00362–2.
  36. Гранов А.М., Якубович Е.И., Евтушенко В.И. Биспецифическая протеинкиназа dusp9 как новый диагностический маркер рака почки и перспективы ее пользования для генотерапии. *Медицинский академический журнал* 2012;12(3):7–14. [Granov A.M., Yakubovich E.I., Evtushenko V.I. Bispecific protein kinase phosphatase dusp9 as a new biomarker for clear cell renal cell carcinoma and prospects for its utilising for gene therapy. *Medicinskij akademicheskij zhurnal = Med Academic J* 2012;12(3):7–14. (In Russ.].
  37. Golovastova M., Korolev D., Tsoy L. et al. Biomarkers of renal tumors: the current state and clinical perspectives. *Curr Urol Rep* 2017;18(1):3. PMID: 28110463. DOI: 10.1007/s11934-017-0655-1.
  38. Stenman U.H. Tumor-associated trypsin inhibitor. *Clin Chem* 2002;48(8):1206–9. PMID: 12142374.
  39. Xu Y., Li Q., Li X-Y. et al. Short-term anti-vascular endothelial growth factor treatment elicits vasculogenic mimicry formation of tumors to accelerate metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31(16):1–7. PMID: 22357313. DOI: 10.1186/1756-9966-31-16.
  40. Huang X., Zuo J. Emerging roles of miR-210 and other non-coding RNAs in the hypoxic response. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2014;46:220–32. PMID: 24395300. DOI: 10.1093/abbs/gmt141.
  41. Redova M., Poprach A., Besse A. et al. MiR-210 expression in tumor tissue and in vitro effects of its silencing in renal cell carcinoma. *Tumour Biol* 2013;34(1):481–91. PMID: 23150176. DOI: 10.1007/s13277-012-0573-2.
  42. Zhao A., Li G., Peoc'h M., Gigante M. Serum miR-210 as a novel biomarker for molecular diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. *Exp Mol Pathol* 2013;94(1):115–20. PMID: 23064048. DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.10.005.

**ORCID авторов/ ORCID of authors**

Д.А. Хоченков/D.A. Khochenkov: <https://orcid.org/0000-0002-5694-3492>

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.