

## ОСОБЛИВОСТІ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА СУЧАСНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ РАКУ НИРКИ

Політанський І.В.

Запорізький державний медичний університет

Лисенко Н.І.

Одеський національний медичний університет

Орел В.О., Сергєєва Н.С., Хомяк В.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Рак нирки по праву вважається однією з основних проблем сучасної онкоурології. Він як і раніше залишається досить складним в діагностичному та терапевтичному плані захворюванням, яке симптоматично проявляє себе на пізніх стадіях. Існуючі на сьогоднішній день маркери прогнозу і мішені терапії нирково-клітинного раку нечисленні і низькоспецифічні. У зв'язку з цим пошук та валідація нових маркерів, а особливо нових специфічних мішеней для лікування онкопатологій нирки представляються надзвичайно актуальними.

**Ключові слова:** нирково-клітинний рак, діагностичні та прогностичні маркери, таргетна терапія, HIF-1a, VHL, VEGF, TGF-а, PDGF, ангиогенез.

**Постановка проблеми.** За останні два десятиліття спостерігається неухильне зростання захворюваності нирково-клітинним раком (НКТ) по всьому світу. Максимум захворюваності припадає на вікову категорію 55-60 років; у чоловіків НКТ зустрічається в 2 рази частіше, ніж у жінок [1]. Високий метастатичний потенціал призводить до того, що метастази виявляються у 25% пацієнтів на момент встановлення діагнозу [2]. Прогноз перебігу захворювання при розвитку метастатичного процесу у хворих НКТ вкрай несприятливий: при відсутності специфічного лікування період до прогресування становить 2-4 місяці, а середня тривалість життя після виявлення метастазів – не більше 10-13 місяців [3].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Незважаючи на наявність на фармацевтичному ринку різних таргетних препаратів, спрямованих на лікування та діагностику даного захворювання, терапія і діагностика нирково-клітинного раку на даний момент не досягла значних успіхів. Більшість сучасних таргетних терапевтичних агентів, спрямованих на лікування раку нирки, включає в себе інгібітори різних компонентів одного сигнального шляху, що бере свій початок від пухлинного супресору VHL1, втрата експресії якого спостерігається в більшості випадків нирково-клітинних карцином.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Очевидно, що існуючі на фармацевтичному ринку препарати не володіють достатньою терапевтичною та діагностичною ефективністю. Саме тому виникає необхідність пошуку нових сигнальних шляхів, що регулюють найважливіші клітинні процеси, такі як проліферація, міграція і апоптоз.

**Формулювання цілей статті.** Основною метою огляду є узагальнення накопичених на сьогоднішній день знань стосовно особливостей ранньої діагностики раку нирки та сучасних стратегій терапії раку нирки

**Виклад основного матеріалу дослідження. Молекулярні особливості.** На сьогодні розрізняють непапілярний (світлоклітинний) (75%), папілярний (хромофільний) (7-14%), хромофобний

рак (4-10%) [4]. Вважається, що світлоклітинна нирково-клітинна карцинома виникає з епітеліальних клітин проксимальних відділів ниркових каналців. Більшість світлоклітинних карцином характеризуються інактивацією гену-супресору VHL внаслідок мутацій, алейних делецій і/або метилювання [5]. Ген VHL був відкритий в 1993 р. при дослідженні спадкового НКТ, а роком пізніше його мутації були описані і в спорадичних випадках [6]. Втрата або порушення експресії VHL, за різними даними, спостерігається в 50-80% випадків світлоклітинного НКТ. При інших гістологічних варіантах НКТ (папілярний, хромофобний) мутації гена VHL не виявлені. Була висунута гіпотеза, що порушення активності гену VHL і контрольованих ним внутрішньоклітинних сигнальних шляхів при НКТ є одним з ранніх і ключових подій [7]. У фізіологічних умовах VHL, що є пухлинним супресором, забезпечує внутрішньоклітинну регуляцію рівня транскрипційного фактора HIF-1a (hypoxia-induced factor – індукований гіпоксією фактор). Білок VHL є складовою частиною убіквітин-лігазного комплексу, за допомогою якого здійснюється деградація HIF-1a [8]. Перераховані вище порушення призводять до блокування експресії VHL або синтезу дефектного протеїнового продукту. У клітині при цьому накопичується надмірна кількість HIF-1a, який активує транскрипцію індукованих гіпоксією генів (VEGF – vascular endothelial growth factor, PDGF – platelet-derived growth factor, TGF-а – transforming growth factor а, тощо), які беруть участь в позитивній регуляції як клітинної проліферації, так і неоангіогенезу [9], які дозволяють клітині тимчасово адаптуватися до гіпоксії. Відомо, що VEGF грає центральну роль в ангиогенезі, і гіперекспресія даного фактору росту забезпечує утворення нових судин. У той же час надмірна продукція PDGF займає ключове місце в процесі ендотеліальної стабілізації за рахунок стимуляції періцитів [10]. TGF-а є важливим фактором аутокринної стимуляції росту, а також здатний безпосередньо взаємодіяти з рецептором епітеліального фактору росту (EGFR), який гіперекспресований в 50-90% ви-

падків пухлин нирки [10]. Активация рецепторів EGFR і VEGF ініціює один з основних мітогенних сигнальних каскадів, а саме сигнальний шлях Raf/MEK/ERK, що сприяє, зокрема, посиленою проліферації пухлинних клітин. Крім безпосереднього впливу на пухлинні клітини, перераховані вище ростові фактори впливають і на клітини пухлинного мікрооточення. Таким чином, молекулярні порушення, що виникають на різних етапах *VHL*-залежного сигнального шляху, можуть, з одного боку, пояснювати надлишкову пухлинну васкуляризацію пухлин даного типу, а з іншого – обґрунтувати використання антиангіогенної терапії в лікуванні даного захворювання.

**Молекулярні маркери.** Виявлення нових діагностичних, прогностичних факторів і маркерів чутливості пухлин до різної терапії є одним з основних напрямків сучасної молекулярної онкоурології. На сьогоднішній день втрата експресії гена *VHL* – практично єдине молекулярно-біологічне подія, яка стабільно спостерігається при раку нирки. Більшість таргетних терапевтичних агентів, спрямованих на лікування раку нирки, включають в себе інгібітори різних компонентів основного сигнального шляху, пов'язаного з інактивацією *VHL*. Саме тому виникає необхідність у пошуку нових сигнальних шляхів, що регулюють найважливіші клітинні процеси, такі як проліферація, міграція, апоптоз тощо. Компоненти яких можуть стати новими мішенями для створення ефективних таргетних препаратів. Велика увага приділяється пошуку нових тканинно-специфічних онкогенів і пухлинних супресорів.

У 2011 р М. Li і W.K. Rathmell запропонували таку класифікацію маркерів раку нирки [11]:

маркери ранньої діагностики – дозволяють здійснювати скринінг пацієнтів на наявність у них НКР;

діагностичні маркери – дозволяють підтвердити або спростувати діагноз, а також, можливо, визначити гістологічний тип пухлини;

прогностичні маркери – дозволяють припустити характер розвитку та клінічного перебігу захворювання;

маркери чутливості до терапії – дозволяють припустити рівень терапевтичної відповіді на лікування та здійснювати моніторинг ефективності терапії.

На даний момент в літературі описано близько 15 молекул, які претендують на роль діагностичних і прогностичних маркерів пухлин нирки. Залежно від аналізованого матеріалу розрізняють наступні групи потенційних діагностичних маркерів нирково-клітинної карциноми:

тканинні маркери (*VHL*, VEGF, HIF-1, сурвівін, mTOR, карбоангидраза 9 (CA9), PTEN, тирозинкінази Akt і S6K, CCL5 і CXCL9, кавеолін-1 тощо);

маркери крові (VEGF, CA9).

Тканинні маркери в основному використовують для підтвердження діагнозу після біопсії або оперативного втручання. Однак багато хто з перерахованих вище білків не є специфічними для даної патології.

Тирозинкінази Akt і S6K є компонентами сигнального шляху mTOR, що регулює ініціацію трансляції різних протеїнів в клітині, забезпечуючи тим самим її здатність до життєдіяльності

в цілому. Літературні дані свідчать, що, досліджуючи рівні pAkt і pS6K в зразках пухлин у 20 пацієнтів, яким проводилася терапія темсіролімумом, можна оцінювати ефективність mTOR-спрямованої терапії [12]. Експресія кавеоліну-1, одного з основних протеїнів мембранних мікродоменів (кавеол) – спеціальних структур, що беруть участь в утворенні і проведенні більшості внутрішньоклітинних сигналів, асоційована з несприятливим прогнозом при раку передміхурової залози, стравоходу, легенів, молочної залози, а також НКР [13]. Одночасне підвищення рівнів кавеоліну і складових Akt/mTOR-сигнального шляху свідчить про несприятливий прогноз раку нирки [14].

Особливу увагу варто приділити ферменту CA9. У фізіологічних умовах цей фермент відповідає за підтримання кислотно-лужного балансу (рН) у позаклітинному матриксі за допомогою зв'язування іонів  $H^+$  з гідрокарбонатом натрію. У нормальній тканині при імуногістохімічному дослідженні експресія CA9 виявляється тільки в епітелії слизової шлунка, тонкої кишки, яєчників, жовчного міхура і в мезотелії. CA9 експресується також пухлинними клітинами при недрібноклітинному раку легенів, раку шийки матки, товстої кишки і яєчників, що є негативним фактором прогнозу [15]. При НКР експресію CA9 виявляють в основному при світлоклітинному підтипі з частотою 87-97% [16].

Вивчення мікроРНК (miR) при різних онкологічних захворюваннях відкрило нові перспективи використання їх в якості діагностичних і прогностичних маркерів і при раку нирки. У першій роботі по дослідженню профілю miR з світлоклітинних ниркових карциномах, опублікованій співробітниками Університету Томаса Джефферсона, ідентифікований сет з 4 miR (miR-28, miR-185, miR-27 і let-7f-2), що не виявляється в тканині нормальної нирки [17]. На сьогодні визначено специфічні панелі miR для різних морфологічних субтипів ПКР [18], досліджено вплив деяких miR (miR-21, miR-183) на сигнальні шляхи, асоційовані з розвитком раку нирки [19], MiR – активно досліджуваний, дуже перспективний клас біомаркерів, і в рамках даного огляду оцінювати в повній мірі їх клінічне значення при ПКР децю передчасно.

**Лікувальна тактика.** Нирково-клітинні пухлини практично не чутливі до системної хіміотерапії, гормонотерапії та стандартним методам променевого лікування. Частота відповіді при призначенні цитостатиків і високих доз антиестрогенів, як правило, не перевищує 5%. Біологічною підставою цього є гіперекспресія гену множинної лікарської стійкості *MDR-1*, що забезпечує виведення цитотоксичних агентів і їх метаболітів з пухлинної клітини. Єдиним ефективним засобом при лікуванні раку нирки залишається хірургічний підхід. Роль хірургії за останні роки значно змінилася, як по відношенню до локалізованих, так і по відношенню до дисемінованих пухлин. З одного боку, значно зросли показання до резекції нирки на початкових стадіях. З іншого боку, у зв'язку з появою схем ад'ювантної імунотерапії збільшилася роль хірургії в лікуванні хворих з метастазами і місцево-поширеними формами.

Можливість виникнення спонтанних регресій (<1%) і тривалих стабілізацій (до 20% хворих), не пов'язаних з лікуванням основного захворювання, на довгі роки визначила розвиток імунотерапевтичних напрямків в якості основного лікувального підходу у хворих при метастатичному НКР.

Виділяють наступні імунотерапевтичні підходи:

- 1) неспецифічна імунотерапія з використанням цитокінів;
- 2) адаптивна клітинна імунотерапія із застосуванням аутолімфоцитів, лімфокін-активованих кілерів (лімфоцити, активовані ІЛ-2), лімфоцитів;
- 3) специфічна імунотерапія (вакциноterapia, моноклональні антитіла).

Ідентифікація молекулярних порушень, асоційованих з розвитком НКР, а також розуміння біологічних механізмів, що лежать в основі пухлинної прогресії, привели до створення препаратів з таргетним механізмом дії. Умовно всі таргетні агенти, спрямовані на терапію НКР, відносяться до двох фармакологічних груп. В першу групу лікарських засобів входять антиангіогенні препарати, що впливають на різні внутрішньоклітинні мішені, що відносяться до патогенетичного шляху, пов'язані з інактивацією *VHL* (наприклад, на VEGF, VEGFR, PDGFR тощо). В той час як друга група препаратів впливає на mTOR-асоційовані сигнальні шляхи.

Згідно з існуючими на сьогоднішній день рекомендаціями, більшість хворих з поширеним світлоклітинним НКР в 1-й лінії терапії отримують антиангіогенні препарати. Одним з таких препаратів є сорафеніб – пероральний мультитаргетний інгібітор, пригнічує актив-

ність серин/треонінової кінази B-Raf, рецепторів VEGF (VEGFR-1, -2 і -3) і PDGF (PDGFR), FMS-подібної тирозинкінази-3 (FLT-3) і c-KIT, які відіграють ключову роль в процесах регуляції ангиогенезу і апоптозу [20].

Сунітініб – інший мультитаргетний інгібітор різних тирозинкіназ. Даний препарат селективно пригнічує PDGFR, VEGFR, з-KIT і FLT-3 і має протипухлинну і антиангіогенну активність. У II фазі клінічних випробувань відзначена висока частота відповідей на даний препарат, що досягає 40%, і збільшення виживаності без ознак прогресування в групі пацієнтів, несприйнятливих до терапії цитокінами [21].

Однією з мішеней для протипухлинної терапії у хворих НКР є серин/треонінкіназа mTOR (mammalian target of rapamycin), яка відіграє важливу роль в регуляції клітинного росту і проліферації, а також збільшує експресію гена HIF-1 $\alpha$  і, як наслідок, стимулює ангиогенез.

**Висновки та перспективи.** Підводячи підсумок, можна сказати, що рак нирки залишається досить складним захворюванням як в діагностичному, так і в терапевтичному плані. Існуючі на сьогоднішній день молекулярні маркери раку нирки нечисленні, низькоспецифічні і не завжди доречні. Однак активний пошук нових універсальних діагностичних та/або прогностичних маркерів нирково-клітинної карциноми триває, і в найближчому майбутньому, безсумнівно, будуть досягнуті нові успіхи в діагностиці та лікуванні даної патології. Триває активний пошук нових таргетних препаратів, мішенями яких можуть стати, наприклад, mTOR, PI3K або Акткіназа [22], також складаються нові схеми застосування вже існуючих лікарських засобів.

## Список літератури:

1. Chow W.H., Devesa S.S. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008;14 (5):288-301.
2. Gupta K., Miller J.D., Li J.Z. et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008;34 (3):193-205.
3. Motzer R.J., Bacik J., Murphy B.A. et al. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20 (8):289-95.
4. Клиническая онкоурология. Под ред. проф. Б.П. Матвеева. – М., 2011. – С. 31-41. [Clinical oncology. B.P. Matveyev (ed.). Moscow, 2011. – Pp. 31-41. (In Russ.).]
5. Banks R.E., Tirukonda P., Taylor C. et al. Genetic and epigenetic analysis of von Hippel-Lindau (*VHL*) gene alterations and relationship with clinical variables in sporadic renal cancer. *Cancer Res* 2006;66 (4):2000-11.
6. Delahunt B., Eble J.N. History of the development of the classification of renal cell neoplasia. *Clin Lab Med* 2005;25 (2):231-46.
7. Nickerson M.L., Jaeger E., Shi Y. et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res* 2008;14 (15):4726-34.
8. Maynard M.A., Ohh M. Von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia-inducible factor in kidney cancer. *Am J Nephrol* 2004;24 (1):1-13.
9. Linehan W.M., Walther M.M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003; 170 (6 Pt 1):2163-72.
10. de Paulsen N., Brychzy A., Fournier M.C. et al. Role of transforming growth factor-alpha in von Hippel-Lindau (*VHL*) (-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling *VHL* tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98 (4):1387-92.
11. Li M., Rathmell W.K. The current status of biomarkers for renal cell carcinoma. 2011. – Pp. 153-7.
12. 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 Genitourin Cancer* 2007;5 (6): 379-85.
13. Hehlhans S., Cordes N. Caveolin-1: an essential modulator of cancer cell radio- and chemoresistance. *Am J Cancer Res* 2011;1 (4):521-30.
14. Campbell L., Jasani B., Edwards K. et al. Combined expression of caveolin-1 and an activated AKT/mTOR pathway predicts reduced disease-free survival in clinically confined renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2008;98 (5):931-40.
15. Ivanov S., Liao S.Y., Ivanova A. et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol* 2001;158 (3):905-19.
16. Leibovich B., Sheinin Y., Lohse C. et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25 (30):4757-64.

17. Gottardo F., Liu C.G., Ferracin M. et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol* 2007;25 (5):387-92.
18. Munari E., Marchionni L., Chitre A. et al. Clear cell papillary renal cell carcinoma: micro-RNA expression profiling and comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014; 45 (6):1130-8.
19. Bera A., Das F., Ghosh-Choudhury N. et al. MicroRNA-21-induced dissociation of PDCD4 from rictor contributes to Akt-IKK $\beta$ -mTORC1 axis to regulate renal cancer cell invasion. *Exp Cell Res* 2014; 328 (1):99-117.
20. Bellmunt J., Niygrier S., Escudier B. et al. Metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69 (1):64-72.
21. Bellmunt J., Negrier S., Escudier B. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (1):16-24.
22. Cho D. Novel targeting of phosphatidylinositol 3-kinase and mammalian target of rapamycin in renal cell carcinoma. *Cancer J* 2013;19 (4):311-5.

**Политанский И.В.**

Запорожский государственный медицинский университет

**Лысенко Н.И.**

Одесский национальный медицинский университет

**Орел В.А., Сергеева Н.С., Хомяк В.И.**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

## ОСОБЕННОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПОЧКИ

**Аннотация**

Рак почки по праву считается одной из основных проблем современной онкоурологии. Он попрежнему остается достаточно сложным в диагностическом и терапевтическом плане заболеванием, которое симптоматически проявляет себя уже на поздних стадиях. Существующие на сегодняшний день маркеры прогноза и мишени терапии почечно-клеточного рака малочисленны и низкоспецифичны. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, диагностические и прогностические маркеры, таргетная терапия, HIF-1 $\alpha$ , VHL, VEGF, TGF- $\alpha$ , PDGF, ангиогенез.

**Politanskiy I.V.**

Zaporizhzhia State Medical University

**Lysenko N.I.**

Odessa National Medical University

**Orel V.O., Sergeyeva N.S., Khomyak V.I.**

Bogomolets National Medical University

## FEATURES OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADVANCED KIDNEY CANCER STRATEGY

**Summary**

Kidney cancer (renal cell carcinoma) is one of the major problems of modern urological oncology. Kidney cancer, however, remains to be hard to diagnose and to treat, since the symptoms can be detected on advanced stages of the disease. Further, prognostic markers and therapy targets identified so far are not sufficient and poorly specific. Therefore identification and validation of new markers, and especially new specific targets for the treatment of kidney oncopathologies is highly important and timely task.

**Keywords:** renal cell carcinoma, diagnostic and prognostic markers, target therapy, HIF-1 $\alpha$ , VHL, VEGF, TGF- $\alpha$ , PDGF, angiogenesis.