

Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке

Т.М. Черданцева^{1, 2}, И.П. Бобров^{1, 2}, С.В. Варламов², М.Н. Мяделец¹, И.В. Климачев¹,
А.М. Авдалян², Д.И. Ганов^{1, 2}, А.Ф. Лазарев^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 656038 Барнаул, ул. Ленина, 40;

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России; Россия, 656049 Барнаул, ул. Никитина, 77

Контакты: Татьяна Михайловна Черданцева cherdan.morf@yandex.ru

Цель исследования – изучение экспрессии матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках почечно-клеточного рака и клетках интратуморального воспалительного инфильтрата в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости пациентов.

Материалы и методы. Исследованы 108 препаратов рака почки. Экспрессию ММП-9 выявляли иммуногистохимически, ее выраженность оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности в цитоплазмах клеток.

Результаты. Показано, что интегральная оптическая плотность ММП-9 в клетках опухоли и клетках интратуморального воспалительного инфильтрата взаимосвязана с важными прогностическими факторами рака почки: гистологическим вариантом рака, стадией заболевания по TNM, размером опухолевого узла, градацией по Фурману, наличием метастазов и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных.

Заключение. Исследование интегральной оптической плотности ММП-9 может служить дополнительным фактором прогноза почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: рак почки, матриксная металлопротеиназа 9, прогноз

Для цитирования: Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке. Онкоурология 2018;14(3):17–24.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24

Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma

T.M. Cherdantseva^{1, 2}, I.P. Bobrov^{1, 2}, S.V. Varlamov², M.N. Myadelets¹, I.V. Klimachev¹,
A.M. Avdalyan², D.I. Ganov^{1, 2}, A.F. Lazarev^{1, 2}

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina St., Barnaul 656038, Russia;

²Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 77 Nikitina St., Barnaul 656049, Russia

Objective: to assess matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) expression in renal cell carcinoma cells and cells of intratumoral inflammatory infiltrates depending on clinical and morphological characteristics and postoperative survival.

Materials and methods. We evaluated MMP-expression in 108 renal cancer tissue specimens. The intensity of immunohistochemical staining was estimated by measuring integral optical density in cytoplasm.

Results. We found that the integral optical density of MMP-9 immunostaining in tumor cells and cells of intratumoral inflammatory infiltrates correlates with important prognostic factors for renal cancer, including histological type of cancer, TNM stage, tumor size, Fuhrman nuclear grade, metastasis, and 5-year postoperative survival.

Conclusion. Integral optical density of MMP-9 immunostaining is an additional prognostic factor for renal cell carcinoma.

Key words: renal cancer, matrix metalloproteinase 9, prognosis

For citation: Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Varlamov S.V. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(3):17–24.

Введение

Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний момент нет достоверного предиктора прогноза при почечно-клеточном раке (ПКР), поэтому

поиск новых значимых прогностических маркеров данного заболевания является актуальной задачей.

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется участию матриксных металлопро-

теиназ (ММП) в опухолевом росте, рассматриваемых как важный фактор прогрессии злокачественных новообразований. Так, по данным литературы, ММП участвуют в процессах ремоделирования стромы, стимуляции ангиогенеза, способствуют инвазии опухоли и метастазированию [1–3].

ММП-9 – представитель семейства желатиназ, важным свойством которого является способность расщеплять компоненты базальных мембран и ряд белков соединительно-тканного матрикса, что облегчает миграцию эндотелиальных и опухолевых клеток [1, 2]. Экспрессия ММП-9 зафиксирована как в клетках опухоли, так и в клетках интрамурального воспалительного инфильтрата (КВИ) [4]. Ряд авторов считают ММП-9 критическим причинным фактором (триггером) опухоли индуцированного ангиогенеза [4].

Высокий уровень экспрессии ММП-9 выявлен в новообразованиях различных локализаций. Неблагоприятное прогностическое значение высокого уровня экспрессии ММП-9 в клетках опухоли показано при раке легкого, раке мочевого пузыря, раке шейки матки, раке прямой кишки, карциноме эндометрия [5, 6]. Однако для ряда локализаций такой зависимости не выявлено [7].

В отношении ПКР данные противоречивы. По результатам ряда исследователей экспрессия ММП-9 в клетках опухоли была значительно выше, чем в неизменной ткани почки, и она была взаимосвязана со стадией по TNM [8, 9]. Однако получены и противоположные сведения, свидетельствующие об отсутствии зависимости экспрессии ММП-9 от размера опухолевого узла. Кроме того, имеются данные о том, что экспрессия ММП-9 была взаимосвязана с градацией по Фурману – с увеличением степени ядерной атипии экспрессия ММП-9 возрастала [10].

В некоторых исследованиях при проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу при ПКР экспрессия ММП-9 явилась независимым фактором прогноза [11, 12].

Таким образом, по данным литературы, экспрессия ММП-9 опухолевыми клетками имеет важное значение для прогрессии злокачественной опухоли. Однако исследований, посвященных этому маркеру при ПКР, недостаточно, и их результаты противоречивы, поэтому прогностическое значение экспрессии ММП-9 при ПКР нуждается в дальнейшем изучении.

Цель исследования – изучить активность ММП-9 в клетках опухоли и КВИ в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости больных при ПКР.

Материалы и методы

Исследованы 108 опухолей больных ПКР, находившихся на лечении в Алтайском краевом онкологическом диспансере г. Барнаула в период с 2011 по 2013 г.

Мужчин было 56 (51,85 %), женщин – 52 (48,15 %). Средний возраст больных составил $57,9 \pm 1,2$ года. Пациентов в возрасте 30–39 лет было 8 (7,4 %), 40–49 лет – 10 (9,3 %), 50–59 лет – 40 (37,0 %), 60–69 лет – 30 (27,8 %), 70–79 лет – 20 (18,5 %).

По гистологическому типу новообразований преобладал светлоклеточный вариант рака почки – 95 (88 %). Папиллярный вариант ПКР встречался в 8 (7,4 %) наблюдениях. Неклассифицируемый (саркоматоидный) ПКР был отмечен в 5 (4,6 %) случаях.

По клиническим стадиям патологического процесса опухоли были распределены следующим образом: I стадии (T1N0M0) соответствовали 67 (62 %) опухолей, II стадии (T2N0M0) – 10 (9,3 %), III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 20 (18,5 %), IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, T(любая)N2M0, T(любая)N(любая)M1) – 11 (10,2 %).

При распределении опухолей по степени ядерной атипии применяли градацию по Фурману: степень ядерной атипии G₁ была отмечена в 36 (33,3 %) случаях, G₂ – в 27 (25 %), G₃ – в 28 (25,9 %), G₄ – в 17 (15,8 %).

Средний наибольший размер опухолевого узла составил $6,6 \pm 0,4$ см (медиана 7 см).

Отдаленные и регионарные метастазы выявлены в 24 (22,2 %) случаях, локализованных опухолей было 84 (77,8 %).

Морфологическую характеристику материала проводили как на макроскопическом, так и на микроскопическом уровне. При макроскопическом исследовании определяли размер опухоли (наибольший размер опухоли по длиннику), наличие регионарных метастазов, состояние вен и прорастание опухоли в лоханку и паранефральную клетчатку. Для гистологического исследования материал забирали из опухоли (не менее 3 кусочков) и условно неизменной ткани почки, взятой из максимально отдаленных от опухоли участков. Операционный материал маркировали, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 12–24 ч. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония), заливали в парафин с использованием станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (Sakkura, Япония). Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм получали с применением полуавтоматического ротационного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония). Срезы окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония). Препараты заключали под пленку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония).

Экспрессию ММП-9 выявляли иммуногистохимически по рекомендованному производителем

протоколу с использованием мышиных моноклональных антител (клон 15W2, разведение 1:40) (Nowocasta, Великобритания) и системы детекции NovoLink (Nowocasta, Великобритания). Окрашивание проводили в автоматическом стеинере Ventana XT. Выраженность экспрессии ММП-9 оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности (ИОП) субстрата с помощью специального аппаратно-программного комплекса, состоящего из цифровой камеры VIDI CAM (Россия), адаптированной к световому микроскопу Nikon Eclipse E200 (Япония), персонального компьютера и программного обеспечения для морфометрического анализа ВидеоТест-Морфология 5.2. Условия освещения и пороги яркости были одинаковыми во всех случаях. В каждом случае исследовали 25–30 клеток.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 10.0. При проверке статистических гипотез распределение данных было нормальным, поэтому применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых переменных. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

При иммуногистохимическом исследовании ММП-9 выявляли в опухолевых клетках и КВИ (лейкоцитах, тучных клетках, макрофагах). Экспрессия ММП-9 имела вид диффузной либо очаговой реакции с гомогенным или гранулярным желтовато-коричневым окрашиванием цитоплазмы клеток. Без учета клинико-морфологических параметров средняя ИОП ММП-9 в клетках опухоли составила $2544,4 \pm 218,1$ отн. ед., а в КВИ – $2192,3 \pm 143,3$ отн. ед.

Был проведен сравнительный количественный анализ ИОП ММП-9 в положительно окрашенных опухолевых клетках и КВИ в зависимости от клинико-морфологических параметров карцином.

Среднее значение ИОП ММП-9 в опухолевых клетках у мужчин составило $2540,8 \pm 135,6$ отн. ед., у женщин – $2146,8 \pm 88,2$ отн. ед. ($p = 0,02$) (табл. 1), в КВИ у мужчин – $2644,2 \pm 127,7$ отн. ед., у женщин – $2035,5 \pm 63,2$ отн. ед. ($p = 0,00003$) (табл. 2). Таким образом, у мужчин в опухолевых клетках и КВИ ИОП ММП-9 была достоверно выше, чем у женщин.

При проведении анализа экспрессии ИОП ММП-9 в зависимости от возраста пациентов выявлено, что наиболее высокие показатели ИОП ММП-9 в клетках опухоли – в возрастной группе больных 60–69 лет, а наиболее низкие – в возрастной группе 30–39 лет (см. табл. 1). В КВИ наиболее низкие показатели ИОП ММП-9 наблюдались в возрастной группе больных 30–39 лет, наиболее высокие – в возрастной группе 50–59 лет (см. табл. 2).

В зависимости от гистологического варианта ПКР показано, что в клетках саркоматоидного рака ИОП

ММП-9 достоверно возростала по сравнению с папиллярным раком в 2,25 раза и по сравнению со светлоклеточным раком в 1,9 раза (см. табл. 1). В КВИ при саркоматоидном раке ИОП ММП-9 достоверно возростала в 1,6 раза по сравнению со светлоклеточным раком. При сравнении с папиллярным раком в саркоматоидном варианте ИОП ММП-9 имела тенденцию к возрастанию, но достоверных различий не выявлено (см. табл. 2). Таким образом, наиболее высокие значения ИОП ММП-9 отмечены при саркоматоидном варианте ПКР.

Анализ ИОП ММП-9 в зависимости от клинической стадии опухолевого процесса в клетках опухоли и КВИ позволил обнаружить следующие данные. Существуют достоверные различия в ИОП ММП-9 в опухолевых клетках между I и II стадиями и между III и IV стадиями, но нет достоверных различий между II и III стадиями (см. табл. 1). Для ИОП ММП-9 в КВИ получены аналогичные данные (см. табл. 2). Таким образом, в зависимости от клинической стадии заболевания в клетках опухоли и КВИ отмечено возрастание ИОП ММП-9.

В зависимости от степени ядерной атипии по Фурману исследование ИОП ММП-9 в клетках опухоли показало, что существуют достоверные различия в отношении ИОП ММП-9 между степенями ядерной атипии G_1-G_2 и G_2-G_3 и имеется тенденция к возрастанию ИОП ММП-9 при степени атипии G_4 (см. табл. 1). В КВИ в зависимости от степени ядерной атипии ИОП ММП-9 достоверно возростала (рис. 1; см. табл. 2). Таким образом, при степенях ядерной атипии карцином G_3 и G_4 отмечены более высокие значения ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ по сравнению со степенями ядерной атипии G_1 и G_2 , что может быть использовано в дифференциальной диагностике почечных карцином низкой и высокой степени злокачественности.

При размере опухолевого узла ≥ 7 см (именно этот размер был нами избран в качестве контрольной точки отсчета, поскольку является медианой) в клетках опухоли ИОП ММП-9 была в 1,6 раза выше, чем в опухоли размером < 7 см. Различия данных были достоверными (см. табл. 1). В КВИ ИОП ММП-9 возростала в 1,8 раза в опухолях размером ≥ 7 см по сравнению с опухолями < 7 см ($p = 0,0000001$) (см. табл. 2). Таким образом, при увеличении опухолевого узла возростала ИОП ММП-9 в опухоли и КВИ.

Метастатический потенциал опухоли также влиял на экспрессию ММП-9. При местно-распространенном раке ИОП ММП-9 увеличивалась в 2,1 раза по сравнению с локализованными карциномами (рис. 2; см. табл. 1). В КВИ метастатических карцином ИОП ММП-9 была выше в 1,65 раза, чем в опухолях без метастазов. Данные ИОП ММП-9 для опухоли и КВИ достоверны (см. табл. 2). Таким образом,

Таблица 1. Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9 в клетках опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров почечно-клеточного рака

Table 1. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity in tumor cells depending on clinical and morphological parameters of renal cell carcinoma

Параметр Parameter	Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9, отн. ед. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity, Units	p
Пол: Gender: мужской male женский female	2540,8 ± 135,6 2146,8 ± 88,2	0,02
Возраст, лет: Age, years: 30–39 (1) 40–49 (2) 50–59 (3) 60–69 (4) 70–79 (5)	1077,8 ± 105,1 2382,6 ± 134,4 2377,9 ± 158,8 2770,3 ± 178,5 1942,8 ± 159,1	p (4–1) = 0,01 p (4–2) = 0,005 p (4–5) = 0,003
Гистологический вариант опухоли: Tumor histological type: папиллярный рак (1) papillary carcinoma (1) светлоклеточный рак (2) clear-cell carcinoma (2) саркоматоидный рак (3) sarcomatoid carcinoma (3)	1916,8 ± 252,2 2324,7 ± 88,3 4317,8 ± 928,7	p (3–1) = 0,0007 p (3–2) = 0,0009
Стадия TNM: TNM stage: I II III IV	1929,4 ± 81,7 2798,2 ± 191,4 3152,9 ± 265,4 4631,8 ± 507,3	0,00003; 0,006
Степень ядерной атипии по Фурману: Fuhrman nuclear grade: G ₁ G ₂ G ₃ G ₄	1529,4 ± 45,9 1925,8 ± 97,4 4148,7 ± 227,1 4298,5 ± 449,5	0,000035; 0,0000001
Размер опухолевого узла, см: Tumor size, cm: <7 ≥7	2074 ± 86,8 3299,8 ± 182,9	0,0000001
Метастазы: Metastasis: N0 N+	2049,4 ± 74,8 4221,3 ± 280,35	0,0000001

при метастазировании ИОП ММП-9 возрастала как в клетках опухолей, так и в КВИ.

Было проведено сопоставление 5-летней послеоперационной выживаемости в зависимости от ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ. При анализе выживаемости по методу Каплана–Майера в зависимости от ИОП ММП-9 в клетках опухоли

графическое отражение анализа показало следующее. При ИОП ММП-9 в клетках опухоли <2500 отн. ед. к 1800-му дню после операции кумулятивная доля выживших составила 0,95 (95 %), при ИОП ММП-9 >2500 отн. ед. – 0,49 (49 %). При сравнительном анализе с использованием log-rank-теста выявлено, что различия между кривыми вы-

Таблица 2. Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9 в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата в зависимости от клинико-морфологических параметров почечно-клеточного рака

Table 2. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity in the intratumoral inflammatory infiltrate depending on clinical and morphological parameters of renal cell carcinoma

Параметр Parameter	Интегральная оптическая плотность матричной металлопротеиназы 9, отн. ед. Integral optical density of matrix metalloproteinase-9 immunostaining intensity, Units	p
Пол: Gender: мужской male женский female	2644,2 ± 127,7 2035,5 ± 63,2	0,00003
Возраст, лет: Age, years: 30–39 (1) 40–49 (2) 50–59 (3) 60–69 (4) 70–79 (5)	1653,5 ± 170,9 2292,0 ± 132,4 2715,9 ± 237,8 2330,1 ± 104,4 2047,1 ± 129,4	–
Гистологический вариант опухоли: Tumor histological type: папиллярный рак (1) papillary carcinoma (1) светлоклеточный рак (2) clear-cell carcinoma (2) саркоматоидный рак (3) sarcomatoid carcinoma (3)	3366,3 ± 233,3 2205,2 ± 80,2 3549,4 ± 433,7	p (3–2) = 0,0003
Стадия TNM: TNM stage: I II III IV	1850,2 ± 46,1 2088,5 ± 136,2 2769,7 ± 224,5 4364,9 ± 234,5	0,05; 0,00001
Степень ядерной атипии по Фурману: Fuhrman nuclear grade: G ₁ G ₂ G ₃ G ₄	1727,5 ± 51,9 2182,0 ± 86,6 2947,8 ± 147,7 4045,4 ± 502,9	0,000004; 0,00006; 0,005
Размер опухолевого узла, см: Tumor size, cm: <7 ≥7	1874,1 ± 43,6 3401,7 ± 183,5	0,0000001
Метастазы: Metastasis: N0 N+	2042,0 ± 57,3 3376,4 ± 228,75	0,0000001

живаемости в группах исследования были достоверны ($p = 0,0006$) (рис. 3а).

При исследовании выживаемости в зависимости от ИОП ММП-9 в КВИ графическое отражение результата исследования показало следующее. При ИОП ММП-9 в КВИ <2190 отн. ед. к 1800-му дню после операции кумулятивная доля выживших

составила 0,92 (92 %), при ИОП ММП-9 >2190 отн. ед. – 0,51 (51 %). При сравнительном анализе с использованием *log-rank*-теста выявлено, что различия между кривыми выживаемости в группах исследования были достоверны ($p = 0,00008$) (рис. 3б). Таким образом, ИОП ММП-9 в клетках опухоли и КВИ явились значимыми прогностическими

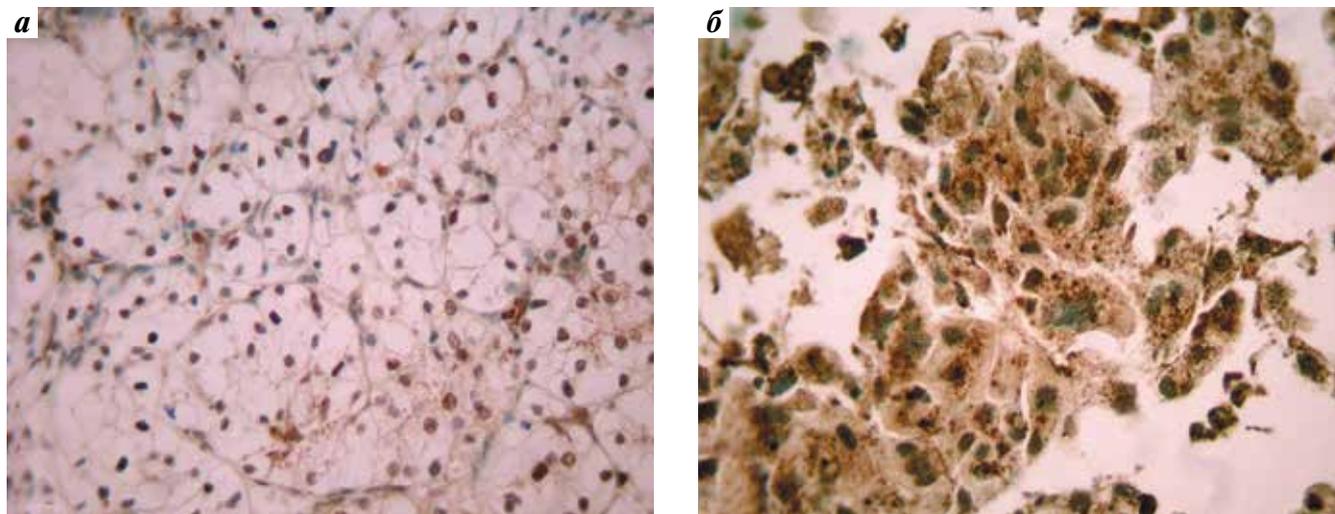


Рис. 1. Экспрессия матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата карциномы высокой степени ядерной атипичности: а – большое число нейтрофилов в опухоли (саркоматоидный рак), окраска гематоксилином и эозином, × 1000; б – высокая экспрессия ММП-9 в клетках воспалительного инфильтрата, иммуногистохимическое окрашивание на ММП-9, × 400

Fig. 1. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in the intratumoral inflammatory infiltrate of a high nuclear grade carcinoma: а – large number of neutrophils in the tumor (sarcomatoid carcinoma), hematoxylin and eosin staining, × 1000; б – high MMP-9 expression in the inflammatory infiltrate, immunohistochemical staining for MMP-9, × 400

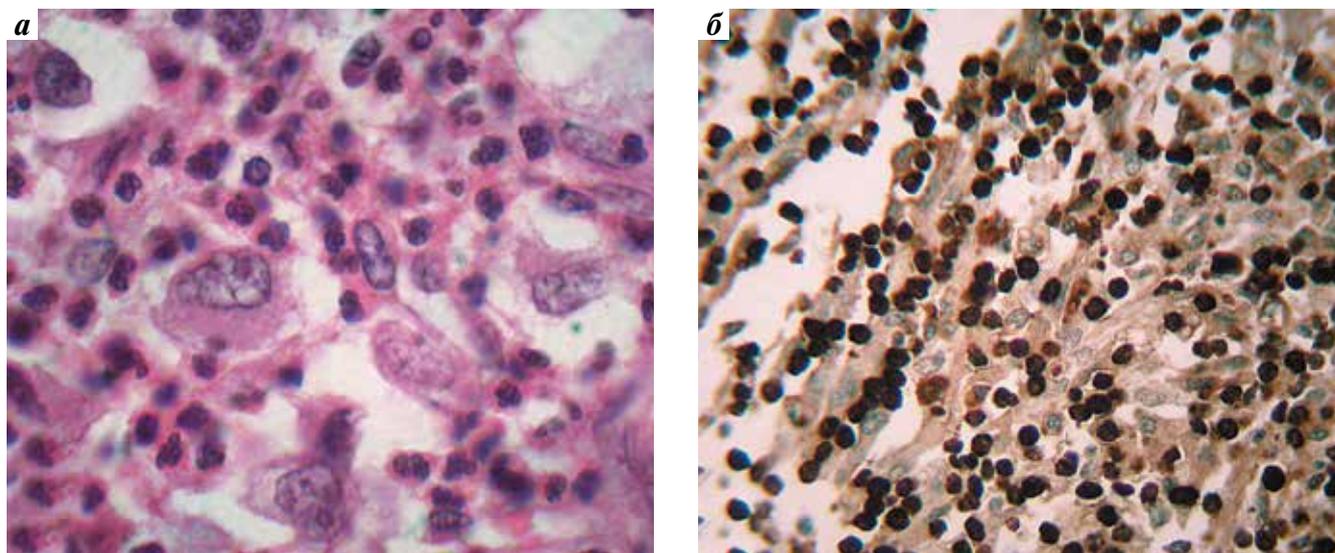


Рис. 2. Экспрессия матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) в клетках карцином в зависимости от метастатического потенциала: а – отсутствие экспрессии ММП-9 в локализованной опухоли; б – высокая экспрессия ММП-9 в опухоли с наличием метастазов. Иммуногистохимическое окрашивание, × 400

Fig. 2. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in carcinomas depending on their metastatic potential: а – no MMP-9 expression in a localized tumor; б – high MMP-9 expression in a metastatic tumor. Immunohistochemical staining, × 400

критериями 5-летней послеоперационной выживаемости больных.

Обсуждение

Изучение и поиск новых молекулярных маркеров ПКТ, сопряженных с ангиогенной и инвазивной активностью карцином, актуально. Так, использование молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов предполагает осознание молекулярных механизмов

опухолевой инвазии и метастазирования, а также возможность определения патологического уровня молекулярных маркеров, участвующих в данных процессах. Одним из таких маркеров является ММП-9.

В научно-практической работе бывает очень трудно оценить активность ММП-9 в опухоли, так как данная протеиназа экспрессируется как практически всеми клетками стромального компонента, так и опухолевыми клетками. Поэтому полуколичественные методы

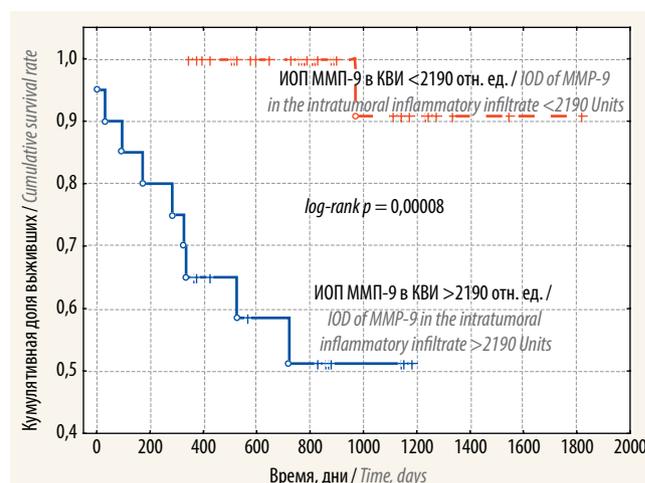
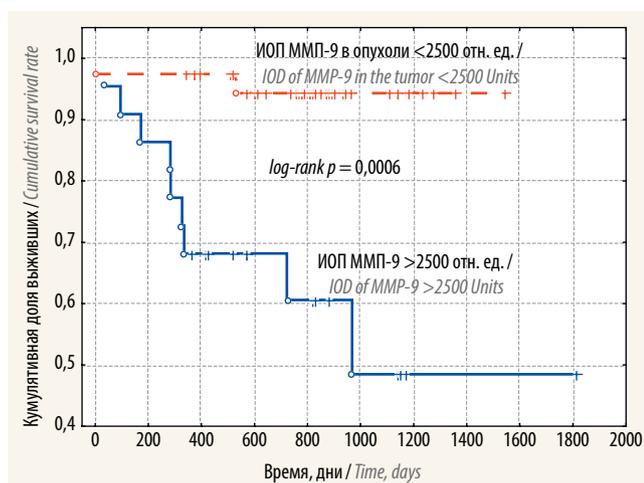


Рис. 3. Кумулятивная доля 5-летней выживаемости у больных почечно-клеточным раком в зависимости от интегральной оптической плотности (ИОП) матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9): а – в клетках опухоли; б – в клетках интратуморального воспалительного инфильтрата (КВИ)

Fig. 3. Five-year cumulative survival rate in patients with renal cell carcinoma depending on the integral optical density (IOD) of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) immunostaining intensity: а – in tumor cells; б – in the intratumoral inflammatory infiltrate

оценки данного маркера, на наш взгляд, малоприменимы, и в данной работе был применен метод оценки ИОП ММП-9 с помощью компьютерного анализа изображений. Определение ИОП ММП-9 непосредственно в цитоплазмах клеток дало нам возможность получить объективные данные для каждого элемента злокачественного новообразования.

Результаты проведенных клиничко-морфологических сопоставлений показали, что ИОП ММП-9 в цитоплазме опухолевых клеток была взаимосвязана с рядом важных клиничко-морфологических характеристик неоплазий и послеоперационной выживаемостью больных. Наиболее высокие значения ИОП ММП-9 выявлены: при саркоматоидном варианте рака, в опухолях III–IV стадий, новообразованиях большого размера, при степени ядерной атипии G_{3-4} и в карциномах с наличием метастазов.

ММП-9 синтезируется и секретируется целым рядом клеток, включая активированные макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелий и фибробласты. Эта протеиназа играет важную роль как в процес-

сах нормального физиологического развития матрикса (репарация, заживления ран), так и при различных патологических состояниях, в том числе онкологической трансформации. В нашем исследовании показано, что экспрессия ММП-9 в КВИ имела аналогичные тенденции, что и в клетках опухоли и возрастание экспрессии ММП-9 в КВИ было связано с неблагоприятным прогнозом. Таким образом, можно заключить, что КВИ при ПКР также участвуют в процессах инвазии, метастазирования и прогрессии новообразований, возможно даже в большей мере, чем клетки опухоли.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что определение ИОП ММП-9 в опухолевых клетках и КВИ может быть полезным методом при диагностике и дифференциальной диагностике, а экспрессия ММП-9 может служить дополнительным фактором прогноза послеоперационной выживаемости больных ПКР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В. и др. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях. Сибирский онкологический журнал 2007;(1):67–71. [Spirina L.V., Kondakova I.N., Klisho E.V. et al. Metalloproteinases as neoangiogenesis regulators in cancer. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2007;(1):67–71. (In Russ.)].
2. Dufour A., Sampson N.S., Zucke S., Cao J. Role of the hemopexin domain of matrix metalloproteinases in cell migration. *Cell Physiology* 2008;217(3):643–51. DOI: 10.1002/jcp.21535. PMID: 18636552.
3. Vihinen P., Kahari V.M. Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer* 2002;99(2):157–66. DOI: 10.1002/ijc.10329. PMID: 11979428
4. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. II. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей. *Онкология* 2010;(2):108–17. [Ganusevich I.I. Role matrix metalloproteinases (MMP)

- in malignancies. II Participation of MMPs in angiogenesis, invasion and metastasis of tumors. *Onkologiya = Oncology* 2010;(2):108–17. (In Russ.).
5. Mook O.R., Frederiks W.M., Van Noorden C.J. The role of gelatinases in colorectal cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2004;1705(2):69–89. DOI: 10.1016/j.bbcan.2004.09.006. PMID: 15588763.
 6. Shaco-Levy R., Sharabi S., Benharroch D. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139(2):226–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.01.004. PMID: 18295959.
 7. Di Carlo A. Matrix metalloproteinase-2 and -9 in the sera and in the urine of human oncocyoma and renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2012;28(3):1051–6. DOI: 10.3892/or.2012.1864. PMID: 22711190.
 8. Lin H., Pan J.C., Zhang F.M. et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol* 2015;33(4):9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.12.007. PMID: 25618297.
 9. Qiao Z.K., Li Y.L., Lu H.T. et al. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:1–6. DOI: 10.1186/1477-7819-11-1. PMID: 23281640.
 10. Шукин Д.В., Лесовой В.Н., Яковцова И.И. и др. Активность матриксной металлопротеиназы 9 (ММП-9) при внутривенном распространении почечно-клеточного рака. *Вестник проблем биологии и медицины* 2015;(2):283–9. [Shchukin D.V., Lesovoy V.N., Yakovtsova I.I. et al. Activity of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) with intravenous extension of advanced renal cell carcinoma. *Vestnik problem biologii i meditsiny = Bulletin of Problems of Biology and Medicine* 2015;(2):283–9. (In Russ.)].
 11. 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.
 12. 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. DOI: 10.1016/j.urol.2007.02.044. PMID: 17572184.

Вклад авторов

Т.М. Черданцева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
И.П. Бобров: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
С.В. Варламов, А.М. Авдьян, Д.И. Ганов, А.Ф. Лазарев: разработка дизайна исследования;
М.Н. Мяделец, И.В. Климачев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.M. Cherdantseva: developing the research design, article writing;
I.P. Bobrov: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
S.V. Varlamov, A.M. Avdalyan, D.I. Ganov, A.F. Lazarev: developing the research design;
M.N. Myadelets, I.V. Klimachev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.М. Черданцева/T.M. Cherdantseva: <https://orcid.org/000-0002-7292-4996>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.