

Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком

Е.С. Герштейн^{1, 2}, Д.С. Набережнов^{1, 3}, А.А. Алферов^{1, 2}, С.Д. Бежанова¹, Н.Ф. Фролова⁴,
В.Б. Матвеев¹, Н.Е. Кушлинский^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;
Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20/1;

³ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»;
Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32;

⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 123182 Москва, ул. Пехотная, 3

Контакты: Елена Сергеевна Герштейн esgershtein@gmail.com

Введение. Важнейшая задача в области улучшения результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР) — поиск и валидация маркеров для его ранней диагностики, которых в клинической практике пока нет. Установлено, что еще до возникновения и/или выявления ПКР повышается уровень молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) в плазме крови.

Цель исследования — сравнительная оценка уровней KIM-1 в плазме крови здоровых доноров, больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек и ее роли в диагностике и прогнозе рака почки.

Материалы и методы. Обследованы 125 больных ПКР (возраст 33–81 год), 14 пациентов с доброкачественными новообразованиями почки (29–84 года), 90 пациентов с хроническими нефритами (28–82 года) и 68 практически здоровых доноров (18–71 год). Содержание KIM-1 в плазме крови определено с помощью наборов Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, США).

Результаты. Содержание KIM-1 в плазме крови больных ПКР и хроническими нефритами статистически значимо выше, чем в контроле (медиана 305, 282 и 37,8 пг/мл соответственно; $p < 0,0001$). Частота превышения порогового уровня 90 пг/мл, соответствующего верхнему 95 % доверительному интервалу контроля, у больных ПКР составила 79,2 %, у больных нефритами — 83 %, у пациентов с доброкачественными опухолями — 50 %. Специфичность относительно здоровых доноров составила 96 %. Уровень KIM-1 высокосignificantly повышался с увеличением распространенности рака почки и уже при I стадии в 4,3 раза по медиане превышал показатели группы контроля ($p < 0,0001$). Частота выявления I–II стадии рака почки при пороговом уровне 90 пг/мл — 75 %; III–IV стадии — 94 %. Наиболее высокие уровни KIM-1 обнаружены у больных папиллярным раком (медиана 644 пг/мл), что более чем вдвое выше, чем при светлоклеточном, и в 32 раза выше, чем при хромофобном раке. Уровень KIM-1 в 7 раз выше по медиане при степени злокачественности G₃₋₄, чем при G₁₋₂ ($p < 0,0001$). При пороговом уровне KIM-1 163 пг/мл, соответствующем медиане при I стадии, выявлены значимые различия в показателях 3,5-летней выживаемости как в общей группе (при высоком уровне маркера — 49 %, при низком — 95 %; $p < 0,01$), так и при I стадии ПКР (62 и 100 % соответственно; $p < 0,05$).

Заключение. KIM-1 плазмы крови может стать первым высокочувствительным маркером для раннего выявления ПКР, но не позволяет провести дифференциальную диагностику опухолевых и неопухолевых поражений почек. Повышенный уровень KIM-1 в плазме является фактором неблагоприятного прогноза независимо от степени распространенности опухолевого процесса.

Ключевые слова: KIM-1, плазма крови, почечно-клеточный рак, доброкачественное новообразование почки, хронический нефрит, диагностика, прогноз

Для цитирования: Герштейн Е.С., Набережнов Д.С., Алферов А.А. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2020;16(4):39–47.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47



Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients

E.S. Gershtein^{1, 2}, D.S. Naberezhnov^{1, 3}, A.A. Alferov^{1, 2}, S.D. Bezhanova¹, N.F. Frolova⁴, V.B. Matveev¹, N.E. Kushlinskiy^{1, 2}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³V.A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow 119991, Russia;

⁴City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department; 3 Pekhotnaya St., Moscow 123182, Russia

Background. The most important task in the field of renal-cell cancer (RCC) treatment results improvement is the search and validation of the markers for its early diagnostics still absent in the clinical practice. It was established that even before the onset and/or detection of RCC the level of kidney injury molecule-1 (KIM-1) in blood plasma did increase.

Objective of the study – comparative evaluation of KIM-1 levels in blood plasma of practically healthy persons, RCC cancer, benign kidney tumor patients, patients with non-oncological renal pathologies, and analysis of its role in RCC diagnostics and prognosis.

Materials and methods. 125 RCC (age 33–81 years), 14 – benign kidney neoplasms (29–84 years) patients, 90 patients with chronic nephritis (28–82 years) and 68 practically healthy persons (18–71 years) were included in the study. Plasma KIM-1 content was measured using Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, USA).

Results. KIM-1 level in blood plasma of RCC and chronic nephritis patients was significantly higher than in control (medians 305, 282 and 37.8 pg/ml respectively, $p < 0.0001$). The rate of KIM-1 elevation over cut-off value 90 pg/ml corresponding to the upper 95 % confidence interval of control in RCC patients comprised 79.2 %, in patients with nephritis – 83 %, in those with benign renal tumors – 50 %. Specificity in relation to healthy control was 96 %. KIM-1 level highly significantly increased with RCC progression, and already at stage I was 4.3-fold higher by median than in control ($p < 0.0001$). Sensitivity of stage I–II RCC detection at cut-off 90 pg/ml comprised 75 %; stage III–IV – 94 %. The highest plasma KIM-1 levels were detected in papillary cancer patients (median 644 pg/ml), that was more than 2-fold higher than in clear-cell and 32-fold higher than in chromophobic RCC. Plasma KIM-1 median level was 7-fold higher in patients with G_{3-4} RCC than in those with G_{1-2} ($p < 0.0001$). At the cut-off KIM-1 value of 163 pg/ml, corresponding to the median at stage I, significant differences in 3.5-years overall survival both in the total group: 49 % at high, 95 % at low marker level ($p < 0.01$), and at stage I RCC: 62 % and 100 % respectively ($p < 0.05$) – were revealed.

Conclusion. Plasma KIM-1 may become the first highly sensitive marker for the early detection of RCC, but it does not allow differentiating between oncologic and non-oncologic renal pathologies. Increased basal plasma KIM-1 is an unfavorable prognostic factor irrespective of the stage of tumor progression.

Key words: KIM-1, blood plasma, renal-cell cancer, benign kidney neoplasm, chronic nephritis, diagnostics, prognosis

For citation: Gershtein E.S., Naberezhnov D.S., Alferov A.A. et al. Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):39–47. (In Russ.).

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3-е место среди опухолей мочеполовой системы. Длительное бессимптомное течение – причина его поздней диагностики: около 40 % пациентов на этапе постановки диагноза имеют либо большую первичную опухоль, либо отдаленные метастазы. Несмотря на значительные успехи в лекарственном лечении рака почки, достигнутые в последние годы и связанные с использованием таргетных антиангиогенных препаратов, а также современной иммунотерапии, основанной на подавлении сигнального пути контрольных точек иммунитета, радикальное удаление опухоли по-прежнему остается главной гарантией успешного лечения и длительного безрецидивного периода. В связи с этим одной из наиболее актуальных задач в области улучшения результатов лечения ПКР являются поиск и валидация молекулярных маркеров для его ранней неинвазивной диагностики, которых в клинической практике пока не существует.

В июле 2018 г. впервые были опубликованы результаты кооперированного международного популяционного исследования, показавшие, что еще до возникновения и/или выявления рака почки в плазме крови повышается уровень молекулы повреждения почек 1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) [1]. Авторы предположили, что KIM-1 может оказаться перспективным маркером для ранней диагностики ПКР, однако репрезентативных сравнительных исследований KIM-1

в периферической крови пациентов с новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек и лиц без почечных патологий до настоящего времени не проводилось.

Белок KIM-1, известный также как TIM-1 или HAVcr-1 (Hepatitis A virus cellular receptor 1), – представитель семейства белков TIM (T cell immunoglobulin and mucin domen), участвующих в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета [2, 3], впервые был выявлен как маркер повреждения почек в 1998 г. Т. Ichimura и соавт. [4] в результате сравнительного анализа спектра экспрессии матричной РНК в эпителии нормальной и регенерирующей постшемической почки. Было показано, что KIM-1 экспрессируются на очень низком уровне в нормальной почке, но его экспрессия многократно возрастает при ишемическом поражении почек, локализуясь в регенерирующем проксимальном тубулярном эпителии поврежденных участков, особенно в мозговом веществе, где находится сегмент S3, наиболее подверженный ишемическому инсульту.

Экспрессия KIM-1 способствует приобретению регенерирующими клетками поврежденного почечного эпителия свойств эндогенных фагоцитов: KIM-1 выступает в роли медиатора поглощения апоптотических и некротических обломков клеток в просвете почечного канальца, связываясь с фосфатидилсерином и окисленными липопротеидами на поверхности апоптотических клеток и способствуя их интернализации [3, 5].

KIM-1 локализуется на апикальной поверхности клеточной мембраны, и отщепление его внешнего домена приводит к образованию растворимой формы, которую можно выявить в моче или периферической крови [6–9]. Именно этот растворимый фрагмент и явился предметом вышеуказанного популяционно-го исследования [1]. Образование растворимого KIM-1 практически полностью подавляется в присутствии ингибиторов матриксных металлопротеиназ, что свидетельствует об участии представителей этого семейства в расщеплении KIM-1 и образовании растворимого внеклеточного фрагмента [10].

Уровень KIM-1 в моче повышается даже при минимальном проявлении заболевания при различных патологиях почек, в том числе при диабетической нефропатии, обширных кардиохирургических вмешательствах, нефротоксичной химиотерапии и др. [11–13]. В относительно небольшом количестве исследований KIM-1 в качестве уринологического маркера ПКР показано, что уровень маркера в моче больных светлоклеточным раком повышен на всех стадиях заболевания, но положительно коррелирует с размером первичной опухоли, а после нефрэктомии его уровень резко снижается [14–18]. Наиболее высокие уровни KIM-1 в моче выявляются у пациентов с неблагоприятными клинико-морфологическими характеристиками [19]. Аналогичные закономерности нам также удалось продемонстрировать для KIM-1, циркулирующего в периферической крови 99 больных светлоклеточным раком почки [20].

Цель исследования — сравнительная оценка уровней KIM-1 в плазме крови здоровых доноров, больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями и неопухолевыми патологиями почек, взаимосвязи маркера с основными клинико-морфологическими характеристиками ПКР и его роли в диагностике и прогнозе этого заболевания.

Материалы и методы

Были обследованы 125 больных ПКР (76 мужчин, 49 женщин; возраст 33–81 год), 14 пациентов с доброкачественными новообразованиями почки (3 мужчин, 11 женщин; возраст 29–84 года), проходивших обследование и лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в 2015–2016 гг., а также 90 пациентов с неопухолевыми патологиями почек (хронические нефриты различного гистологического строения и степени тяжести; 49 мужчин, 41 женщина; возраст 28–82 года), находившихся на лечении в Городской клинической больнице № 52 г. Москвы в 2019 г. В группу контроля вошли 68 практически здоровых доноров (39 мужчин, 29 женщин; возраст 18–71 год). У 66 больных раком почки диагностирована I стадия заболевания, у 15 — II, у 18 — III, у 26 — IV. Гистологические варианты ПКР и доброкачественных новообразований почки выделяли согласно международной классификации Всемирной

организации здравоохранения (2016). Опухоли 106 пациентов представляли собой светлоклеточный, 10 — папиллярный, 9 — хромофобный ПКР. Среди пациентов с доброкачественными новообразованиями у 8 была ангиомиолипома, у 4 — онкоцитомы, у 2 — кисты почек.

Содержание KIM-1 в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием этилендиаминтетрауксусной кислоты, определяли с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Human Serum TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine® ELISA kit (R&D Systems Biotechne®, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Статистический анализ клинико-лабораторных данных выполняли с помощью математических пакетов Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и SPSS 20. В связи с тем, что распределение исследуемого показателя значительно отличалось от нормального, применяли непараметрические методы сравнения: для несвязанных признаков при количестве групп более 2 — непараметрический тест Краскела–Уоллиса, при сопоставлении 2 независимых групп — тест Манна–Уитни. Для расчета пороговых значений вычисляли 95 % доверительный интервал показателя в группе контроля, а также определяли значимые пороговые уровни методом построения ROC-кривых. Выживаемость пациентов оценивали методом Каплана–Майера, а также с помощью регрессионной многофакторной модели Кокса. В таблицах показаны пределы колебаний показателей (min–max), медианы (Me) и границы нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание KIM-1 в плазме крови больных ПКР и пациентов с неопухолевыми патологиями почек статистически значительно выше, чем в группе контроля (медианы 305, 282 и 37,8 пг/мл соответственно; $p < 0,0001$; табл. 1). У пациентов с доброкачественными новообразованиями почек уровень KIM-1 (медиана 84,3 пг/мл) ниже, чем у больных ПКР ($p < 0,001$) и у пациентов с нефритами ($p < 0,05$), но выше, чем у лиц группы контроля (это различие не является статистически значимым).

Уровни KIM-1 в группе контроля колебались в наименьших пределах — от 12,8 до 142 пг/мл; чаще (73,5 %) выявляли уровень маркера менее 60 пг/мл. При этом верхний 95 % доверительный интервал составлял 89,5 пг/мл, поэтому в качестве порогового уровня KIM-1 было принято значение 90 пг/мл.

Таблица 1. Содержание КИМ-1 в плазме крови пациентов с опухолями почек, больных нефритами и лиц группы контроля

Table 1. KIM-1 content in blood plasma of renal tumor patients, patients with nephritis and control group

Обследованная группа Study group	n	КИМ-1, пг/мл KIM-1, pg/ml			
		min-max	Me	Q1; Q3	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Контроль ⁰ Control ⁰	68	12,8–142	37,8	26,2; 60,8	17,8–89,5
Рак почки ¹ Renal cancer ¹	125	0–21930	305	105; 1383	25,1–11070
Доброкачественные новообразования почки ² Benign renal neoplasms ²	14	20,2–392	84,3	38,6; 153	20,2–392
Хронические нефриты ³ Chronic nephritis ³	90	11,5–6274	282	131; 634	44,1–2206

Примечание. $p_{0-1} < 0,0001$; $p_{0-3} < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0042$; $p_{2-3} = 0,011$ (тест Манна–Уитни).

Note. $p_{0-1} < 0.0001$; $p_{0-3} < 0.0001$; $p_{1-2} = 0.0042$; $p_{2-3} = 0.011$ (Mann–Whitney test).

Наибольший разброс концентраций КИМ-1 в плазме крови обнаружен у больных раком почки (максимальный показатель 21930 пг/мл), при этом частота превышения условной нормы составила 79,2 % (99 из 125 пациентов). В группе контроля частота выявления уровня КИМ-1 выше 90 пг/мл оказалась всего 4,4 % (3 из 68 пациентов), т.е. специфичность выявления ПКР относительно группы контроля при данном пороговом уровне составила 96 %.

Превышение уровня 90 пг/мл обнаружено всего у 50 % пациентов с доброкачественными новообразованиями почек. Порогового значения КИМ-1, позволяющего отделить больных ПКР от пациентов с доброкачественными новообразованиями почки с приемлемой точностью, не найдено. Так, при пороге 150 пг/мл, полученном с помощью построения ROC-кривой, чувствительность распознавания рака почки от доброкачественного новообразования составила 67 % при специфичности 68 %.

У больных нефритами уровень КИМ-1 выше 90 пг/мл выявлялся даже чаще (у 75 (83 %) из 90 пациентов), чем у больных ПКР. Таким образом, данный маркер не позволяет провести дифференциальную диагностику рака и неопухолевых патологий почек.

Наиболее важным с диагностической точки зрения является выявление ПКР на ранних стадиях, характеризующихся отсутствием клинических симптомов заболевания. В связи с этим на следующем этапе мы провели анализ уровней КИМ-1 в плазме крови в зависимости от стадии заболевания и показателей распространенности процесса по системе TNM (табл. 2).

Уровень КИМ-1 высокосignificantly повышался с увеличением распространенности рака почки по всем

критериям и уже на I стадии заболевания превышал показатели группы контроля в 4,3 раза по медиане (163 пг/мл против 37,8 пг/мл; $p < 0,0001$). При этом многофакторный анализ показал, что определяющим в повышении концентрации КИМ-1 в плазме крови больных ПКР был критерий T, характеризующий размер и пределы распространения первичной опухоли ($p = 0,0004$).

Частота выявления I стадии рака почки при пороговом уровне КИМ-1 90 пг/мл составила 75 % (49 из 65 пациентов); II стадии – 73 % (11 из 15 пациентов); III стадии – 94 %; IV стадии – 93 %. Наилучший пороговый уровень КИМ-1 в плазме крови для разделения здоровых доноров и больных ПКР I–II стадии, рассчитанный с помощью построения ROC-кривой, оказался равным 61 пг/мл, при этом чувствительность составила 77 % при специфичности 75 %. Таким образом, критерий 90 пг/мл, основанный на показателе верхнего квартиля группы контроля, представляется более полезным для ранней диагностики рака почки, так как он значительно более специфичен (96 %) при незначительной (до 75 %) потере в чувствительности.

Ожидается, у большинства обследованных пациентов (106 из 125) рак почки был представлен светлоклеточным вариантом, папиллярный и хромофобный рак выявлен соответственно в 10 и 9 случаях (табл. 3).

Наиболее высокие концентрации КИМ-1 обнаружены в плазме крови больных папиллярным раком почки (медиана 644 пг/мл), что более чем в 2 раза выше, чем при светлоклеточном (медиана 308 пг/мл), и в 32 раза выше, чем при хромофобном раке (медиана 20,1 пг/мл), однако эти различия не достигают уровня статистической значимости. Различия между уровнями КИМ-1 в плазме крови больных светлоклеточным

Таблица 2. Содержание KIM-1 в плазме крови больных раком почки в зависимости от стадии заболевания и показателей распространенности по системе TNM

Table 2. KIM-1 content in blood plasma of renal cancer patients depending on disease stage and TNM indices of tumor advancement

Стадия Stage	n	KIM-1, пг/мл KIM-1, pg/ml			p*
		min–max	Me	Q1; Q3	
I	66	0–4937	163	61,4; 359	<0,0001
II	15	18,2–5465	763	84,2; 1199	
III	18	25,1–17790	1257	129; 10199	
IV	26	0–21930	2156	615; 7702	
По системе TNM TNM system					
T1	65	4,4–4937	165	61,3; 305	<0,0001
T2	23	18,2–11450	822	308; 2505	
T3	34	0–21930	1553	295; 8157	
T4	3	1707–3630	2990	1707; 3630	
N0	104	0–10119	214	91,6; 788	<0,0001
N1	9	236–21930	2990	732; 3630	
N2	12	455,7–18720	3207	1340; 9614	
M0	108	4,4–18720	232	102; 899	<0,001
M1	17	0–21930	1806	799; 4608	

*Тест Краскела–Уоллиса.

*Kruskal–Wallis test.

Таблица 3. Содержание KIM-1 в плазме крови в зависимости от гистологического строения и степени злокачественности* рака почки

Table 3. KIM-1 content in blood plasma of renal cancer patients depending on histologic structure and malignancy grade*

Группа Group	n	KIM-1, пг/мл KIM-1, pg/ml		
		min–max	Me	Q1; Q3
Гистологическое строение Histologic structure				
Светлоклеточный рак Clear-cell carcinoma	106	0–18720	308	125; 1596
Папиллярный рак Papillary carcinoma	10	40,0–21930	644	236; 2543
Хромофобный рак Chromophobic carcinoma	9	4,4–5074	20,1	14,4; 111
Степень злокачественности Malignancy grade				
G ₁	6	18,7–10119	149	40,0; 1118
G ₂	70	25,1–11450	232	102; 732
G ₁ + G ₂	76	18,7–11450	227	98,1; 734
G ₃	19	129–21930	1641	218; 3750
G ₄	14	0–18720	3575	765; 12780
G ₃ + G ₄	33	0–21930	1744	635; 7702

*Степень злокачественности оценивали только для светлоклеточного и папиллярного рака $p_{(G_1 + G_2) \text{ vs } (G_3 + G_4)} < 0,0001$.

*Malignancy grade was assessed only for clear-cell and papillary carcinomas: $p_{(G_1 + G_2) \text{ vs } (G_3 + G_4)} < 0,0001$.

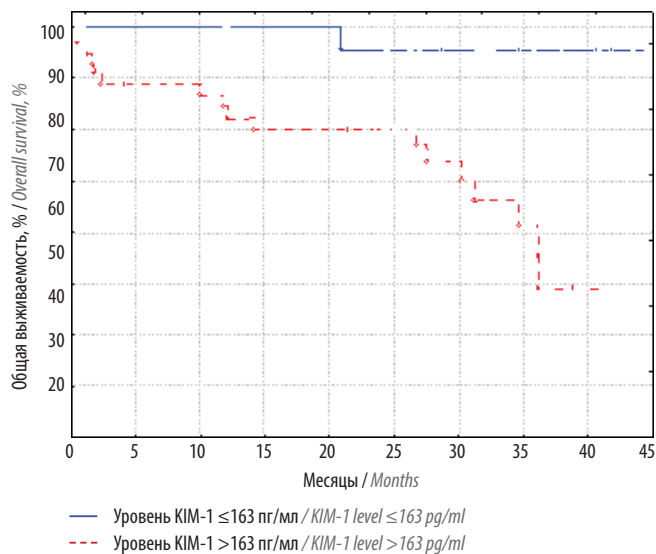


Рис. 1. Общая выживаемость в общей группе больных почечно-клеточным раком ($n = 92$) в зависимости от исходного уровня КИМ-1 в плазме
Fig. 1. Overall survival of the total group of renal-cell cancer patients ($n = 92$) depending on basal KIM-1 level in blood plasma

и хромофобным раком статистически значимы ($p = 0,011$). У больных хромофобным ПКР уровень КИМ-1 не отличался от показателей группы контроля, а превышение порога 90 пг/мл составило всего 37,5 %, т.е. для хромофобного варианта рака почки КИМ-1 не является диагностически значимым маркером.

В 109 опухолях (светлоклеточных и папиллярных) удалось оценить степень злокачественности: уровень КИМ-1 возрастал по мере ее увеличения и был статистически значимо выше (в 7 раз по медиане) при опухолях G_{3-4} , чем при G_{1-2} ($p < 0,0001$) (см. табл. 3).

Прослежена общая выживаемость 92 из 125 обследованных больных ПКР на протяжении 1–45 мес (медиана 27 мес). При разделении на группы в соответствии с уровнем КИМ-1 в плазме крови меньше и больше показателя медианы при I стадии заболевания (163 пг/мл) выявлены статистически значимые различия не только в общей группе (3,5-летняя выживаемость пациентов с высоким уровнем маркера составила 49 % (медиана 37 мес), с низким уровнем – 95 %; $p < 0,01$) (рис. 1), но и при I стадии рака почки ($n = 54$; выживаемость – 62 и 100 % соответственно; $p < 0,05$) (рис. 2). Таким образом, влияние уровня КИМ-1 в плазме крови на выживаемость больных ПКР – фактор неблагоприятного прогноза заболевания независимо от распространенности процесса. Тем не менее, по данным регрессионного многофакторного анализа, включавшего основные клинико-морфологические факторы и уровень КИМ-1 в плазме крови, ни один из показателей, в том числе стадия заболевания, не является независимым фактором прогноза.

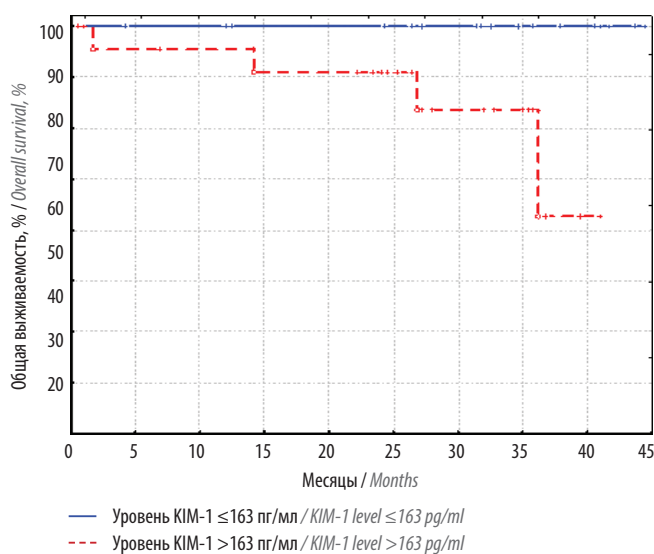


Рис. 2. Общая выживаемость больных почечно-клеточным раком I стадии ($n = 54$) в зависимости от исходного уровня КИМ-1 в плазме крови
Fig. 2. Overall survival of stage I renal-cell cancer patients ($n = 54$) depending on basal KIM-1 level in blood plasma

Обсуждение

Подводя итоги сравнительного анализа растворимого фрагмента КИМ-1 – представителя одного из семейства иммуноглобулинов, экспрессия которого многократно возрастает при ишемическом поражении почек, – в плазме крови больных раком, пациентов с доброкачественными новообразованиями, неопухолевыми патологиями почек и здоровых доноров, можно заключить, что уровень данного маркера у больных ПКР повышен по сравнению с таковым в группе контроля и группе пациентов с доброкачественными новообразованиями почек, увеличивается по мере прогрессирования процесса, в первую очередь увеличения размера и распространенности первичной опухоли, а также при опухолях высокой степени злокачественности. Самый высокий уровень КИМ-1 в плазме крови обнаружен у пациента с папиллярным раком IV стадии и степени злокачественности G_3 . Аналогичные тенденции продемонстрированы и в нескольких исследованиях КИМ-1 в качестве урологического маркера рака почки [15, 16, 18, 19].

Выявлены также различия в уровнях циркулирующего в периферической крови КИМ-1 в зависимости от гистологического строения ПКР, согласующиеся с данными о том, что светлоклеточная и папиллярная карциномы происходят непосредственно из проксимальных тубулярных клеток, тогда как хромофобная карцинома и онкоцитомы – из дистальных тубулярных клеток. При этом иммуногистохимически экспрессия КИМ-1 выявляется примерно в 70 % случаев светлоклеточного и 90 % случаев папиллярного рака,

не более чем в 10 % онкоцитом и практически не обнаружена в хромофобном раке [21, 22].

Установлено, что пороговый уровень КИМ-1, равный 90 пг/мл, соответствующий показателю верхнего 95 % доверительного интервала нормы, является диагностически значимым: чувствительность выявления рака почки независимо от стадии заболевания составляет 79,2 % при специфичности относительно группы контроля 96 %. Важно, что при данном пороговом значении чувствительность выявления рака почки I–II стадии, характеризующейся бессимптомным течением, также была достаточно высока и составила 75 %. Таким образом, КИМ-1 можно рассматривать в качестве первого высокочувствительного маркера для ранней диагностики светлоклеточного и папиллярного рака почки. Его уровень в плазме крови больных хромофобным раком не отличается от такового в группе контроля, поэтому данный гистологический вариант ПКР не может быть выявлен с помощью КИМ-1. Порогового уровня маркера, позволяющего отделить больных ПКР от пациентов с доброкачественными новообразованиями почки с приемлемой точностью, найти не удалось.

Несмотря на то что максимальные уровни КИМ-1 в плазме крови больных ПКР в 3 раза превышали максимальные показатели пациентов с нефритами (21 930 и 6274 пг/мл соответственно), статистически значимых различий между этими группами не найдено, а уровень КИМ-1 выше 90 пг/мл выявлялся у пациентов с нефритами даже чаще (83 %), чем у больных раком. Можно отметить, что у больных с III–IV стадией рака почки уровень КИМ-1 (медиана 1782 пг/мл) был статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов с нефритами (медиана 282 пг/мл). При этом пороговый уровень КИМ-1 ≥ 500 пг/мл позволяет отличить больных распространенным раком почки от больных нефритами с чувствительностью 69 % и специфичностью 72 %. Можно предположить, что при отсутствии клинических симптомов поражения почек, высокий уровень КИМ-1 будет с большей вероятностью свидетельствовать о наличии опухолевого процесса, чем о неопухоловой патологии почек. Тем не менее в целом приходится

констатировать, что данный маркер не позволяет провести дифференциальную диагностику рака и неопухоловых патологий почек.

Анализ показателей общей выживаемости больных ПКР, прослеженных на протяжении до 3,5 года, в зависимости от исходного уровня КИМ-1 в плазме крови продемонстрировал, что этот маркер имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. При этом влияние КИМ-1 на выживаемость пациентов не связано с тем, что его уровень возрастает по мере прогрессирования опухолевого процесса: не только в общей группе больных раком почки 3,5-летняя выживаемость при высоком уровне маркера (более 163 пг/мл) составила 49 % (медиана 37 мес), с низким – 95 %, но и при I стадии заболевания этот показатель составил 62 и 100 % соответственно. Увеличение риска смерти от рака почки с увеличением базового уровня КИМ-1 в плазме крови было продемонстрировано и в популяционном исследовании [1]. По его данным, риск возрастал в 2,38 раза при уровне маркера выше 200 пг/мл и в 3,2 раза при уровне более 400 пг/мл.

Заключение

Молекула повреждения почек КИМ-1 может стать первым высокочувствительным маркером для раннего выявления ПКР: при пороговом уровне 90 пг/мл чувствительность выявления заболевания на ранних бессимптомных стадиях составляет 75 % при специфичности относительно группы контроля 96 %. При этом КИМ-1 является диагностически значимым только для светлоклеточного и папиллярного рака. В то же время определение уровня КИМ-1 в плазме крови не позволяет провести дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных новообразований, а также опухолевых (особенно на ранних стадиях) и неопухоловых (нефриты) поражений почек. Также установлено, что у больных с подтвержденным ПКР повышенный уровень КИМ-1 в плазме крови считается фактором неблагоприятного прогноза уже на I стадии заболевания, т. е. независимо от степени распространенности опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Scelo G., Muller D.C., Riboli E. et al. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5594–601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.
2. Rennert P.D. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett* 2011;141(1):28–35. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.08.003.
3. Brooks C.R., Yeung M.Y., Brooks Y.S. et al. KIM-1-/TIM-1-mediated phagocytosis links ATG5-/ULK1-dependent clearance of apoptotic cells to antigen presentation. *EMBO J* 2015;34(19):2441–64. DOI: 10.15252/embj.201489838.
4. Ichimura T., Bonventre J.V., Bailly V. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem* 1998;273(7):4135–42. DOI: 10.1074/jbc.273.7.4135.
5. Yang L., Brooks C.R., Xiao S. et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest* 2015;125(4):1620–36. DOI: 10.1172/JCI75417.
6. Bonventre J.V. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(11):3265–68. DOI: 10.1093/ndt/gfp010.
7. Assadi F., Sharbaf F.G. Urine KIM-1 as a potential biomarker of acute renal

- injury after circulatory collapse in children. *Pediatr Emerg Care* 2019;35(2):104–7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000886.
8. Schulz C.A., Engstrom G., Nilsson J. et al. Plasma kidney injury molecule-1 (p-KIM-1) levels and deterioration of kidney function over 16 years. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(2):265–73. DOI: 10.1093/ndt/gfy382.
 9. Moresco R.N., Bochi G.V., Stein C.S. et al. Urinary kidney injury molecule-1 in renal disease. *Clin Chim Acta* 2018;487:15–21. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.011.
 10. Bailly V., Zhang Z., Meier W. et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 2002;277(42):39739–48. DOI: 10.1074/jbc.M200562200.
 11. Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2008;241:78–83. DOI: 10.1080/00365510802145059.
 12. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Маркер KIM-1 в ранней диагностике почечно-клеточного рака. *Технологии живых систем* 2019;16(1):5–20. [Gershtein E.S., Kushlinskii N.E. Marker KIM-1 in the early diagnosis of renal cell carcinoma. *Tekhnologiya zhivyykh system = Technologies of Living Systems* 2019;16(1):5–20. (In Russ.)]. DOI: 10.18127/j20700997-201901-01.
 13. Солохина М.П., Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. и др. KIM-1 (kidney injury molecule-1) как потенциальный серологический/урологический опухолеассоциированный маркер почечно-клеточного рака и нефротоксичности химиопрепаратов. *Онкоурология* 2019;15(3):132–42. [Solokhina M.P., Sergeeva N.S., Marshutina N.V. et al. KIM-1 as a potential serological/urinary tumor-associated marker of renal cell carcinoma and chemotherapy nephrotoxicity. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):132–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-132-142.
 14. Shalabi A., Abassi Z., Awad H. et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma. *World J Urol* 2013;31(6):1541–45. DOI: 10.1007/s00345-013-1043-1.
 15. Han W.K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237–44. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
 16. Morrissey J.J., London A.N., Lambert M.C., Kharasch E.D. Sensitivity and specificity of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 for the diagnosis of renal cell carcinoma. *Am J Nephrol* 2011;34(5):391–8. DOI: 10.1159/000330851.
 17. Cuadros T., Trilla E., Vila M.R. et al. Hepatitis A virus cellular receptor 1/kidney injury molecule-1 is a susceptibility gene for clear cell renal cell carcinoma and hepatitis A virus cellular receptor/kidney injury molecule-1 ectodomain shedding a predictive biomarker of tumour progression. *Eur J Cancer* 2013;49(8):2034–47. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.020.
 18. Канукоев К.Ю., Сергеева Н.С., Кармакова Т.А. и др. KIM-1 (kidney injury molecule 1) в моче больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология* 2020;16(3):21–8. [Kanukoev K.Yu., Sergeeva N.S., Karmakova T.A. et al. KIM-1 (kidney injury molecule 1) in the urine of renal cell carcinoma patients. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):21–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-21-28.
 19. Cuadros T., Trilla E., Sarro E. et al. HAVCR/KIM-1 activates the IL-6/STAT-3 pathway in clear cell renal cell carcinoma and determines tumor progression and patient outcome. *Cancer Res* 2014;74(5):1416–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1671.
 20. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Naberezhnov D.S. et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in blood plasma of patients with clear-cell carcinoma. *Bull Exp Biol Med* 2019;167(3):388–92. DOI: 10.1007/s10517-019-04533-w.
 21. Han W.K., Alinani A., Wu C.L. et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1126–34. DOI: 10.1681/ASN.2004070530.
 22. Zhang P.L., Mashni J.W., Sabbiseti V.S. et al. Urine kidney injury molecule-1: a potential non-invasive biomarker for patients with renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol* 2014;46(2):379–88. DOI: 10.1007/s11255-013-0522-z.

Вклад авторов

Е.С. Герштейн: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ результатов лабораторных исследований, написание текста рукописи;
 Д.С. Набережнов: выполнение и анализ результатов иммуноферментных исследований;
 А.А. Алферов: анализ данных историй болезни и отдаленных результатов;
 С.Д. Бежанова: пересмотр и анализ гистологических препаратов;
 Н.Ф. Фролова: набор материала, клиническая работа и анализ данных пациентов с нефритами;
 В.Б. Матвеев: клиническая работа с пациентами, научное редактирование текста;
 Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, общее руководство работой, окончательное редактирование и одобрение текста рукописи.

Authors' contributions

E.S. Gershtein: research design development, reviewing of publications of the article's theme, analysis of laboratory results, writing of the manuscript;
 D.S. Naberezhnov: performance and analysis of immunoassay measurements;
 A.A. Alferov: analysis of case reports data and distant results;
 S.D. Bezhanova: revision and analysis of histological preparations;
 N.F. Frolova: collection of material, clinical work and data analysis of the patients with nephritis;
 V.B. Matveev: clinical work with the patients, scientific editing of the manuscript;
 N.E. Kushlinskii: research design development, job management, final manuscript editing and approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
 Д.С. Набережнов / D.S. Naberezhnov: <https://orcid.org/0000-0001-9243-1008>
 А.А. Алферов / A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>
 С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>
 В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование соответствует правилам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетами по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (протокол № 11 от 14.04.2015) и ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы» (протокол № 05 от 20.02.2019).

Все пациенты подписали информированное согласие на взятие крови и участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol complies with the Helsinki Accords. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committees of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 11 dated 14.04.2015) and City Clinical Hospital No. 52, Moscow Healthcare Department (protocol No. 05 dated 20.02.2019).

All patients gave written informed consent to blood sampling and participation in the study.

Статья поступила: 30.11.2020. **Принята к публикации:** 22.12.2020.
Article submitted: 30.11.2020. **Accepted for publication:** 22.12.2020.