

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

# Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в зависимости от степени распространенности опухолевого роста при почечно-клеточном раке

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, М.Л. Чехонацкая, Ю.М. Комягина, А.Б. Бучарская**  
ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; д. 112, ул. Большая Казачья, Саратов, 410012, Россия

**Контакт:** Захарова Наталья Борисовна, [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru)

## Аннотация:

**Введение.** В последние годы установлено, что исследование уровня молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови и тканях, характеризующих активность инфильтрирующих опухоль иммунных клеток или опухолевое микроокружение, дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений. Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в периферической крови в качестве прогностических биомаркеров иммунотерапии у больных почечно-клеточным раком (ПКР) подтверждено небольшим числом исследований. Это ограничивает дальнейшее развитие эффективных стратегий лечения больных ПКР. Необходимы дополнительные исследования по поиску молекулярных маркеров.

**Цель исследования.** Установить диагностическое значение изменений уровня медиаторов опухолевого микроокружения в сыворотке крови у больных ПКР в зависимости от стадии заболевания.

**Материал и методы.** В исследование включено 66 больных ПКР и 30 практически здоровых лиц, составивших группу контроля. Методом твердофазного иммуноферментного анализа проведено определение в сыворотке крови уровня вырабатываемых клетками опухолевого микроокружения семи иммунорегуляторных медиаторов: провоспалительные цитокины – TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ; хемокин-МСП1; колониестимулирующие факторы – G-CSF, GM-CSF; факторы роста – VEGF, TGF- $\beta$ 1.

**Результаты.** Установлено, что на 1 и 2 стадиях ПКР в сыворотке крови по сравнению с группой условно здоровых лиц нарастает уровень цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, за исключением содержания INF $\gamma$ . При прогрессии опухолевого роста у больных с 3 и 4 стадиями заболевания в сыворотке крови сохраняется статистически значимое высокое содержание цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, снижается уровень INF $\gamma$  и нарастает концентрация факторов роста (VEGF, TGF- $\beta$ 1). Расчетные данные AUC показали хорошее качество модели прогнозирования, что дает основание считать нарастание в сыворотке крови содержания медиаторов опухолевого микроокружения ПКР показателем стадии заболевания и распространенности опухолевого роста, а также отнести к перспективным лабораторным маркерам прогноза эффективности иммунотерапевтических технологий лечения.

**Выводы.** Рост опухолевых клеток на начальных стадиях ПКР сопровождается значимым увеличением содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови. При прогрессии опухолевого роста у больных почечно-клеточным раком имеет место активация выброса в кровотоки таких факторов роста как TGF- $\beta$ 1 и VEGF. Попадающие в периферический кровоток медиаторы опухолевого микроокружения (цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста) относятся к прогностическим показателям для оценки эффективности иммунотерапевтических технологий лечения опухолевых заболеваний.

**Ключевые слова:** иммуноонкологические биомаркеры; микроокружение опухоли; почечно-клеточный рак.

**Для цитирования:** Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Чехонацкая М.Л., Комягина Ю.М., Бучарская А.Б. Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в зависимости от степени распространенности опухолевого роста при почечно-клеточном раке. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

## Diagnostic value of immunoregulatory mediators in depending on the extent of tumor growth in renal cell carcinoma

CLINICAL STUDY

**N.B. Zakharova, A.N. Ponukalin, M.L. Chekhonatskaya, Yu.M. Komiyagina, A.B. Bucharskaya**  
Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachya, 410012, Saratov, Russia

**Contacts:** Natalja B. Zakharova; [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru)

## Summary:

**Introduction.** In recent years, it has been established that the study of the content of molecular genetic biomarkers in blood serum, tissues characterizing the activity of tumor-infiltrating immune cells or tumor microenvironment makes it possible to evaluate the effectiveness of immunogenic effects of antitumor therapy, as well as to predict the development of its complications. The diagnostic value of immunoregulatory mediators in peripheral blood as prognostic biomarkers of immunotherapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) has been confirmed by a small number of studies. This limits the further development of effective strategies for the treatment of patients with renal cell carcinoma. Additional research is needed to find molecular markers.

**The purpose of the study** – to establish the diagnostic value of changes in the serum content of tumor microenvironment mediators from the stage of the disease in patients with RCC.

**Material and methods.** The study included 66 patients with RCC and 30 practically healthy individuals who made up the control group. Additionally, by the method of solid-phase enzyme immunoassay, the serum content of seven mediators produced by tumor microenvironment cells was determined: proinflammatory cytokines – TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ; chemokine – MCP1; colony-stimulating factors – G-CSF, GM-CSF; growth factors – VEGF, TGF- $\beta$ 1.

**Results.** It was found that at the 1st and 2nd stages of the disease, the level of cytokines/chemokines and colony-stimulating factors in the blood serum increases in comparison with the group of conditionally healthy individuals, with the exception of the content of INF $\gamma$ . With the progression of tumor growth in patients with stages 3 and 4 of the disease, a statistically significant high content of cytokines/chemokines and colony-stimulating factors remains in the blood serum, the level of INF $\gamma$  decreases and the concentration of growth factors (VEGF, TGF- $\beta$ 1) increases. The calculated AUC data showed a good quality of the prediction model, which gives reason to consider the increase in the serum content of mediators of the tumor microenvironment of RCC as an indicator of the stage of the disease and the prevalence of tumor growth, as well as a promising laboratory marker for predicting the effectiveness of immunotherapy treatment technologies.

**Conclusions.** The growth of tumor cells in the initial stages of RCC is accompanied by a significant increase in the content of pro-inflammatory cytokines/chemokines and colony-stimulating factors in the blood serum. During the progression of tumor growth in patients with RCC, there is an activation of the release of growth factors such as TGF- $\beta$ 1 and VEGF into the bloodstream. Mediators of the tumor microenvironment entering the peripheral bloodstream (cytokines/chemokines, colony-stimulating and growth factors) are prognostic indicators for evaluating the effectiveness of immunotherapy technologies for the treatment of tumor diseases.

**Key words:** immuno-oncological biomarkers; tumor microenvironment; renal cell carcinoma.

**For citation:** Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Chekhonatskaya M.L., Komyagina Yu.M., Bucharskaya A.B. Diagnostic value of immunoregulatory mediators in depending on the extent of tumor growth in renal cell carcinoma. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):20-25; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-20-25>

## ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается рост заболеваемости почечно-клеточным раком (ПКР), происходящим из эпителиальных клеток почечных канальцев. В мире ПКР занимает 9 место по распространенности онкологических заболеваний [1]. Несмотря на достижения в области методов визуализации данной патологии, позволяющие выявлять до 50-60% случаев локализованного ПКР, у 25-30% больных уже при первичном обследовании, выявляют отдаленные метастазы [1, 2].

Развитие эффективных методов лечения метастатических стадий ПКР в настоящее время связывают с внедрением в клиническую практику иммунотерапии. ПКР представляет собой одну из наиболее иммуно-инфильтрированных опухолей с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками, содержащую опухолетрансформированные макрофаги (ТАМ) и иммунные инфильтраты [3]. Цитокины и хемокины, экспрессируемые ТАМ, подавляют противоопухолевые иммунные механизмы и вызывают прогрессию опухолевого роста. Высокую эффективность при лечении заболевания показали комбинированные стратегии лечения, сочетающие антиангиогенную терапию и иммунотерапию, основанную на подавлении иммунных контрольных точек («контрольные точки» – молекулы на определенных иммунных клетках, которые необходимо активировать (или инактивировать) для начала иммунного ответа) [4]. В последние годы установлено, что исследование содержания молекулярно-генетических биомаркеров в сыворотке крови и тканях, характеризующих активность инфильтрирующей опухоль иммунных клеток или опухолевое микроокружение (МКО), дает возможность провести оценку эффективности иммуногенных эффектов противоопухолевой терапии, а также прогнозировать развитие ее осложнений [5]. Одним из ведущих участников формирования МКО являются белки-медиаторы иммунорегуляторных процес-

сов – цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста, вырабатываемые как клетками опухоли, так и ее микроокружения [6]. Перестройка цитокиновой сети МКО связана с развитием эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), автономной цитокиновой сети, сопровождающей прогрессию опухолевого роста и активацией метастатического процесса [7]. Для оценки эффективности иммунотерапии показано прогностическое значение таких цитокинов, как TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа), TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста), IL-6 (интерлейкин 6), IL-8 (интерлейкин 8) и IL-10 (интерлейкин 10) и др. [8].

В настоящее время имеются данные о следующих биомаркерах, влияющих на успех иммунотерапии рака:

- опухолевая мутационная нагрузка;
- общий иммунный статус пациента;
- наличие инфильтратов Т-лимфоцитов;
- экспрессия опухолевого PD-L1;
- чувствительность опухолевых клеток к уничтожению Т-клеток (включая экспрессию МНС (major histocompatibility complex), функциональный путь рецептора IFN-g);
- воспаление, опосредованное миелоидными клетками (высокий уровень С-реактивного белка и IL-6);
- высокий уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке (что отражает как опухолевую нагрузку, так и анаэробный гликолиз) [9-11].

Диагностическое значение иммунорегуляторных медиаторов в периферической крови в качестве прогностических биомаркеров иммунотерапии у больных ПКР подтверждено лишь небольшим числом исследований [12]. Это ограничивает дальнейшее развитие эффективных стратегий лечения больных ПКР. Необходимы дополнительные исследования по поиску молекулярных маркеров при ПКР. *Цель исследования* – установить диагностическое значение изменений уровня медиаторов опухолевого микроокружения в сыворотке крови у больных ПКР в зависимости от стадии заболевания. ■

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 66 больных ПКР, прошедших обследование и лечение в отделении онкоурологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Общая характеристика больных с ПКР представлена в таблице 1. Все обследованные больные были разделены на две группы в соответствии со стадиями TNM. В первую группу вошли пациенты с 1-2 стадиями заболевания и один больной с синхронным ПКР (38 пациентов), во вторую – с 3-4 стадиями (28 пациентов). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (мужчин – 16, женщин – 14, средний

**Таблица 1. Характеристика больных ПКР**  
Table 1. Characteristics of patients with RCC

Показатель Indicator	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
<b>Пол Gender</b>	
Мужской / Male	36 (54,5)
Женский / Female	30 (45,5)
Средний возраст – 60,9 лет, [37-77] Average age – 60.9 years, [37-77]	
<b>Гистологический тип опухоли Histological type of tumor</b>	
Светлоклеточный рак Clear cell cancer	66 (100)
<b>Степень дифференцировки Degree of differentiation</b>	
G – 1	30 (45,5)
G – 2	26 (39,4)
G – 3	7 (10,6)
G – 4	3 (4,5)
<b>Тип роста опухолевого узла Type of tumor node growth</b>	
Смешанный / Mixed	39 (59,1)
Экстраренальный / Extrarenal	16 (24,3)
Инtrarенальный / Intrarenal	11 (16,6)
<b>Стадия по TNM TNM Stage</b>	
T – I	33 (50)
pT1aN0M0	16
pT1bN0M0	17
T – II	4 (6,0)
pT2a N0M0	2
pT2b N0M0	2
Синхронный ПКР pT2N0M0, T1N0M0 Synchronous RCC pT2N0M0, T1N0M0	1 (1,5)
T – III	17 (25,8)
pT3aN0M0	14
pT3bN1M0	2
pT3cN1M0	1
T – IV	11 (16,7)
pT1N0M1	1
pT3aN0M1	7
T3bN0M1	1
T3cN0M1	1
T4N0M1	1

возраст – 56,6 лет). Исследуемые группы больных были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем включенным в исследование больным ПКР проведено комплексное обследование согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных раком почек [13]. Морфологическое исследование полученного материала (после проведенного оперативного лечения) проводилось по стандартной технологии. При обзорном морфологическом анализе срезы толщиной 5-7 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для определения гистологического типа опухоли, степени дифференцировки, выраженности вторичных изменений и распространенности опухолевого процесса по классификацию ВОЗ [14].

Исходя из комплекса результатов обследования, отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям включения:

- больные ПКР без подтвержденных метастазов и с метастазами со стадией заболевания T1a-bN0M0, T2a-bN0M0, T3a-bN0-1M0, T1-4N0M1;
- гистологический тип опухоли – светлоклеточный почечно-клеточный рак;
- отсутствие предшествующего и сопутствующего специального лечения (иммунотерапия или таргетная терапия).

Дополнительно до оперативного вмешательства пациентам основной и контрольной групп проведено определение в сыворотке крови уровня медиаторов, вырабатываемых клетками МкО, методом твердофазного иммуноферментного анализа. Перечень исследуемых параметров представлен в таблице 2.

Для определения уровня в сыворотке крови TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , MCP-1, VEGF использовали коммерческие наборы

**Таблица 2. Медиаторы МкО сыворотки крови**  
Table 2. Mediators of blood serum tumor microenvironment

Название Title	Аббревиатура Abbreviation
<b>Цитокины/хемокины Cytokines/chemokines</b>	
Фактор некроза опухоли альфа Tumor necrosis factor alpha	TNF $\alpha$
Интерферон гамма Interferon gamma	INF $\gamma$
Моноцитарный хемоаттрактантный протеин1 Monocytic chemoattractant protein1	MCP-1
<b>Колонистимулирующие факторы Colony-stimulating factors</b>	
Гранулоцитарный - колонистимулирующий фактор / Granulocyte - colony stimulating factor	G- CSF
Гранулоцитарный-макрофагальный колонистимулирующий фактор Granulocytic-macrophage colony stimulating factor	GM-CSF
<b>Факторы роста / Growth factors</b>	
Фактор роста эндотелия сосудов Vascular Endothelial growth factor	VEGF
Трансформирующий фактор роста-бета1 Transforming growth Factor-beta1	TGF- $\beta$ 1

реагентов (АО «Вектор Бест», Новосибирск), TGF-β1, G-CSF, GM-CSF – моно- и поликлональные антитела к этим медиаторам (R&DSystems, Великобритания) и трех-стадийный «сэндвич» – вариант иммуноферментный анализ (ИФА). Образцы сывороток, содержащих латентную форму TGF-β1, до начала исследования активировали (при инкубации 60 мин в среде с pH 1,0-2,0 и дальнейшей нейтрализацией до pH 7,2–7,6).

**Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Для оценки изменения уровня медиаторов в сыворотке крови применяли методы описательной статистики с расчетом уровня достоверности различия между группами обследованных по критерию Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Чувствительность и специфичность медиаторов МкО определяли с помощью ROC-анализа с расчетом AUC (Area under ROC curve – площади под кривой). Значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур принимали равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Результаты исследования медиаторов опухолевого микроокружения были изучены для двух групп больных ПКР и представлены в таблицах 3 и 4. Как видно у больных ПКР уже на 1 и 2 стадиях заболевания имеет место нарастание в сыворотке крови уровня цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов за исключением содержания INFγ (табл. 3) по сравнению с группой условно здоровых. Уровень INFγ незначительно снижается у пациентов на 1-2 стадиях заболевания. Повышение уровня провоспалительных цитокинов, колониестимулирующих и факторов роста в сыворотке крови можно считать ассоциированным с опухолевым ростом воспалительным процессом на фоне сохраненной иммунной защиты МкО. У больных ПКР

с 3 и 4 стадиями ПКР заболевание сопровождается статистически значимыми сохранением высокого уровня в сыворотке крови цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов, снижением уровня INFγ и дальнейшим подъемом концентрации факторов роста, подтверждающих прогрессию и диссеминацию опухолевого процесса. Уровни TGF-β1и VEGF у больных ПКР с 3-4 стадией заболевания превышали их содержание в группе сравнения и в группах пациентов с опухолевым ростом в пределах органа.

То есть, паракринный выход в кровотоки многочисленных биоактивных молекул (цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов) или создание индуцированного злокачественными клетками профиля медиаторов воспаления вызывает экспрессию факторов роста.

Для подтверждения диагностического значения медиаторов изменения МкО в периферическом кровотоке построены ROC-кривые и посчитаны площади под ними (табл. 4). Величина площади под кривой для практически всех медиаторов, и факторов воспаления, и факторов роста по экспертной шкале достигала хорошего качества прогностической модели прежде всего в группе пациентов с 1-2 стадиями с ПКР. Точки разделения больных с 1-2 стадиями заболевания (для G-CSF- 69,3 пг/мл, GM-CSF- 7,8 пг/мл, TNFα-3,9пг/мл, INFγ- 17,5 пг/мл, MCP-1- 332 пг/мл, VEGF- 408,3 пг/мл, TGF-β1- 49 550пг/мл) практически для каждого из иммунорегуляторных медиаторов, характеризовали эти стадии с чувствительностью 100 до 60% и эффективностью от 87,3 до 66,4%. То есть результаты исследования медиаторов еще раз показали, что генетические изменения опухолевых клеток (утрата опухолевого супрессора VHL) определяет особенности МкО, превращая в опухоль с высоким уровнем инфильтрации Т-клетками [15, 16]. В группах пациентов с 3 и 4 стадиями ПКР наибольшие площади под кривой показали факторы роста – 94,4 до 100%. Точкой разделения для VEGF стала концентрация 404,2 – 527,2 пг/мл, с чувствительностью 100-82,5% и эффективностью 92,3 – 71,3%, для TGF-β1- 49 550 – 58 500 пг/мл, с чувствительностью 94,4% и эффективностью 79,6 – 89,1%. ■

**Таблица 3. Уровень иммунорегуляторных медиаторов в сыворотке крови у больных ПКР до оперативного вмешательства**  
**Table 3. The level of immunoregulatory mediators in the blood serum of patients with RCC before surgery**

Показатель, пг/мл Indicator, pg/ml	M ± S Контрольная группа Control group	M ± S 1-2 стадия 1-2 stage of cancer	M ± S 3-4 стадия 3-4 stage of cancer	Уровень P (df=3) Level P (df=3)	Уровень P (Контрольная группа/ 1-2 стадии ПКР) Level P (Control group/ 1-2 stage of cancer)	Уровень P (Контрольная группа/ 3-4 стадии ПКР) Level P (Control group/ 3-4 stage of cancer)
TNFα	2,50 ± 1,12	7,87 ± 3,14	8,56 ± 2,69	<0,0001	<0,0001	<0,0001
INFγ	22,07 ± 3,79	19,96 ± 3,69	14,17 ± 2,02	<0,0001	0,6539	<0,0001
MCP-1	190,08 ± 90,14	345,28 ± 110,23	348,62 ± 116,05	<0,0001	0,0003	0,0010
G-CSF	7,88 ± 3,12	135,63 ± 41,55	126,79 ± 28,34	<0,0001	<0,0001	<0,0001
GM-CSF	1,03 ± 0,22	11,52 ± 2,96	7,58 ± 1,87	<0,0001	<0,0001	0,0050
VEGF	316,57 ± 93,52	295,01 ± 102,55	661,49 ± 427,25	<0,0001	0,9717	0,0267
TGFβ1	28 910,00 ± 16 642,02	33 442,00 ± 8 341,03	61 182,35 ± 17 306,79	<0,0001	0,4043	<0,0001



## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное нарастание в сыворотке крови содержания цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов за исключением INF $\gamma$  уже на 1-2 стадиях ПКР или в периоде разрастания опухолевых клеток в пределах органа можно считать следствием начального этапа взаимодействия генетически измененных раковых и иммунных клеток МкО. Паракринная секреция многочисленных биоактивных молекул клетками МкО формирует нарастание провоспалительных цитокинов/хемокинов в сыворотке крови. Совершенно очевидно, что подъем уровня медиаторов воспаления в периферическом кровотоке приводит к изменению активности противоопухолевого иммунного ответа. Он создает среду для экстравазации и метастазирования злокачественных клеток. То есть мутационные изменения гена Фон Хиппель-Линдау (VHL) или потеря опухолевого супрессора VHL у больных ПКР с одной стороны приводит в движение гипоксический путь, усиливающий ангиогенез и гиперваскуляризацию опухолевой ткани, с другой – превращает опухолевую ткань в «горячую» или иммуно-инфильтрированную опухоль с высокими содержанием TAM и инфильтрацией Т-клетками [17-19]. Это приводит к вышеописанному нарастанию в периферическом кровотоке содержания цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов уже на 1-2 стадиях ПКР.

Такая перестройка цитокиновой сети МкО у больных ПКР сопровождается развитием ЭМП, появление автономной цитокиновой сети, прогрессией опухолевого

роста и метастазированием [20]. У больных с 3-4 стадиями ПКР перестройка системы иммунной защиты, по-видимому, вследствие как роста самой опухолевой ткани, так и числа TAM, сопровождается нарастанием содержания факторов роста, TGF- $\beta$ 1 и VEGF в сыворотке крови [21]. Установленные особенности изменения в периферическом кровотоке содержания медиаторов иммунорегуляторных процессов представляют дополнительную информацию активности опухолевого роста и характеризуют нарушение состояния иммунной системы МкО. Медиаторы МкО (TNF- $\alpha$ , MCP-1, G-CSF, VEGF, TGF- $\beta$ 1) сыворотки крови обладают оптимальным соотношением чувствительности и специфичности при у больных ПКР, что позволяет получить дополнительную информацию об активности неопластического процесса.

## ВЫВОДЫ

1. Рост опухолевых клеток на начальных стадиях ПКР сопровождается значимым увеличением уровня провоспалительных цитокинов/хемокинов и колониестимулирующих факторов в сыворотке крови. При прогрессировании опухолевого роста у больных ПКР имеет место активация выброса в кровотоки таких факторов роста как TGF- $\beta$ 1 и VEGF.

2. Попадающие в периферический кровотоки медиаторы МкО (цитокины/хемокины, колониестимулирующие и факторы роста) относятся к прогностическим показателям для оценки эффективности иммунотерапевтических технологий лечения опухолевых заболеваний. ■

Таблица 4. Влияние стадии ПКР до оперативного вмешательства на уровень иммунорегуляторных медиаторов в сыворотке крови

Table 4. The effect of the RCC stage before surgery on the diagnostic level of immunoregulatory mediators in the blood serum

Показатели Indicators	Точка отсечения, пг/мл Cut-off point, pg / ml	Au ROC	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	Эффективность Effectiveness	Хи-квадрат Chi-square	Уровень P Level P (df=1)
<b>Контрольная группа/ группа с 1 и 2 стадиями ПКР Control group/1-2 stage of RCC</b>							
TNF $\alpha$	3,9	0,68	96%	38%	67,09%	10,1	0,0015
INF $\gamma$	17,5	0,71	80%	65%	72,73%	14,2	0,0002
MCP-1	332,0	0,68	60%	72%	66,36%	7,9	0,0051
G-CSF	69,3	0,72	100%	38%	69,09%	12,9	0,0003
GM-CSF	7,8	0,92	100%	74%	87,27%	38,2	<0,0001
VEGF	408,3	0,79	96%	69%	82,55%	29,1	<0,0001
TGF $\beta$ 1b	49 550,0	0,68	96%	54%	75,27%	18,5	<0,0001
<b>Контрольная группа/ группа с 3-4 стадиями ПКР Control group/3-4 stage of RCC</b>							
TNF $\alpha$	4,6	0,74	100%	44%	72,22%	11,6	0,0007
INF $\gamma$	15,3	0,84	82%	79%	80,86%	22,8	<0,0001
MCP-1	195,4	0,67	100%	34%	67,46%	8,2	0,0042
G-CSF	103,0	0,67	88%	49%	68,72%	7,7	0,0054
GM-CSF	5,7	0,54	0,00%	68%	34,13%	7,2	0,0073
VEGF	408,3	0,67	82%	60%	71,34%	9,8	0,0018
TGF $\beta$ 1b	38 400,0	0,76	94%	65%	79,60%	18,8	<0,0001

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN, N estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424; <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Мухомедьярова А.А., Ньюшко К.М., Каприн А.Д. Таргетная терапия больных метастатическим раком почки неблагоприятного прогноза. *Онкоурология* 2017;13(2):49–55; <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55>. [Alekseyev B.Ya., Kalpinskiy A.S., Mukhomediarova A.A., Nyushko K.M., Kaprin A.D. Targeted therapy in patients with poor-prognosis renal cell carcinoma. *Onkourologiya* 2017;13(2):49–55. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-49-55>. (in Russian)].
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.4809>.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141–8; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4).
5. Nixon AB, Schalper KA, Jacobs I, Potluri S, Wang IM, Fleener C. Peripheral immune-based biomarkers in cancer immunotherapy: can we realize their predictive potential? *J Immunother Cancer* 2019;27(1):325; <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0799-2>.
6. Smith HO, Stephens ND, Qualls CR, Fligelman T, Wang T, Lin CY, et al. The clinical significance of inflammatory cytokines in primary cell culture in endometrial carcinoma. *Mol Oncol* 2013;7(11):1–54; <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.07.002>.
7. Kuwada K, Kagawa S, Yoshida R, Sakamoto S, Ito A, Watanabe M, et al. The epithelial-to-mesenchymal transition induced by tumor-associated macrophages confers chemoresistance in peritoneally disseminated pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37(1):307; <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0981-2>.
8. Sanmamed MF, Perez-Gracia JL, Schalper KA, Fusco JP, Gonzalez A, Rodriguez-Ruiz ME, et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2017;28(8):1988–1995; <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx190>.
9. Dalglish GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature* 2010;463(3):360–3. <https://doi.org/10.1038/nature08672>.
10. Montironi R, Santoni M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Massari F, Matrana MR, et al. An overview of emerging immunotargets of genitourinary tumors. *Curr Drug Targets* 2016(17):750–6. <https://doi.org/10.2174/1389450117666151209144649>.
11. Slovin SE. The need for immune biomarkers for treatment prognosis and response in genitourinary malignancies. *Biomark Med* 2017(11):1149–59; <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0138>.
12. Lopez-Beltran A, Henriques V, Cimadamore A, Santoni M, Cheng L, Gevaert T, et al. The Identification of Immunological Biomarkers in Kidney Cancers. *Front. Oncol* 2018(8):456; <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00456>.
13. Алексеев Б.Я., Волкова М.И., Калпинский А.С., Каприн А.Д., Матвеев В.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. М., 2014; 38 с. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2013/renal-cell-carcinoma/>. [Alekseyev B.Ya., Volkova M.I., Kalpinskiy A.S., Kaprin A.D., Matveev V.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of kidney cancer. Moscow, 2014; 38 p. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2013/renal-cell-carcinoma/>. (in Russian)].
14. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. *IARC Press: Lyon* 2004; 344 p.
15. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, Conti A, Cimadamore A, Scarpelli M, et al. Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications. *Drugs Context* 2018(7):212528; <https://doi.org/10.7573/dic.212528>.
16. Hah YS, Koo KC. Immunology and immunotherapeutic approaches for advanced renal cell carcinoma: a comprehensive review. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4452; <https://doi.org/10.3390/ijms22094452>.
17. Wang Z, Liu Y, Zhang Y, Shang Y, Gao Q. MDSC-decreasing chemotherapy increases the efficacy of cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma and pancreatic cancer. *Oncotarget* 2016;7(4):4760–9; <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6734>.
18. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(3):72–78. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78>. [Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagina Yu.M., Korolev A.Yu., Nikolskiy Yu.G. The indicator of the progression of malignant growth in patients with neoplastic diseases of the prostate, bladder, and kidneys. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(3):72–78; (in Russian)].
19. Komohara Y, Hasita H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Suzu S, Eto M, Takeya M. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 2011;102(7):1424–31. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01945.x>.
20. Yin Q, Hung SC, Rathmell WK, Shen L, Wang L, Lin W, et al. Integrative radiomics expression predicts molecular subtypes of primary clear cell renal cell carcinoma. *Clin Radiol* 2018;73(9):782–791. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.04.009>.
21. Алексеева Г.Н., Гурина Л.И., Писарева Л.Ф., Волков М.В., Чердынцева Н.В. Персонализированный подход к лечению метастатического рака почки. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2020;(4):63–67; <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-63-67>. [Alekseeva G.N., Gurina L.I., Pisareva L.F., Volkov M.V., Cherdynceva N.V. Personalized approach to the treatment of metastatic kidney cancer. *Tixookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2020(4):63–67. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-63-67>. (in Russian)].

## Сведения об авторах:

Захарова Н.Б. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского»; Саратов, Россия; [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru); РИНЦ AuthorID 712752.

Понукалин А.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»; Саратов, Россия; [ponukalin@bk.ru](mailto:ponukalin@bk.ru); РИНЦ AuthorID 412895.

Чехонацкая М.Л. – д.м.н., зав.кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии им. проф. Н.Е. Штерна ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; [fax-1@yandex.ru](mailto:fax-1@yandex.ru); РИНЦ AuthorID 502866.

Комягина Ю.М. – соискатель кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; [komiagina.jul@yandex.ru](mailto:komiagina.jul@yandex.ru); РИНЦ AuthorID 1036824.

Бучарская А.Б. – д.б.н., заместитель директора НИИ уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России; Саратов, Россия; [allaalla\\_72@mail.ru](mailto:allaalla_72@mail.ru); РИНЦ AuthorID 283453.

## Вклад авторов:

Захарова Н.Б. – концепция, дизайн исследования, проведение и обработка результатов лабораторных исследований, 25%  
Понукалин А.Н. – сбор материала, обработка данных, 25%  
Чехонацкая М.Л. – подготовка к публикации, 15%  
Комягина Ю.М. – статистическая обработка данных, 20%  
Бучарская А.Б. – редактирование, 15%

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

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках государственного задания Рег. №121032600197-2.

**Статья поступила:** 27.08.21

**Результаты рецензирования:** 22.10.21

**Исправления получены:** 22.11.21, 6.01.22, 7.01.22

**Принята к публикации:** 17.02.22

## Information about authors:

Zakharova N.B. – PhD, MD, Professor, Head of Scientific Research Laboratory, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9410-2240>.

Ponukalin A.N. – PhD, associate Professor of Department of urology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; [ponukalin@bk.ru](mailto:ponukalin@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2547-5654>.

Chekhonatskaya M.L. – PhD, MD, Professor, Department of radiation diagnostics and radiation therapy, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; [fax-1@yandex.ru](mailto:fax-1@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4507-9456>.

Komyagina Yu.M. – researche, Department of urology, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; [komiagina.jul@yandex.ru](mailto:komiagina.jul@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7603-1012>.

Bucharskaya A.B. – DR. Sci., Deputy Director of the Research Institute of Urology Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky; Saratov, Russia; [allaalla\\_72@mail.ru](mailto:allaalla_72@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0503-6486>.

## Authors' contributions:

Zakharova N.B. – the concept, design of the study, conducting and processing the results of laboratory tests, 25%  
Ponukalin A.N. – material collection, data processing, 25%  
Chekhonatskaya M.L. – preparation for publication, 15%  
Komyagina Yu.M. – statistical data processing, 20%  
Bucharskaya A.B. – editing, 15%

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

**Financing.** The article was carried out within the framework of the state task Reg. No. 121032600197-2.

**Received:** 27.08.21

**Peer review:** 22.10.21

**Corrections received:** 22.11.21, 6.01.22, 7.01.22

**Accepted for publication:** 17.02.22