

*М.И. Волкова<sup>1</sup>, Д.А. Хоченков<sup>1,2</sup>, И.В. Тимофеев<sup>3</sup>, А.С. Ольшанская<sup>1</sup>, Ю.А. Хоченкова<sup>1</sup>,  
Э.Ш. Соломко<sup>1</sup>, С.А. Ашуба<sup>1</sup>, В.Б. Матвеев<sup>1</sup>*

## **Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов в надпочечники у больных почечно-клеточным раком**

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,

<sup>2</sup>ФГБОУ «Тольяттинский государственный университет», г. Тольятти,

<sup>3</sup>АНО «Бюро по изучению рака почки, г. Москва

**Цель исследования.** Гетерогенность экспрессии рецепторов-мишеней может являться причиной различий ответа первичной опухоли и метастазов почечно-клеточного рака (ПКР) на противоопухолевую терапию ингибиторам рецепторных тирозинкиназ. Целью исследования являлось изучение экспрессии и прогностической значимости ростовых факторов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGFA) и фактора роста фибробластов (FGF2) и их рецепторов VEGFR-1–3, FGFR-1–2, а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ ) на опухолевых клетках парных образцов первичной опухоли и метастазов у больных ПКР.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на операционном материале, полученном при удалении опухоли почки и метастазов в надпочечниках у 21 больного ПКР, при помощи иммуногистохимического анализа с первичными антителами к VEGFA и FGF2 и рецепторным тирозинкиназам VEGFR-1–3, FGFR-1–2 и PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ .

**Результаты.** Клетки метастазов ПКР в надпочечниках отличаются меньшим уровнем экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR-1 и VEGFR-3 по сравнению с первичной опухолью. Гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками ассоциирована с неблагоприятными морфологическими признаками опухоли и плохим прогнозом жизни у больных ПКР.

**Выводы.** Экспрессия ростовых факторов и их тирозинкиназных рецепторов в клетках первичной опухоли и метастазов гетерогенна. Гиперэкспрессия изученных маркеров в клетках ПКР любой локализации ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, первичная опухоль, метастазы в надпочечниках, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, рецепторные тирозинкиназы

### **Введение**

Диссеминация почечно-клеточного рака (ПКР) имеется у 30% пациентов на момент установления диагноза, еще у 30-40% больных после радикального хирургического лечения развиваются метастазы. Для рака почки характерно развитие множественных метастатических отсеков, при этом чаще всего поражаются нерегионарные лимфоузлы, легкие, кости, печень и надпочечники [1]. Диссеминация опухолевого процесса является важнейшей составляющей прогрессирования ПКР и клинически является летальным событием туморогенеза, резко ухудшающим прогноз пациентов.

Для повышения эффективности поиска терапевтических мишеней и прогностических факторов при ПКР производились попытки выявления различий между первичной опухолью и метастазами. Последние исследования были сфокусированы на выделении специфических мутаций, индуцирующих распространение и рост опухолевых клеток в анатомических областях, отдаленных от первичной опухоли. Высокая частота мутаций гена фон Гиппеля-Линдау (VHL), выявленная в метастазах ПКР [2, 3], подтверждает гипотезу о сохранении высокой значимости сигнальных путей, регулируемых гипоксия-индуцированными факторами (HIF), активированными инактивацией VHL, при диссеминации опухолевого процесса. В доступной нам литературе мы не обнаружили исследований, направленных на оценку экспрессии HIF-зависимых белков в метастазах рака почки.

Целью нашего исследования являлось изучение экспрессии и прогностической значимости ростовых факторов (фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и фактора роста фибробластов 2 типа (FGF-2) и их рецепторов VEGFR1-3; FGFR1,2; а также рецепторов тромбоцитарного фактора роста PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  на клетках парных образцов первичной опухоли и метастазов в надпочечники у больных ПКР.

## Материалы и методы

### Характеристика больных раком почки

В исследование включен 21 больной ПКР pT1b-T4N0/+M0/+. Медиана возраста составила 57,0 (43–79) лет, соотношение мужчин и женщин — 2,5:1. У большинства больных имели место односторонние опухоли почек — 19 (90,5%), однако у 2 (9,5%) пациентов было выявлено двухстороннее поражение. Медиана диаметра наибольшей опухоли почечной паренхимы составила 8 (3–17) см. У всех пациентов были диагностированы метастазы в надпочечники (ипсилатеральный — 16 (76,2%), контралатеральный — 2 (9,5%), двухсторонние — 3 (14,3%)). В 12 (57,1%) случаях отмечена опухолевая венозная инвазия. У 6 (28,6%) больных на момент операции имелись другие отдаленные метастазы: в легкие — 4 (19,0%), в кости — 2 (9,5%). Солитарные метастатические очаги диагностированы в 15 (71,4%), множественные — в 6 (28,6%) наблюдениях. Метастазы только в надпочечник имели место у 15 (71,4%), метастатическое поражение более чем одного органа — у 6 (28,6%) пациентов.

Всем больным была выполнена нефрэктомия, адреналэктомия с расширенной забрюшинной лимфодиссекцией. Ипсилатеральный надпочечник с опухолью удален в 16 (76,2%) случаях, контралатеральный у 2 (9,5%) больных, двухсторонняя адреналэктомия произведена в 2 (9,5%) случаях. В 12 (57,1%) наблюдениях объем операции также включал тромбэктомию. Двум (9,5%) пациентам удаляли опухолевые очаги других локализаций: резекция контралатеральной почки выполнена 1 (1,5%), удаление костного метастаза — 1 (1,5%) больному. Хирургическое лечение было радикальным в 15 (71,4%) наблюдениях и имело циторедуктивный характер в 6 (28,6%) случаях.

Гистологически во всех удаленных образцах первичной опухоли верифицирован ПКР, при этом в 20 (95,2%) случаях был выявлен светлоклеточный вариант опухоли. В 1 (4,8%) препарате был обнаружен папиллярный ПКР 1 типа. Степень анаплазии (G) расценена как G2 — у 9 (42,9%), G3 — у 10 (47,6%), G4 — у 2 (9,5%) пациентов. Категория pT1-T2 имела место в 6 (28,6%), pT3-T4 — в 15 (71,4%) наблюдениях. Опухолевая инвазия паранефральной клетчатки определялась в 9 (42,9%) препаратах. Во всех образцах, полученных во время тромбэктомии, тромботические массы имели строение, аналогичное опухоли почки. Метастазы в удаленных забрюшинных лимфоузлах были диагностированы в 2 (9,5%) наблюдениях, при этом у обоих больных имело место поражение более одного лимфоузла. Гистологическое исследование подтвердило, что все удаленные опухоли других локализаций имели строение ПКР и являлись метастазами первичной опухоли, локализовавшейся в удаленной почке.

Пациенты, подвергнутые радикальному хирургическому вмешательству, находились под динамическим наблюдением. После циторедуктивных операций все 6 больных получали антиангиогенную таргетную терапию.

### Методика иммуногистохимического исследования

Для исследования использовали проспективно набранные парные операционные образцы ткани опухоли почки и метастаза в надпочечник. Во всех случаях выполнялось рутинное морфологическое исследование. Экспрессия ростовых факторов VEGFA и FGF2, а также рецепторов VEGFR1-3; PDGFR $\alpha,\beta$ ; FGFR1,2 изучалась в ткани ПКР путем иммуногистохимического исследования с использованием антител к исследуемым рецепторам и ростовым факторам и набора для иммуногистохимического окрашивания REAL<sup>TM</sup> EnVision<sup>TM</sup> (Dako). Экспрессию биомаркеров оценивали полуколичественным методом определения интенсивности окрашивания (0, 1+, 2+ и 3+) и подсчетом относительного количества окрашенных клеток, выражен-

ного в процентах (0–100%). Значение уровня экспрессии по иммуногистохимической шкале (H-score (HS)) рассчитывалось путем умножения процента окрашенных клеток на показатель интенсивности окрашивания [4].

### Методы статистической обработки данных

Все данные пациентов были внесены в базу данных на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ данных осуществлялся с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применялся точный критерий Фишера и  $\chi^2$  с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) и проводили оценку его значимости; корреляцию считали значимой при ее уровне, составляющем  $< 0,01$ . Для оценки точности прогнозирования события в зависимости от значений анализируемых факторов строили ROC-кривые. Продолжительность жизни рассчитывали от даты хирургического вмешательства до последнего дня наблюдения или смерти, продолжительность жизни без рецидива — от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива, продолжительность жизни без прогрессирования — от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования рака почки. Выживаемость оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста.

## Результаты

В цитоплазме и на мембране клеток метастазов рака почки экспрессировались ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторы тирозинкиназы VEGFR1-3; PDGFR $\alpha,\beta$ ; FGFR1,2. Однако уровень экспрессии ростовых факторов VEGFA и FGF2 оказался значимо ниже в клетках метастатических очагов (в надпочечниках), чем в клетках первичной опухоли ( $p < 0,05$  для всех). Также обращает на себя внимание более низкая экспрессия рецепторов тирозинкиназ в метастатических узлах (в надпочечниках), чем в первичной опухоли почки; разница результатов достигла статистической значимости для VEGFR1 ( $p = 0,001$ ) и имела тенденцию к достоверности для VEGFR3 (0,064); для остальных рецепторов различия не являлись значимыми ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Проведен корреляционный анализ возможной взаимосвязи уровней экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках опухоли и метастазов в надпочечники с характеристиками опухолевого процесса (степень анаплазии, размер первичной опухоли, наличие и протяженность опухолевого венозного тромба, вращание опухоли почки в паранефрий, категории pT, pN, наличие метастазов за пределами надпочечника). Отмечено, что низкая степень дифференцировки и значительная распространенность рака

**Таблица 1. Экспрессия ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов у больных раком почки**

Ростовые факторы и рецепторные тирозинкиназы	Экспрессия, средняя ± σ, HS		Значимость 2-сторонняя
	Клетки опухоли почки	Клетки метастаза опухоли в надпочечник	
VEGF	66,9±12,0	19,1±5,7	0,001
FGF2	67,6±6,0	41,4±7,7	0,011
VEGFR-1	91,9±13,9	50,5±9,2	0,017
VEGFR-2	11,4±5,7	5,7±3,6	0,274
VEGFR-3	20,5±7,4	5,2±2,8	0,064
PDGFR-	48,1±12,8	17,1±5,4	0,032
PDGFR-	10,9±3,4	9,5±3,3	0,768
FGFR-1	11,4±2,4	9,5±3,9	0,685
FGFR-2	50,9±8,8	33,3±8,1	0,150

**Таблица 2. Взаимосвязь экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазов в надпочечниках с характеристиками опухолевого процесса у больных раком почки**

Уровень экспрессии	Корреляция Пирсона (r), 2-сторонняя значимость	Степень анаплазии G	Категория pT	Инвазия опухоли почки в паранефрий	Количество локализаций метастазов
PDGFR-α в клетках опухоли почки	r	0,290	0,463*	-0,026	-0,145
	Знч. (2-сторон)	0,202	0,035	0,911	0,532
FGF2 в клетках метастаза	r	0,455*	-0,249	0,737**	-0,149
	Знч. (2-сторон)	0,038	0,275	0,000	0,520
VEGFR-2 в клетках метастаза	r	-0,173	-0,038	0,097	0,502*
	Знч. (2-сторон)	0,454	0,871	0,676	0,020

\*\* Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.)

\* Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.)

почки ассоциируются с гиперэкспрессией ряда изучавшихся маркеров. Так, степень анаплазии опухоли коррелировала с уровнем экспрессии FGF2 в клетках метастаза ( $p=0,038$ ), категория pT — с уровнем экспрессии PDGFRα в клетках первичной опухоли ( $p=0,035$ ), вращение опухоли в паранефрий — с уровнем экспрессии FGF2 в клетках метастаза в надпочечник ( $p<0,0001$ ). Наличие метастатических очагов за пределами надпочечников было прямо взаимосвязано с уровнем экспрессии VEGFR-2 в клетках метастаза ( $p=0,020$ ). Других значимых взаимосвязей не было выявлено ( $p>0,05$  для всех). В табл. 2 отражены только значимые корреляции.

Медиана наблюдения за всеми больными равна 22,0 (1-133) мес. Двухлетняя общая и специфическая выживаемость ( $N=21$ ) составили 80,5% и 84,7%, медианы данных показателей равнялись  $79,2\pm 19,7$  и  $79,3\pm 19,6$  мес. соответственно. Медиана безрецидивной выживаемости 15 радикально оперированных пациентов достигла  $79,3\pm 48,9$  мес. (2-летняя — 66,7%), медиана беспрогрессивной выживаемости 6 больных, получавших первую линию противоопухолевой терапии после циторедуктивной операции, —  $20,6\pm 13,9$  мес. (2-летняя — 30,0%).

Проведен анализ влияния на выживаемость степени анаплазии опухоли, категории pT, опу-

холевой инвазии в паранефрий, наличия опухолевого венозного тромба, категории pN, количества локализаций метастазов, радикальности хирургического лечения. Значимого влияния указанных факторов на выживаемость в малой выборке пациентов не выявлено.

Проведен поиск взаимосвязи рецидива рака почки после радикальной операции и смерти от рака почки после хирургического лечения с уровнями экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназ в клетках первичной опухоли и метастазах. Обнаружена прямая взаимосвязь между смертью от прогрессирования и экспрессией VEGFR2 в клетках метастаза ( $r=0,502$ ;  $p=0,020$ ). Небольшое количество наблюдений не позволило выделить пограничное значение уровня экспрессии данного маркера. Других значимых корреляций не отмечено.

### Обсуждение

Рак почки характеризуется высокой склонностью к лимфогенному и гематогенному метастазированию, при этом солитарные метастазы выявляются редко, приблизительно в 10% наблюдений. В большинстве случаев диссеминация опухолевого процесса является показанием к системной противоопухолевой терапии.

Удаление метастатических очагов выполняется тщательно отобранными пациентам с солитарными метастазами или больным с симптомными метастатическими очагами в костях и центральной нервной системе. Как правило, нефрэктомия и удаление метастазов производится поэтапно, нередко — в разных клиниках. Однако пациентам с метастазами в надпочечниках чаще всего выполняется одновременная эрадикация первичной опухоли и гематогенного отсева [1]. Поэтому мы выбрали в качестве объектов для нашего исследования больных ПКР с метастазами в надпочечниках.

Нам удалось продемонстрировать, что клетки метастазов ПКР в надпочечники экспрессируют ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторные тирозинкиназы VEGFR1-3; PDGFR $\alpha$ , $\beta$ ; FGFR1-2. По нашим данным, клетки метастатических очагов имеют меньший уровень экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR1 и VEGFR3 по сравнению с первичной опухолью почки. Интересно, что в работах Tsimafeueu I. et al. (2011), изучавших экспрессию FGFR1, также отмечена меньшая частота окрашивания клеток метастазов в лимфоузлах по сравнению с первичной опухолью (98% и 82,5% соответственно) [5,24]. Гетерогенность в экспрессии ростовых факторов и рецепторов тирозинкиназы может приводить к различиям в потенциале скорости роста и метастазирования. Так, метастазы в надпочечник, как, например, и метастазы в кости, реже вторично метастазируют по сравнению с метастазами в других органах, а также имеют меньшую скорость роста, что подтверждается наблюдениями в клинике.

Не исключено, что различия в активации HIF-зависимых сигнальных путей являются причиной более высокой частоты объективных ответов на антиангиогенную терапию со стороны метастазов, чем первичных опухолей. Возможно, избыточное количество молекул-мишеней в клетках опухоли почки, позволяет избегать действия ингибиторов рецепторных тирозинкиназ в то время, как переносимые дозы антиангиогенных препаратов способны блокировать меньшее количество рецепторов в клетках метастазов и индуцировать уменьшение опухолевых очагов [6-17].

У больных ПКР с метастазами в надпочечниках гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками оказалась ассоциирована с неблагоприятным течением опухолевого процесса. Так, повышенная продукция PDGFR $\alpha$  в клетках опухоли почки коррелировала с категорией pT. В исследовании I. Sulzbacher et al. (2003), включившем образцы ткани первичной опухоли 112 больных ПКР,

гиперэкспрессия PDGFR $\alpha$  коррелировала со степенью анаплазии опухоли G3-4 [18]. В работе O. Tawfik et al. (2007), направленной на определение прогностической значимости ряда молекулярных маркеров при ПКР у 62 радикально оперированных пациентов, экспрессия PDGFR $\alpha$  не коррелировала с характеристиками опухоли, однако являлась независимым фактором риска, влияющим на общую выживаемость, наряду с костными метастазами [19].

Интересно, что гиперэкспрессия FGF2 в клетках метастаза оказалась взаимосвязана с опухолевой инвазией паранефрия и степенью анаплазии G первичной опухоли. Одним объяснением этому факту может служить сохранение метастазом специфических свойств клеток первичной опухоли; другим, более интересным, — обратная активирующая связь метастаза с первичной опухолью путем экспрессии ростовых факторов и их секреции во внеклеточное пространство. Возможно, эту гипотезу могут подтвердить ранние исследования, показавшие, что сывороточная концентрация FGF2 прямо коррелировала со стадией ПКР и наличием отдаленных метастазов [20-23].

Мы выявили, что гиперэкспрессия VEGFR2 в клетках метастаза коррелировала с метастатическим поражением более одного органа. Более того, уровень экспрессии VEGFR2 в клетках метастаза оказался прямо взаимосвязан со смертью от прогрессирования рака почки. В совокупности с предыдущими данными по экспрессии рецепторов тирозинкиназы на лимфоцитах и клетках первичной опухоли [25], на наш взгляд, этот результат может оказаться очень важным, поскольку позволяет предположить влияние оси VEGFA/VEGFR-2 на дальнейшее распространение опухолевых клеток за счет ангиогенеза в метастазе, а не только первичной опухоли у больных ПКР.

### Заключение

Таким образом, клетки метастазов рака почки экспрессируют ростовые факторы VEGFA и FGF2, а также рецепторные тирозинкиназы VEGFR1-3; FGFR1, 2 и PDGFR $\alpha$ ,  $\beta$ . Клетки метастатических очагов имеют меньший уровень экспрессии VEGFA и FGF2, а также VEGFR1 и VEGFR3 по сравнению с первичной опухолью почки. Гиперэкспрессия ростовых факторов и их рецепторов опухолевыми клетками была ассоциирована с неблагоприятным течением опухолевого процесса. Гиперэкспрессия PDGFR $\alpha$  в клетках опухоли почки коррелирует с категорией pT, повышенная продукция FGF2 в клетках метастаза — с опухолевой инвазией паранефрия и степенью анаплазии G, гиперэкспрессия

VEGFR2 в клетках метастаза — с метастатическим поражением более одного органа. Уровень экспрессии VEGFR2 в клетках метастаза прямо взаимосвязан со смертью от прогрессирования рака почки ( $r=0,502$ ;  $p=0,020$ ).

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

*Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-15-00442).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология. 2013;9(1):28-33.
2. Gerlinger M., Rowan A.J., Horswell S. et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med. 2012;366(10):883-892.
3. de Velasco Guillermo, Wankowicz Stephanie A., Madison Russell, et al. Targeted genomic landscape of metastases compared to primary tumours in clear cell metastatic renal cell carcinoma. British Journal of Cancer. 2018;118:1238-1242.
4. Detre S., Saccani Jotti G., Dowsett M. A "quickscore" method for immunohistochemical semiquantitation: Validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. J Clin Pathol. 1995;48: 876-878.
5. Tsimafeyeu I., Demidov L., Stepanova E. et al. Overexpression of fibroblast growth factor receptors FGFR1 and FGFR2 in renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol. 2011;45(3):190-195.
6. Amin C., Wallen E., Pruthi R. et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urology. 2008;72:864-8.
7. Jonasch E., Wood C., Matin S. et al. (2009) Phase II presurgical feasibility study of bevacizumab in untreated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27: 4076-4081.
8. Rini B.I., Escudier B.J., Michaelson M.D. et al. Phase III AXIS trial for second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Effect of prior first-line treatment duration and axitinib dose titration on axitinib efficacy. J Clin Oncol. 2012;30(Suppl. 5):354.
9. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28:2137-43.
10. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:125-34.
11. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P. et al. AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007;370(9605):2103-11.
12. Tsimafeyeu I., Ludes-Meyers J., Stepanova E. et al. Targeting FGFR2 with alofanib (RPT835) shows potent activity in tumour models. Eur J Cancer. 2016;61:20-28.
13. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061-8.
14. Tyulyandina A., Harrison D., Yin W. et al. Alofanib, an allosteric FGFR2 inhibitor, has potent effects on ovarian cancer growth in preclinical studies. Invest New Drugs. 2017;35(2):127-133.
15. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17:917-27.
16. Hutson T.E., Larkin J.M., Gold A. et al. A phase Ib clinical trial of the multitargeted kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in combination with everolimus for treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol. 2013;31(Suppl. 6):358.
17. Tsimafeyeu I., Borisov P., Abdelgafur A. et al. Phase 2 Multicenter Single-Arm Study of Second-Line Axitinib in Favorable Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: FavorAx. Target Oncol. 2019;14(1):33-38.
18. Sulzbacher I., Birner P., Traxler M. et al. Expression of platelet-derived growth factor- receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Pathol. 2003;120:107-112.
19. Tawfik O.W., Kramer B., Shideler B. et al. Prognostic significance of CD44, platelet-derived growth factor receptor alpha, and cyclooxygenase 2 expression in renal cell carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2007 Feb;131(2):261-7.
20. Fujimoto K., Ichimori Y., Yamaguchi H. et al. Basic fibroblast growth factor as a candidate tumor marker for renal cell carcinoma. Jpn J Cancer Res. 1995; 86:182-186.
21. Duensing S., Grosse J., Atzpodien J. Increased serum levels of basic fibroblast growth factor (bFGF) are associated with progressive lung metastases in advanced renal cell carcinoma patients. Anticancer Res. 1995;15:2331-2333.
22. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J. et al. Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2001;37(17):2199-2203.
23. Slaton J.W., Inoue K., Perrotte P. et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma. Am J Pathol. 2001;158:735-743.
24. Tsimafeyeu I., Zaveleva E., Stepanova E., Low W. OM-RCA-01, a novel humanized monoclonal antibody targeting fibroblast growth factor receptor 1, in renal cell carcinoma model. Invest New Drugs. 2013;31(6):1436-1443.
25. Tsimafeyeu I., Volkova M., Olshanskaia A. et al. Expression of Receptor Tyrosine Kinases on Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Renal Cell Carcinoma and Healthy Donors [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Oncology. 2020;1-7. doi:10.1159/000505373.

Поступила в редакцию 14.05.2020 г.

*M.I. Volkova<sup>1</sup>, D.A. Khochenkov<sup>1,2</sup>, I.V. Tsimafeyev<sup>3</sup>,  
A.S. Olshanskaya<sup>1</sup>, Y.A. Khochenkova<sup>1</sup>, E.Sh. Solomko<sup>1</sup>,  
S.A. Ashuba<sup>1</sup>, V.B. Matveev<sup>1</sup>*

**Expression of growth factors and receptor tyrosine kinases in primary tumor cells and adrenal metastases in patients with kidney cancer**

<sup>1</sup>FSBI N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology, Moscow,

<sup>2</sup>Togliatti State University, Togliatti,

<sup>3</sup>Kidney Cancer Research Bureau, Moscow

**Purpose.** The heterogeneity of target receptors expression may cause different responses of the primary tumor and metastases of renal cell carcinoma (RCC) on tyrosine kinase inhibitors therapy. The aim of the study was to investigate expression and prognostic value of vascular endothelial growth factor (VEGFA) and fibroblast growth factor (FGF2) and their receptors VEGFR-1–3, FGFR-1–2, as well as platelet-derived growth factor receptors (PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$ ) on the tumor cells of paired samples of the primary tumor and metastases in patients with RCC.

**Materials and methods.** Immunohistochemical analysis with primary antibodies to VEGFA and FGF2 and receptor tyrosine kinases VEGFR-1-3, FGFR-1-2 and PDGFR- $\alpha$ , - $\beta$  was performed on surgical specimens of kidney tumor and adrenal metastases from 21 patients with RCC.

**Results.** Cells of RCC adrenal metastases are characterized by lower expression level of VEGFA and FGF2, as well as VEGFR-1 and VEGFR-3 compared with the primary tumor. Overexpression of growth factors and their receptors by tumor cells is associated with unfavorable morphological signs of the tumor and poor prognosis in RCC patients.

**Conclusions.** The expression of growth factors and their tyrosine kinase receptors in the cells of the primary tumor and metastases is heterogeneous. Overexpression of the studied markers in RCC cells of any localization is associated with an unfavorable prognosis.

**Key words:** renal cell carcinoma, primary tumor, adrenal metastases, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, receptor tyrosine kinases