

гностике метастазов составляет 95,2, 26,8, 89,8% соответственно. Наиболее информативными из дооперационных методов обследования оказались методы МРТ (чувствительность и точность 98,5 и 92,5%) и пункционной биопсии (чувствительность и точность 97,6 и 96,8%).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Yang S., Hongjinda S., Hanna S.S. et al. Utility of preoperative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(9): 605–9.
2. Зогот С.Р., Акберов Р.Ф. Частота, лучевая семиотика метастазов в печень опухолей различной локализации по результатам комплексного лучевого. *Практическая медицина*. 2013; 67(2): 119–22.
3. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization. *World J. Hepatol.* 2014; 6(7): 477–85.
4. Ward J., Robinson P.J., Guthrie J.A. et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2005; 237(1): 170–80.
5. Schima W., Kulinna C., Langenberger H., Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imag.* 2005; 5: 149–56.
6. Xu L.H., Cai S.J., Cai G.X., Peng W.J. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(42): 4654–9.
7. Вишленкова Е.А. Современные технологии в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения метастазов колоректального рака в печени. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2014; 1: 98–110.
8. Бондаревский И.Я., Бордуновский В.Н., Кинзерский А.Ю. Возможности ультразвуковой диагностики в выявлении очаговых образований печени. *Медицинская визуализация*. 2011; 8: 19–24.
9. Гуц О.В. Методологические аспекты инвазивного и неинвазивного ультразвукового исследования печени у больных с метастазами колоректального рака при планировании хирургического лечения: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.
10. Van Kessel C.S., Buckens C.F., Van Den Bosch M.A. et al. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(9): 2805–13.
11. Van Kessel C.S., Van Leeuwen M.S., Witteveen P.O. et al. Semi-

automatic software increases CT measurement accuracy but not response classification of colorectal liver metastases after chemotherapy. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81(10): 2543–9.

## REFERENCES

1. Yang S., Hongjinda S., Hanna S.S. et al. Utility of preoperative imaging in evaluating colorectal liver metastases declines over time. *HPB (Oxford)*. 2010; 12(9): 605–9.
2. Zogot S.R., Akberov R.F. Frequency, radiology semiotics of metastases in a liver of tumors of various localization by results of complex radiology research. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 67(2): 119–22. (in Russian)
3. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization. *World J. Hepatol.* 2014; 6(7): 477–85.
4. Ward J., Robinson P.J., Guthrie J.A. et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2005; 237(1): 170–80.
5. Schima W., Kulinna C., Langenberger H., Ba-Ssalamah A. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imag.* 2005; 5: 149–56.
6. Xu L.H., Cai S.J., Cai G.X., Peng W.J. Imaging diagnosis of colorectal liver metastases. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(42): 4654–9.
7. Vishlenkova E.A. Modern technologies in complex diagnostics and an assessment of efficiency of treatment of metastases of a colorectal cancer in a liver. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2014; 1: 98–110. (in Russian)
8. Bondarevskiy I.Ya., Bordunovskiy V.N., Kinzerskiy A.Yu. Possibilities of ultrasonic diagnostics in identification of focal formations of a liver. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2011; 8: 19–24. (in Russian)
9. Guts O.V. *Methodological Aspects of Invasive and Noninvasive Ultrasonic Research of a Liver at Patients with Colorectal Cancer Metastases when Planning Surgical Treatment*. Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
10. Van Kessel C.S., Buckens C.F., Van Den Bosch M.A. et al. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19(9): 2805–13.
11. Van Kessel C.S., Van Leeuwen M.S., Witteveen P.O. et al. Semi-

Поступила 01.04.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.61-006.04-07

Черданцева Т.М.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Лазарев А.Ф.<sup>2</sup>, Климачев В.В.<sup>1</sup>, Авдалян А.М.<sup>1</sup>

## ЭКСПРЕССИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656036, г. Барнаул; <sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 656049, г. Барнаул

В работе исследовано прогностическое значение экспрессии ингибитора апоптоза *bcl-2* при почечно-клеточном раке. Материалом для исследования послужил операционный материал 59 больных раком почки. Мужчин было 31 (52,5%), женщин – 28 (47,5%). Средний возраст пациентов составил 56,6±1,3 года. Выявлены корреляционные взаимосвязи между *bcl-2*, клинической стадией ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), наличием регионарных и отдаленных метастазов ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,005$ ) и гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,002$ ). Не было обнаружено взаимосвязи с полом ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,22$ ), возрастом ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,22$ ) больных и градацией опухоли по Фурману ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,15$ ). Отсутствие экспрессии *bcl-2* в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Обнаружена взаимосвязь экспрессии маркера с общей выживаемостью больных. Низкий уровень экспрессии онкопротектина *bcl-2* в клетках опухоли – неблагоприятный фактор в предсказании выживаемости больных.

*Ключевые слова:* рак почки; bcl-2, прогноз.

*Для цитирования:* Российский онкологический журнал. 2015; 20 (3): 27–31.

## EXPRESSION AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BCL-2 APOPTOSIS INHIBITOR IN RENAL CELL CARCINOMA

Cherdantseva T.M.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Lazarev A.F.<sup>2</sup>, Klimachev V.V.<sup>1</sup>, Avdalyan A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation; <sup>2</sup>The Altai Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 656049, Barnaul, Russian Federation

*This article presents the study of prognostic significance of bcl-2 apoptosis inhibitor expression in renal cell carcinoma. Operation samples of 59 patients with renal cell carcinoma were studied. Average age of patients was 56,6 ± 1,3 years. 31 (52,5 %) were men, 28 (47,5 %) – women. Correlations were found between bcl-2, clinical cancer stage ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), size of tumor node ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), regional and distant metastasis ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ) and histologic tumor type ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,002$ ). No correlation was found with patients' sex ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,22$ ), age ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,22$ ) and tumor grade by Furman ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,15$ ). Absence of bcl-2 expression in tumor cells can be considered as a marker of possible metastases. The results showed correlation between the marker expression and overall survival was. Low level of bcl-2 oncoprotein expression in tumor cells is a poor prognostic factor of patient's survival..*

**Key words:** renal cell carcinoma; bcl-2; prognosis.

**Citation:** Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (3): 27–31. (In Russ.)

**Correspondence to:** Tat'yana Cherdantseva – MD, PhD; e-mail: drakon@agmu.ru.

Received 03.03.15

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий. Роль bcl-2 в развитии и прогрессии ПКР остается спорной [1]. По данным различных авторов, экспрессия данного маркера в карциномах почки колеблется от 32 до 80% [2]. Существует мнение, что сверхэкспрессия bcl-2 может играть важную роль в туморогенезе и резистентности к химиотерапевтическим препаратам и лучевой терапии при раке почки (РП) [3].

Изучению прогностического значения bcl-2 при ПКР посвящено значительное количество исследований. Так, в ряде работ была изучена взаимосвязь экспрессии bcl-2 со степенью анаплазии ПКР. Х. Zhang и соавт. [4] обнаружили взаимосвязь между экспрессией bcl-2 и градацией опухоли по Фурману. По данным С.Л. Гуторова и соавт. [5], при отсутствии экспрессии bcl-2 отмечалась тенденция к возрастанию степени анаплазии опухоли. W. Hindermann и соавт. [6] показали, что для карциномы почки со степенью анаплазии G1 характерны более высокие значения экспрессии bcl-2, чем степеней GII-III. Этими авторами сделан вывод о том, что прогрессия от высококодифференцированного к низкодифференцированному РП сопровождалась уменьшением экспрессии bcl-2. Аналогичные данные получили и другие исследователи [7]. В то же время S. Vasavada и соавт. [8] не нашли ассоциации между экспрессией bcl-2 и степенью злокачественности опухоли.

Исследованию взаимосвязи между активностью bcl-2 и клинической стадией заболевания посвящены немногочисленные работы. S. Oudard и соавт. [9] обнаружили взаимосвязь между высокой экспрессией bcl-2 и низкой стадией заболевания. Сходные данные получили и другие авторы, которые не об-

наружили взаимосвязи экспрессии bcl-2 со стадией ПКР [10].

По данным некоторых авторов, экспрессия bcl-2 была взаимосвязана с гистологическим вариантом опухоли [11]. F. Paraf и соавт. [12] показали, что в большинстве светлоклеточных карцином экспрессии данного маркера не обнаруживалось или в них выявлялись редкие положительные клетки, а все папиллярные опухоли были положительны для bcl-2. Другие авторы не нашли взаимосвязи маркера с гистологическим типом опухоли [13]. Так, не было существенного увеличения иммунореактивности белка bcl-2 в саркоматоидных компонентах опухолей по сравнению с другими вариантами ПКР [14].

Имеются работы, посвященные изучению bcl-2 при метастазировании ПКР. По данным О.Б. Лоран и соавт. [15], как для локализованного, так и метастатического РП не были характерны высокие уровни белка bcl-2. Аналогичные данные получил Н.А. Шустикский [16]. Другие авторы также не обнаружили взаимосвязи между экспрессией bcl-2 и возникновением метастазов.

В ряде работ выявлена взаимосвязь между экспрессией bcl-2 и послеоперационным выживанием больных [17], но имеются также работы, в которых такой взаимосвязи обнаружено не было [18].

Таким образом, полученные авторами данные по значению исследования экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР противоречивы и поэтому прогностическое значение данного маркера нуждается в дальнейшем изучении.

Целью данной работы стали изучение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР и поиск взаимосвязей с прогностическими клинико-морфологическими факторами и послеоперационной выживаемостью больных.

### Материал и методы

Изучен операционный материал 59 больных, оперированных по поводу ПКР в ФГБУ «Алтайский филиал РОНЦ им. Блохина РАМН». Мужчин было 31 (52,5%), женщин – 28 (47,5%). Средний возраст

Для корреспонденции: Черданцева Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. гистологии, зав. морфологической лаб. Центральной научно-исследовательской лаб.; 656038, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, e-mail: drakon@agmu.ru.

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи экспрессии bcl-2 с прогностическими клинико-морфологическими параметрами ПКР

Клинико-морфологический параметр	Коэффициент корреляции ( <i>r</i> )	Достоверность ( <i>p</i> )
Клиническая стадия	0,31	0,02
Размер опухоли	0,29	0,02
Наличие регионарных и дистантных метастазов	-0,35	0,005
Гистологический вариант опухоли	0,41	0,002
Пол пациентов	0,16	-
Возраст пациентов	0,17	-
Степень анаплазии по Fuhrman	0,19	-

пациентов составил  $56,6 \pm 1,3$  года. По гистологическому строению опухоли представлены следующим образом: светлоклеточный рак 40; папиллярный рак 15; хромофобный рак 2; веретенноклеточный (саркоматоидный) рак 2.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV): I стадии (T1N0M0) соответствовало 31 (52,5%) наблюдение; II стадии (T2N0M0) – 5 (8,5%) наблюдений; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 13 (22%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 10 (17%) наблюдений. Степень злокачественности опухолей оценивали по S. Fuhrman и соавт. [19]. Изученный нами материал включал 17 (28,8%) опухолей степени анаплазии GI; 15 (25,4%) опухолей степени анаплазии GII; 8 (13,6%) степени анаплазии GIII и 19 (32,2%) степени GIV. Метастатических карцином было 16, локализованных – 43. Средний наибольший размер опухолевого узла составил  $7,0 \pm 0,4$  см.

До операции и после больные лекарственного лечения не получали.

Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 ч. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, на коллаген по ван Гизону и кислоты мукполисахариды коллоидным железом по Гале.

Экспрессию молекулярно-биологического маркера bcl-2 (клон 124, ДАКО) определяли при помощи иммуногистохимического метода по рекомендованному производителем протоколу. При оценке иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания bcl-2 использовали полуколичественный метод: 0 баллов – отсутствие окрашивания; + (1 балл) – более 20% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы; ++ (2 балла) – умеренное окрашивание цитоплазмы; +++ (3 балла) – более 20% с интенсивным окрашиванием цитоплазмы; ++++ (4 балла) – интенсивное окрашивание цитоплазмы более чем 80% клеток. В тех случаях, когда интенсивность экспрессии варьировала, например от + (1 балл) до ++ (2 балла), получали среднее – 1,5 балла.

Сведения о выживаемости больных получали из данных канцер-регистра.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (*t*-test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка  $W = 0,89$ ,  $p < 0,01$ ), то применяли тест Колмогорова – Смирнова или *U*-тест Манна–Уитни. Данные считали достоверными при  $p < 0,05$ . Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана – Мейера, достоверность различий кривых выживания оценивали с помощью log-rank-теста.

## Результаты и обсуждение

Результат ИГХ-выявления ингибитора апоптоза bcl-2 представлен мелкосетчатым, зернистым или диффузным коричневым окрашиванием цитоплазмы опухолевых клеток.

Среди всех исследованных больных вне зависимости от изучаемых клинико-морфологических факторов разброс значений экспрессии онкопротеина bcl-2 был от 0 до 4 баллов. В целом среднее значение индекса bcl-2 составило  $1,7 \pm 0,2$  балла, что, по нашему мнению, является невысоким значением. Низкий уровень ингибции апоптоза обнаружен в 42 (71,2%) опухолях, а высокий – в 17 (28,8%). При высоком уровне ингибции апоптоза показатель экспрессии

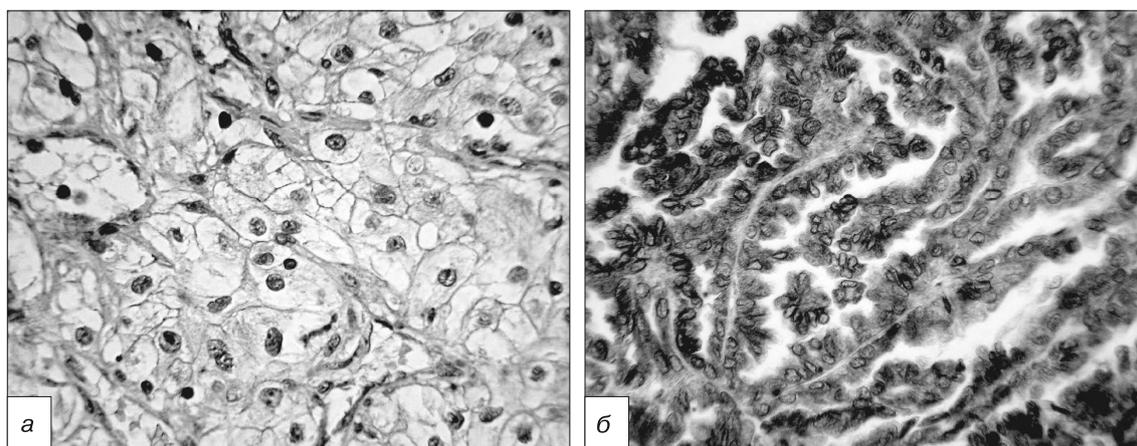


Рис. 1. Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического типа опухоли и наличия метастазов.

*a* – отсутствие экспрессии bcl-2 в метастатическом светлоклеточном раке; *б* – наличие высокой экспрессии bcl-2 в локализованном папиллярном раке. ИГХ-окрашивание.  $\times 400$ .

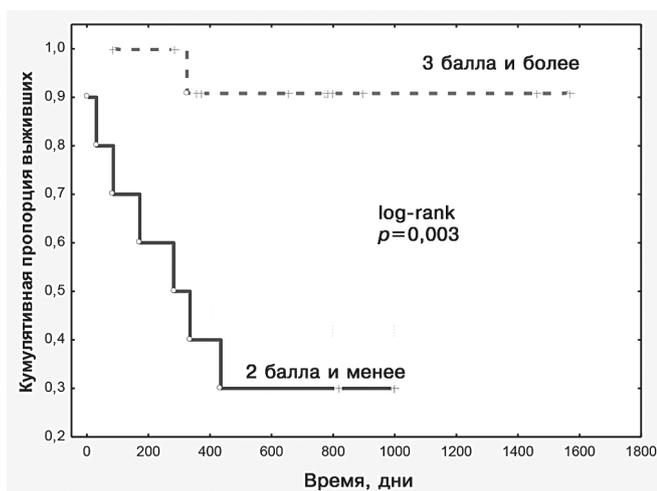


Рис. 2. Кумулятивная доля 5-летней послеоперационной выживаемости больных ПКР в зависимости от экспрессии bcl-2.

bcl-2 в среднем составил  $3,3 \pm 0,1$  балла, а при низком уровне ингибции апоптоза экспрессия равна  $0,93 \pm 0,1$  балла.

Сопоставление выраженности экспрессии bcl-2 с клинико-морфологическими прогностическими факторами ПКР позволило выявить взаимосвязи с клинической стадией ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), наличием регионарных и дистантных метастазов ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,005$ ), с гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,002$ ). Не было обнаружено взаимосвязи с полом ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,22$ ), возрастом больных ( $r = 0,17$ ;  $p = 0,22$ ) и градацией опухоли по Фурману ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,15$ ) (табл. 1).

Средние значения экспрессии bcl-2 у мужчин составили  $1,7 \pm 0,2$  балла, а у женщин возрастали до  $2,1 \pm 0,3$  балла (табл. 2).

В зависимости от возраста средние показатели экспрессии bcl-2 составили у больных в возрасте от 40 до 49 лет  $1,6 \pm 0,3$  балла, от 50 до 59 лет  $1,45 \pm 0,3$  балла, от 60 до 69 лет  $1,7 \pm 0,3$  балла и от 70 до 79 лет  $3,0 \pm 0,4$  балла (см. табл. 2). Таким образом, наиболее высокие показатели экспрессии bcl-2 наблюдали в возрастной группе больных от 70 до 75 лет, а наиболее низкие — в группе от 50 до 59 лет.

У пациентов с I клинической стадией заболевания среднее значение экспрессии bcl-2 составило  $2,0 \pm 0,2$  балла, с II стадией —  $2,0 \pm 0,2$  балла, с III стадией —  $1,2 \pm 0,4$  балла и с IV стадией —  $1,3 \pm 0,2$  балла (см. табл. 2). Таким образом, отмечали уменьшение экспрессии онкопротеина по мере увеличения клинической стадии патологического процесса.

В зависимости от гистологического варианта ПКР наименьшее среднее значение экспрессии bcl-2 обнаружено при светлоклеточном раке ( $1,3 \pm 0,3$  балла). Промежуточное положение занимали веретенноклеточный ( $2,5 \pm 0,3$  балла) и хромофобный виды рака ( $2,0 \pm 0,1$  балла). Наибольшие показатели bcl-2 отмечены при папиллярном раке ( $3,1 \pm 0,3$  балла) (см. табл. 2).

С увеличением степени ядерной атипичности по Фурману обнаруживали тенденцию к уменьшению экспрессии bcl-2: при GI экспрессия составила  $2,1 \pm 0,3$

Таблица 2

### Экспрессия bcl-2 в клетках опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров ПКР

Клинико-морфологический параметр	Экспрессия bcl-2, баллы	Достоверность, <i>p</i>
Пол:		
мужской	$1,7 \pm 0,2$	
женский	$2,1 \pm 0,3$	-
Возраст, годы:		
40–49	$1,6 \pm 0,3$	
50–59	$1,45 \pm 0,3$	-
60–69	$1,7 \pm 0,3$	-
70–79	$3,0 \pm 0,4$	-
Стадия TNM:		
I	$2,0 \pm 0,2$	
II	$2,0 \pm 0,2$	-
III	$1,2 \pm 0,4$	0,04
IV	$1,3 \pm 0,2$	-
Гистологический вариант опухоли:		
светлоклеточный	$1,3 \pm 0,3$	-
хромофобный	$2,0 \pm 0,1$	-
веретенноклеточный	$2,5 \pm 0,3$	-
папиллярный	$3,1 \pm 0,3$	0,01
Градация ядра по Фурману:		
GI	$2,1 \pm 0,3$	
GII	$2,1 \pm 0,4$	-
GIII	$1,4 \pm 0,3$	-
GIV	$1,5 \pm 0,3$	-
Размер опухолевого узла, см:		
менее 7	$2,0 \pm 0,2$	
7 и более	$1,1 \pm 0,2$	0,02
Регионарные и отдаленные метастазы:		
отсутствуют	$1,9 \pm 0,3$	
имеются	$0,9 \pm 0,2$	0,007

балла, при GII —  $2,1 \pm 0,4$  балла, при GIII —  $1,4 \pm 0,6$  балла и при GIV —  $1,5 \pm 0,3$  балла (см. табл. 2).

При размере опухолевого узла менее 7 см экспрессия маркера была равной  $2,0 \pm 0,2$  балла, а при величине опухоли 7 см и более достоверно уменьшалась до  $1,1 \pm 0,2$  балла (см. табл. 2).

В локализованных опухолях экспрессия bcl-2 составила  $1,9 \pm 0,2$  балла, а в метастатических она достоверно снижалась до  $0,9 \pm 0,2$  балла (см. табл. 2; рис. 1).

Анализ 5-летней послеоперационной выживаемости больных по Каплану – Мейеру, в зависимости от уровня экспрессии онкопротеина bcl-2 показал, что когда экспрессия bcl-2 была 3 балла и более, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню составила 0,91, а когда экспрессия bcl-2 была 2 балла и менее, тогда ни один пациент не дожил до 5 лет. При сравнении кривых выживаемости больных с использованием логарифмического рангового критерия

было получено, что различия кривых достоверны (log-rank-test;  $p = 0,003$ ) (см. рис. 2.).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что в целом для РП характерны низкие показатели экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2. Обнаружены взаимосвязи экспрессии bcl-2 с клинической стадией, размером опухолевого узла, гистологическим типом опухоли, наличием метастазов, поэтому исследование экспрессии bcl-2 может быть использовано в качестве дополнительного фактора прогноза при ПКР. Отсутствие экспрессии bcl-2 в клетках опухоли может служить критерием вероятного возникновения метастазов. Экспрессия bcl-2 влияла на 5-летнюю послеоперационную выживаемость больных, низкий уровень экспрессии bcl-2 – неблагоприятный фактор прогноза послеоперационной выживаемости больных ПКР.

## ЛИТЕРАТУРА

- Uchida T., Gao J.P., Wang C., Jiang S.X., Muramoto M., Satoh T. et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 59: 615–20.
- Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas. *Cancer Invest.* 2002; 20: 324–32.
- Huang A., Fone P.D., Gandour-Edwards R., White R.W., Low R.K. Immunohistochemical analysis of Bcl-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1999; 162: 610–3.
- Zhang X., Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma. *Urology*. 2000; 56: 510–1.
- Гуторов С.Л., Степанова Е.В., Вишневецкая Я.В., Черноглазова Е.В., Соколова И.Н., Матвеев В.Б. Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1–2N0M0. *Онкоурология*. 2007; 4: 21–5.
- Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis. *Pathol. Res. Pract.* 1997; 193: 1–7.
- Itoi Y., Bilim V., Takahashi K., Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br. J. Cancer*. 2004; 90: 200–5.
- Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl – 2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology*. 1998; 51: 1057–61.
- Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N. et al. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome. *Anticancer Res.* 2002; 22: 121–8.
- Sanchez Tejido A., Sanchez Chapado M., Duarte Ojeda J.M., Tamayo Ruiz J.C., Ruiz Ramos P., Ruiz Villaespesa A., Leiva Galvis O. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors. *Actas Urol. Esp.* 2002; 26: 41–5.
- Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 257–64.
- Paraf F., Gogusev J., Chretien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours. *J. Pathol.* 1995; 177(3): 247–52.
- Skolarikos A., Alivizatos G., Bamias A., Mitropoulos D., Ferakis N., Deliveliotis C., Dimopoulos M.A. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? *Int. J. Urol.* 2005; 12: 563–9.
- Kanamaru H., Li B., Miwa Y., Akino H., Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma. *Urol. Res.* 1999; 27: 169–73.
- Лоран О.Б., Франк Г.А., Серегин А.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Серегин А.А., Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки. *Онкоурология*. 2008; 2: 16–21.
- Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Pammer J., Exner M., Regele H., Haitel A., Weninger W., Horvat R., Susani M. Expression of bcl-2, bcl-x, bax and bak in renal parenchyma, oncocytomas and renal cell carcinomas. *Pathol. Res. Pract.* 1998; 194: 837–45.
- Kallio J.P., Hirvikoski P., Luukkaala T., Tammela T.L., Kellokumpu-Lehtinen P., Martikainen P.M. Renal cell carcinoma MIB-1, Bax and Bcl-2 expression and prognosis. *J. Urol.* 2004; 172: 2158–61.
- Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morfolologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 655–63.

## REFERENCES

- Uchida T., Gao J.P., Wang C., Jiang S.X., Muramoto M., Satoh T. et al. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 59: 615–20.
- Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in renal cell carcinomas. *Cancer Invest.* 2002; 20: 324–32.
- Huang A., Fone P.D., Gandour-Edwards R., White R.W., Low R.K. Immunohistochemical analysis of Bcl-2 protein expression in renal cell carcinoma. *J. Urol.* 1999; 162: 610–3.
- Zhang X., Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma. *Urology*. 2000; 56: 510–1.
- Gutorov S.L., Stepanova E.V., Vishnevskaya Ya.V., Chernoglazova E.V., Sokolova I.N., Matveev V.B. Prognostic value of the expression timidinfosaurilaza, Bcl-2 and Ki-67 in kidney cancer T1–2N0M0. *Onkourologiya*. 2007; 4: 21–5. (in Russian)
- Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis. *Pathol. Res. Pract.* 1997; 193: 1–7.
- Itoi Y., Bilim V., Takahashi K., Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients. *Br. J. Cancer*. 2004; 90: 200–5.
- Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl – 2, and Bax expression in renal cell carcinoma. *Urology*. 1998; 51: 1057–61.
- Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N. et al. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome. *Anticancer Res.* 2002; 22: 121–8.
- Sanchez Tejido A., Sanchez Chapado M., Duarte Ojeda J.M., Tamayo Ruiz J.C., Ruiz Ramos P., Ruiz Villaespesa A., Leiva Galvis O. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors. *Actas Urol. Esp.* 2002; 26: 41–5.
- Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma. *Int. J. Urol.* 2006; 13: 257–64.
- Paraf F., Gogusev J., Chretien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours. *J. Pathol.* 1995; 177(3): 247–52.
- Skolarikos A., Alivizatos G., Bamias A., Mitropoulos D., Ferakis N., Deliveliotis C., Dimopoulos M.A. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? *Int. J. Urol.* 2005; 12: 563–9.
- Kanamaru H., Li B., Miwa Y., Akino H., Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma. *Urol. Res.* 1999; 27: 169–73.
- Loran O.B., Frank G.A., Seregin A.V., Zavalishina L.Ye., Andreeva Yu.Yu., Seregin A.A., Shustitskiy N.A. Factors of apoptosis and proliferation in kidney cancer. *Onkourologiya*. 2008; 2: 16–21. (in Russian)
- Shustitskiy N.A. *Factors of Apoptosis and Proliferation in Kidney cancer. [Fakторы apoptoza i proliferatsii v techenii raka pochki]: Diss. Moscow; 2007. (in Russian)*
- Pammer J., Exner M., Regele H., Haitel A., Weninger W., Horvat R., Susani M. Expression of bcl-2, bcl-x, bax and bak in renal parenchyma, oncocytomas and renal cell carcinomas. *Pathol. Res. Pract.* 1998; 194: 837–45.
- Kallio J.P., Hirvikoski P., Luukkaala T., Tammela T.L., Kellokumpu – Lehtinen P., Martikainen P.M. Renal cell carcinoma MIB-1, Bax and Bcl-2 expression and prognosis. *J. Urol.* 2004; 172: 2158–61.
- Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morfolologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6: 655–63.

Поступила 03.03.15