

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК 616.61-006.04-018.53-076.5

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

## ИНТРАТУМОРАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;  
<sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул, Россия

*В работе исследовано прогностическое значение подсчета интратуморальных стромальных тучных клеток (ТК) при почечно-клеточном раке. Материалом для исследования послужил операционный материал 63 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 1,2$  года. Мужчин было 34 (54%), женщин – 29 (46%). Выявлены корреляционные взаимосвязи плотности распределения ТК в опухоли с клинической стадией заболевания ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ), наличием регионарных и дистантных метастазов ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,0001$ ), градацией опухоли по Fuhrman ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,001$ ) и послеоперационной выживаемостью больных ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,001$ ). Не было обнаружено взаимосвязи числа ТК в опухоли с полом ( $r = -0,03$ ;  $p = 0,8$ ), возрастом больных ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,25$ ) и гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,19$ ). Возрастание числа интратуморальных стромальных ТК в опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Высокое содержание ТК в опухоли – неблагоприятный прогностический фактор выживаемости больных.*

**Ключевые слова:** рак почки; тучные клетки; прогноз.

**Для цитирования:** Казарцев А.В., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Климачев В.В. Интратуморальные стромальные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22(1): 21–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-21-24>

**Для корреспонденции:** Черданцева Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии; 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, E-mail: [drakon@agmu.ru](mailto:drakon@agmu.ru).

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

## INTRATUMORAL STROMAL MAST CELLS IN RENAL CELL CARCINOMA: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL COMPARISONS

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

<sup>2</sup>Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, 656049, Russian Federation

*In the work there was investigated the prognostic value of the counting of intratumoral stromal mast cells (MC) in renal cell carcinoma. Tissue samples were obtained intraoperatively from 63 patients with renal cell carcinoma. The average age of patients accounted for  $58.2 \pm 12$  years. There were observed 34 (54%) men and 29 (46%) women. There were revealed correlation relationships between the density of distribution of mast cells in tumor and the clinical stage of the disease ( $r = 0.69$ ;  $p = 0.0001$ ), tumor nodule size ( $r = 0.58$ ;  $p = 0.0001$ ), the presence of regional and distant metastases ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.0001$ ), tumor grade according to the criteria of Fuhrman ( $r = 0.89$ ;  $p = 0.001$ ), and postoperative survival of patients ( $r = 0.40$ ;  $p = 0.001$ ). There was found no interrelationship between the number of MC in tumor with the gender ( $r = -0.03$ ;  $p = 0.8$ ), age ( $r = -0.15$ ;  $p = 0.25$ ), and the histological type of tumor ( $r = 0.16$ ;  $p = 0.19$ ). The gain in the number of intratumoral stromal MC in carcinoma can be considered as a predictor of the possible appearance of metastases. The high amount of MC in tumor has been shown to correlate with a poor prognosis of the patients with renal cell carcinoma.*

**Key words:** renal cell carcinoma; mast cell; prognosis.

**For citation:** Kazarcev A.V., Cherdanceva T.M., Bobrov I.P., Lazarev A.F., Klimachev V.V. Intratumoral stromal mast cells in renal cell carcinoma: clinical and morphological comparisons. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22(1): 21–24. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-21-24>

**For correspondence:** Tatyana M. Cherdanceva, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, Embryology; Barnaul, 656038, Russian Federation.  
E-mail: [drakon@agmu.ru](mailto:drakon@agmu.ru).

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 07 July 2016  
Accepted 28 July 2016

Интерес к изучению микроокружения клеток злокачественных новообразований, и в том числе к стромальным интратуморальным тучным клеткам (ТК), сохраняется на протяжении последних десятилетий [1–6].

ТК присутствуют в нормальной и патологически измененной почке [7, 8]. Имеется небольшое количество работ, посвященных исследованию прогностического значения ТК при почечно-клеточном

раке (ПКР). По данным В. Tuna и соавт. [9], содержание интратуморальных ТК значительно выше при раке почки (РП), чем в нормальной почечной ткани, что, по мнению данных авторов, объясняется их участием в туморогенезе. Однако авторами не было найдено взаимосвязей между числом ТК в опухоли и важными факторами прогноза ПКР: полом и возрастом больных, клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла, градацией по Fuhrman, при этом количество ТК было значительным в светлоклеточных карциномах. Более высокое число интратуморальных ТК в светлоклеточных карциномах авторы объясняют высокой метаболической потребностью данного гистологического типа рака почки (РП). Аналогичные данные получили и другие авторы [10]. В то же время М.Е. Guldur и соавт. [11] нашли значимые корреляции между числом ТК в опухоли и клинической стадией, градацией по Fuhrman, размером и гистологическим типом опухоли.

Таким образом, работы, посвященные исследованию прогностического значения интратуморальных стромальных ТК при ПКР, немногочисленны и противоречивы, и поэтому данный элемент микроокружения опухоли нуждается в дальнейшем изучении.

Целью работы стало исследование интратуморальных стромальных ТК при ПКР, поиск взаимосвязей с важными клинико-анатомическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью больных.

## Материал и методы

Изучен операционный материал 63 больных ПКР, из них мужчин было 34 (54%), женщин – 29 (46%). Средний возраст пациентов составил  $58,2 \pm 1,2$  года. Во всех наблюдениях ПКР классифицировали в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 г. По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак – 52 случая; папиллярный рак – 5; хромофобный рак – 3; веретенчатый (саркоматоидный) рак – 3.

Степень распространенности опухолевого процесса оценивалась в соответствии с TNM-классификацией злокачественных опухолей (TNM. Classification of Malignant Tumors, edited by L.H. Sobin, 2002) [12]. Среди наших пациентов I клинической стадии (T1N0M0) соответствовали 47 (74,6%) больных; II стадии (T2N0M0) – 3 (4,8%) больных; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 8 (12,7%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 5 (7,9%). Степень злокачественности опухолевых клеток оценивали по S.A. Fuhrman и соавт. (1982 г.) [13]. Степени анаплазии G1 соответствовала 31 (49,2%) опухоль, степени анаплазии G2 – 14 (22,2%) опухолей, степени анаплазии G3 – 13 (20,6%) опухолей и степени анаплазии G4 – 5 (8%) опухолей.

Карцином с регионарными и отдаленными метастазами было 11 (17,5%), локализованных опухолей – 52 (82,5%).

Средний размер опухолевого узла составил  $7,1 \pm 0,3$  см.

Контролем служила ткань почек, забранная из максимально удаленных от опухоли участков, без выраженных явлений воспаления и склероза.

Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 ч. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и на кислые мукополисахариды коллоидным железом по Гале. ТК выявляли иммуногистохимическим методом с помощью моноклональных антител C-kit (CD117) (клон A4052, разведение 1:200, ДАКО) по рекомендованному производителем протоколу. Высчитывали среднее количество ТК в 3 полях зрения при увеличении микроскопа в 400 раз.

Сведения о выживаемости больных получали по данным регистра злокачественных заболеваний и амбулаторных карт (за 2010–2016 гг.). 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 Kaplan–Meier, достоверность различий показателей выживаемости оценивали с помощью log-rank теста.

## Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что в неизменной ткани почки ТК располагались поодиночке или группами. Они имели круглую, овальную или отростчатую форму и располагались преимущественно в интерстициальной ткани, возле сосудов и между канальцами. В среднем число ТК в ткани почки составило  $2,3 \pm 0,2$  в 3 полях зрения при увеличении микроскопа в 400 раз.

Среди всех больных ПКР вне зависимости от пола, возраста, гистологического типа и других клинико-морфологических показателей разброс средних значений плотности распределения ТК колебался в интервале 0–10. Среднее значение плотности распределения ТК при ПКР составило  $2,5 \pm 0,2$ .

Сопоставление среднего числа ТК в строме опухоли с прогностически важными клинико-анатомическими факторами ПКР позволило выявить некоторые корреляционные взаимосвязи. Плотность распределения ТК была взаимосвязана с клинической стадией заболевания ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,0001$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,0001$ ), наличием регионарных и дистантных метастазов ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,0001$ ), степенью анаплазии опухоли по Fuhrman ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,001$ ) и послеоперационной выживаемостью больных ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,001$ ). Не было обнаружено корреляции с полом ( $r = -0,03$ ;  $p = 0,8$ ), возрастом больных ( $r = -0,15$ ;  $p = 0,25$ ) и гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,19$ ) (табл. 1).

Среднее значение ТК в опухолях у мужчин составило  $2,6 \pm 0,2$ , у женщин –  $2,4 \pm 0,2$  ( $p = 0,6$ ) (табл. 2).

В зависимости от возраста пациентов средние показатели числа ТК составили: у больных в возрасте 30–39 лет –  $1 \pm 0,4$ ; 40–49 лет –  $3,7 \pm 0,4$ ; 50–59 лет –  $2,5 \pm 0,3$ ; 60–69 лет –  $2,4 \pm 0,3$  и 70–79 лет –  $1,8 \pm 0,25$ . Таким образом, самые высокие показатели ТК в строме опухоли наблюдались в возрастной группе

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи плотности распределения ТК с клинико-морфологическими параметрами ПКР

Клинико-морфологический параметр	Коэффициент корреляции <i>r</i>	<i>p</i>
Клиническая стадия	0,69	0,0001
Размер опухолевого узла	0,58	0,0001
Наличие регионарных и дистантных метастазов	0,48	0,0001
Степень анаплазии опухоли по Fuhrman	0,89	0,001
Послеоперационная выживаемость больных	0,40	0,001
Пол пациентов	0,03	–
Возраст пациентов	–0,15	–
Гистологический вариант опухоли	0,16	–

больных 40–49 лет, а самые низкие в группе 30–39 лет (см. табл. 2).

При анализе содержания ТК в зависимости от клинической стадии заболевания по TNM получены следующие результаты: у пациентов с I стадией среднее число ТК составило  $1,85 \pm 0,15$ ; при II стадии число ТК возрастало до  $2,7 \pm 0,4$ ; при III стадии количество ТК увеличивалось до  $4,3 \pm 0,4$ , и в IV стадии оно равнялось  $6,3 \pm 0,6$ . Таким образом, в III и IV стадиях отмечали достоверное увеличение числа ТК по сравнению с I стадией, а в IV стадии среднее число гранул серебра (AgNORs) значимо возрастало по сравнению с III стадией патологического процесса (см. табл. 2).

При исследовании различных гистологических вариантов ПКР наибольшее среднее количество ТК обнаружено в веретенноклеточной карциноме ( $6,3 \pm 0,6$ ), а наименьшее число – при папиллярном раке ( $1,05 \pm 0,4$ ). Промежуточное положение занимали хромофобный ( $2,4 \pm 0,4$ ) и светлоклеточный рак ( $2,5 \pm 0,2$ ). Таким образом, наибольшее число ТК выявляли в веретенноклеточном варианте рака, а наименьшее – в папиллярном (см. табл. 2).

При сопоставлении степени ядерной атипии по Fuhrman с числом ТК получены следующие результаты: при GI число ТК составило  $1,1 \pm 0,1$ , при GII оно возрастало до  $2 \pm 0,2$ , при GIII оно составило  $4,8 \pm 0,3$ , и при GIV –  $6,3 \pm 0,5$ . Таким образом, обнаружено достоверное возрастание числа стромальных ТК при увеличении степени анаплазии клеток опухоли (см. табл. 2).

При размере опухолевого узла менее 7 см число стромальных ТК равнялось  $1,9 \pm 0,15$ , а при размере 7 см и более количество ТК в опухоли достоверно увеличивалось – до  $4,7 \pm 0,4$  (см. табл. 2).

В опухоли больных без регионарных и отдаленных метастазов содержание ТК составило  $2 \pm 1,2$ , а при наличии метастазов оно достоверно возрастало – до  $4,7 \pm 0,4$  (см. табл. 2; рис. 1, см. 3-ю полосу обложки).

Для оценки отдаленных результатов – 5-летней послеоперационной выживаемости больных в зависимости от среднего числа стромальных ТК в опухоли, новообразования нами были разделены на 2

Таблица 2

Содержание ТК в опухоли в зависимости от клинико-морфологических параметров ПКР

Клинико-морфологические параметры	Количество ТК	<i>p</i>
Пол:		
мужчины	$2,6 \pm 0,2$	
женщины	$2,4 \pm 0,2$	–
Возраст, лет:		
30–39	$1,0 \pm 0,4$	
40–49	$3,7 \pm 0,4$	0,005
50–59	$2,5 \pm 0,3$	–
60–69	$2,4 \pm 0,3$	–
70–79	$1,8 \pm 0,25$	–
Стадия TNM:		
I	$1,85 \pm 0,15$	
II	$2,7 \pm 0,4$	–
III	$4,3 \pm 0,4$	0,003
IV	$6,3 \pm 0,6$	0,005
Гистологический вариант опухоли:		
папиллярный	$1,05 \pm 0,4$	
хромофобный	$2,4 \pm 0,4$	–
светлоклеточный	$2,5 \pm 0,2$	–
веретенноклеточный	$6,3 \pm 0,6$	0,00005
Градация по Fuhrman:		
GI	$1,1 \pm 0,1$	
GII	$2,0 \pm 0,2$	0,000006
GIII	$4,8 \pm 0,3$	0,0000001
GIV	$6,3 \pm 0,5$	0,007
Размер опухолевого узла, см:		
< 7,0	$1,9 \pm 0,15$	
≥ 7,0	$4,7 \pm 0,4$	0,0000001
Метастазы:		
N0	$2,0 \pm 1,2$	
N+	$4,7 \pm 0,4$	0,0000001

группы: 1-ю группу составили карциномы с малым числом ТК (<3), во 2-ю группу включены карциномы с большим числом ТК (≥3). При анализе по Каплану–Мейеру обнаружено, что когда число ТК в опухоли составляло менее 3, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню составила 1 (100%), а когда количество ТК в опухоли составляло 3 и более, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню снижалась до 0,62 (62%). При сравнении выживаемости групп больных с использованием логарифмического рангового критерия установлено, что различия данных достоверны (log-rank  $p = 0,00015$ ) (рис. 2).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что число стромальных ТК в опухоли взаимосвязано с рядом важных прогностических клинико-анатомических факторов ПКР, и поэтому данный параметр может быть использо-

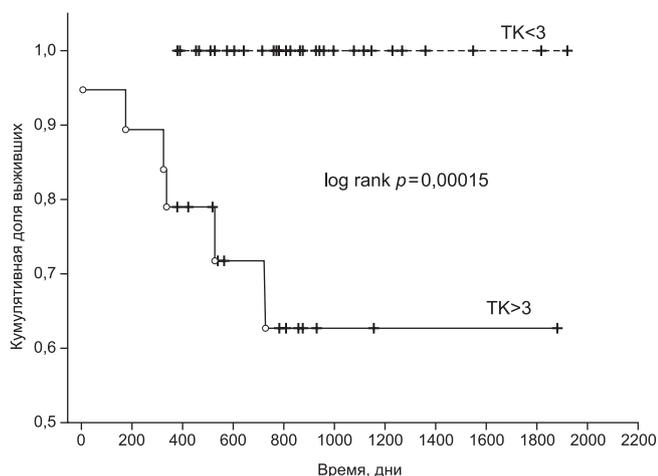


Рис. 2. Кумулятивная пропорция 5-летней выживаемости больных ПКР в зависимости от числа ТК в опухоли.

ван в качестве дополнительного фактора прогноза. Увеличение количества ТК в опухоли можно рассматривать как критерий вероятного возникновения метастазов опухоли. Выявлена взаимосвязь между числом ТК и выживаемостью больных: высокий уровень содержания ТК является неблагоприятным фактором 5-летней послеоперационной выживаемости больных при ПКР.

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарев А.Ф., Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Брюханов В.М., Авдалян А.М. и др. Тучные клетки и опухолевый рост. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 46(4): 59–63.
2. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Гервальд В.Я. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические параллели. *Медицина в Кузбассе*. 2011; 10(2): 48–51.
3. Conti P., Castellani M.L., Kempuraj D. et al. Role of mast cells in tumor growth. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007; 37(4): 315–22.
4. Maltby S., Khazaie K., McNagny K.M. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immunomodulation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1796(1): 19–26.
5. Liu J., Zhang Y., Zhao J., Yang Z., Li D., Katirai F., Huang B. Mast cell: insight into remodeling a tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(2): 177–84.
6. Rigoni A., Colombo M.P., Pucillo C. The role of mast cells in molding the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2015; 8(3): 167–76.
7. Roberts I.S., Brenchley P.E. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53(11): 858–62.

8. Ehara T., Shigematsu H. Mast cell in kidney. *Nephrology*. 2003; 8(3): 130–8.
9. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M., Mungan M.U., Kirkali Z. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol.* 2006; 50(3): 530–4.
10. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S., Kosari F., Meysamie A.P. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42(1): 109–12.
11. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I., Ciftci H., Dincoglu D., Gumus K. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64(3): 300–3.
12. Sobin L.H., Wittekind Ch. *UICC – TNM Classification of Malignant Tumors*. New York: Wiley-Liss; 2002; 193–5.
13. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6(7): 655–63.

#### REFERENCES

1. Lazarev A.F., Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Klimachev V.V., Brijuhanov V.M., Avdaljan A.M. et al. Mast cells and tumor growth. *Siberian journal of oncology*. 2011; 46(4): 59–63. (in Russian)
2. Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Bryukhanov V.M., Lazarev A.F., Avdalyan A.M., Gerval'd V.Yu. Mast cells in a kidney cancer: clinicopathological parallels. *Meditsina v Kuzbasse*. 2011; 10(2): 48–51. (in Russian)
3. Conti P., Castellani M.L., Kempuraj D. et al. Role of mast cells in tumor growth. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2007; 37(4): 315–22.
4. Maltby S., Khazaie K., McNagny K.M. Mast cells in tumor growth: angiogenesis, tissue remodelling and immunomodulation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2009; 1796(1): 19–26.
5. Liu J., Zhang Y., Zhao J., Yang Z., Li D., Katirai F., Huang B. Mast cell: insight into remodeling a tumor microenvironment // *Cancer Metastasis Rev.* 2011; 30(2): 177–84.
6. Rigoni A., Colombo M.P., Pucillo C. The role of mast cells in molding the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2015; 8(3): 167–76.
7. Roberts I.S., Brenchley P.E. Mast cells: the forgotten cells of renal fibrosis. *J. Clin. Pathol.* 2000; 53(11): 858–62.
8. Ehara T., Shigematsu H. Mast cell in kidney. *Nephrology*. 2003; 8(3): 130–8.
9. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M., Mungan M.U., Kirkali Z. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol.* 2006; 50(3): 530–4.
10. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S., Kosari F., Meysamie A.P. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.* 2010; 42(1): 109–12.
11. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I., Ciftci H., Dincoglu D., Gumus K. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc.* 2014; 64(3): 300–3.
12. Sobin L.H., Wittekind Ch. *UICC – TNM Classification of malignant tumors*. New York: Wiley-Liss.; 2002: 193–5.
13. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1982; 6(7): 655–63.

Поступила 07.07.16  
Принята к печати 28.07.16