DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-27-34

CC BY 4.0

Прогностическое значение уровня экспрессии гена *BAP1* у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком

К.О. Цеденова[1], В.Б. Матвеев[2], С.Д. Бежанова[2], Д.Г. Заридзе[2], П.В. Кононец[2]

[1]ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Кермен Олеговна Цеденова *k.o.tsedenova@gmail.com*

Введение. Существует недостаточно данных о влиянии уровня экспрессии гена *BAP1* на прогноз пациентов, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой темы.
Цель исследования – оценка прогностического значения уровня экспрессии *BAP1* у больных светлоклеточным раком почки.
Материалы и методы. В ретроспективное исследование на основе базы данных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2009–2013 гг. включены пациенты со светлоклеточным почечно-клеточным раком, разделенные на 2 группы в зависимости от статуса *BAP1*. Основные оцениваемые параметры: уровень экспрессии гена *BAP1*, 5-летняя общая (ОВ), безрецидивная (БРВ) и опухолеспецифическая (ОСВ) выживаемость.
Результаты. В группу BAP1+ включено 40 пациентов, группу BAP1– составили 53 пациента. Достоверных различий по параметрам, способным влиять на прогноз, между исследуемыми группами не зафиксировано, 5-летняя ОВ была выше в группе BAP1+ (76,0 %) в сравнении с группой BAP1– (58,0 %) (p = 0,040). Достоверных различий 5-летней БРВ и ОСВ не отмечено.
Выводы. У пациентов с мутацией *BAP1* отмечены достоверно более высокие показатели ОВ, но мутация *BAP* не показала статистически значимого влияния на БРВ и ОСВ.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, ген *BAP1*

Для цитирования: Цеденова К.О., Матвеев В.Б., Бежанова С.Д. и др. Прогностическое значение уровня экспрессии гена *BAP1* у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком. Хирургия и онкология 2024;14(3):27–34.
DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-27-34

Prognostic value of the *BAP1* gene expression level in patients with clear cell renal cell carcinoma

K.O. Tsedenova[1], V.B. Matveev[2], S.D. Bezhanova[2], D.G. Zaridze[2], P.V. Kononets[2]

[1]S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 Vtoroy Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;
[2]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Kermen Olegovna Tsedenova *k.o.tsedenova@gmail.com*

Introduction. There is a lack of evidence of *BAP1* expression on patient prognosis, that indicates the need for further study of this topic.
Aim. To evaluate *BAP1* expression level in clear cell kidney cancer patients.
Materials and methods. We included in a retrospective study based on N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology database from 2009 to 2013 patients with clear cell kidney cancer, who were divided into 2 groups depending on *BAP1* status. Primary endpoints were *BAP1* expression level, 5-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and cancer-specific survival (CSS).
Results. 40 patients were included in the BAP1+ group, 53 patients – in the BAP1– group. There were no statistically significant differences in parameters that could affect the prognosis between our groups. 5-year OS was higher in the BAP1+ group (76.0 %) compared to BAP1– (58.0 %) (p = 0.040). There were no statistically significant differences between 5-year DFS and CSS.

Conclusions. *BAP1*+ patients had significantly higher OS, but *BAP1* mutation didn't affect DFS and CSS.

Keywords: clear cell kidney cancer, *BAP1*

For citation: Tsedenova K.O., Matveev V.B., Bezhanova S.D. et al. Prognostic value of the *BAP1* gene expression level in patients with clear cell renal cell carcinoma. Khirurgiya i onkologiya = Surgery and Oncology 2024;14(3):27–34. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2949-5857-2024-14-3-27-34

Введение

Существует множество генетических подтипов рака почки, каждый из которых обладает своими прогностическими особенностями [1]. Одним из основных генов, участвующих в процессе онкогенеза почечноклеточного рака (ПКР), является *BAP1* [1, 2] – белок семейства деубиквитилазы, который связывается с BRCA1 и выполняет роль супрессора опухолевого роста [3, 4]. *BAP1*-опосредованное деубиквитинирование регулирует убиквитинирование H2A гистонов путем модификации структуры хроматина и подавления экспрессии генов, участвующих в процессе онкогенеза [5–7]. *BAP1* участвует в процессе рекомбинации ДНК, координируя BRCA1, BARD1 и RAD51, и тем самым поддерживает стабильность генома, препятствуя развитию онкологического заболевания [5]. К функциям гена *BAP1* также относится контроль клеточного цикла и пролиферации, регуляция контролируемой гибели клеток путем активации апоптоза и ферроптоза. Регуляция апоптоза осуществляется с помощью связывания *BAP1* с инозитол-1,4,5-трифосфат-рецептором 3-го типа (IP3R11) [8–11].

Наличие мутации в гене *BAP1* повышает риск развития первично-множественных злокачественных новообразований [12]. Также, по данным работы A. Haugh и соавт., мутация гена *BAP1* ассоциирована с более ранним началом заболевания в сравнении со спорадическими опухолями почек [13].

Однако ранее проведенные исследования клинической значимости мутации *BAP1* у больных светлоклеточным раком почки ограничены. В российской научной литературе мало данных о влиянии уровня экспрессии гена *BAP1* на прогноз пациентов, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этой темы.

Целью нашего **исследования** является оценка влияния наличия мутации гена *BAP1* на отдаленные результаты лечения больных светлоклеточным раком почки, а также определение клинических характеристик популяции пациентов с наличием мутации *BAP1*.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование на основании базы данных медицинских записей пациентов с кодом МКБ-10 С64 из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период 2009–2013 гг. В исследование включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом светлоклеточного ПКР с любой стадией заболевания, которым было проведено хирургическое лечение, вне зависимости от пола и возраста. Выбор объема операции (резекция почки либо нефрэктомия) осуществлялся на усмотрение оперирующего хирурга. В настоящее исследование пациенты включены при наличии информированного добровольного согласия на участие.

Объекты исследования – парафиновые блоки, содержащие образцы ткани опухоли почки. После выполнения иммуногистохимического исследования образцов опухолевой ткани с антителами против *BAP1* пациенты были распределены на 2 группы в соответствии с уровнем экспрессии данного гена: в 1-ю группу вошли больные с *BAP1*+, во 2-ю группу – с *BAP1*–.

Основные оцениваемые параметры: уровень экспрессии гена *BAP1*, 5-летняя общая (ОВ), безрецидивная (БРВ) и опухолеспецифическая (ОСВ) выживаемость. Также мы оценивали взаимосвязь наличия мутации в гене *BAP1* с полом, возрастом постановки диагноза, стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли. Кроме того, нами был проведен одно- и многофакторный анализ критериев, которые влияют на выживаемость.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Медиану наблюдения оценивали обратным методом Каплана–Мейера. Кривые показателей ОВ, БРВ и ОСВ построены по методу Каплана–Мейера (ОВ рассчитывали от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента, БРВ – от даты начала лечения до даты прогрессирования, даты смерти или даты последнего наблюдения, ОСВ – от даты начала лечения до даты смерти от онкологического заболевания или даты последнего наблюдения). Для оценки влияющих на выживаемость факторов в ходе одно- и многофакторного анализа использовали регрессионную модель Кокса (*Cox*-регрессию). Для изучения критериев, способных указывать на высокий риск наличия у пациента мутации *BAP1*, использовали логистическую регрессию. Достоверность различий между качественными параметрами проводилась по критерию χ^2, точного теста Фишера, двустороннего *p*-value при помощи построения таблиц сопряженности признаков, непараметрических – с использованием *t*-критерия Манна–Уитни. Различия в выживаемости оценивались по методу *log-rank*. Мы считали значение $p < 0{,}05$ статистически значимым.

Результаты

В архиве по нашему запросу было идентифицировано 148 медицинских записей больных светлоклеточным

ПКР, которым проводилось хирургическое вмешательство. Из них в анализ включены данные 93 пациентов, схема отбора показана на рис. 1.

В группу *BAP1+* включено 40 пациентов, группу *BAP1–* составили 53 пациента. Общая характеристика групп представлена в табл. 1.

Достоверных различий по изучаемым параметрам не зафиксировано. Медиана возраста в обеих группах составила 59 лет. Среди пациентов группы BAP+ было 10 (25,0 %) женского пола, 12 (30,0 %) больных с пораженными регионарными лимфатическими узлами и/или метастазами.

Однако наблюдалась тенденция к большему числу пациентов с метастазами в группе BAP– (21 пациент, 39,6 %) в сравнении с группой BAP+ (9 пациентов, 22,5 %) (p = 0,080). Схожая тенденция отмечалась и в отношении пораженных регионарных лимфатических узлов: у больных группы BAP– (16 пациентов, 30,2 %) в сравнении с BAP+ (6 пациентов, 15,0 %), но различия не были статистически значимы (p = 0,088). Также в группе BAP– недостоверно чаще встречались пациенты с низкой степенью дифференцировки опухоли (26 пациентов, 49,1 %) в сравнении с больными BAP+ (13 пациентов, 32,5 %) (p = 0,109). Также были исследованы уровни следующих лабораторных показателей: концентрация HGB, билирубин, креатинин, глюкоза, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в обеих группах (табл. 2).

Ни по одному из изучаемых показателей крови не отмечалось достоверных различий между исследуемыми группами (p >0,05). Также изучены показатели ОВ, БРВ, ОСВ у больных светлоклеточным раком почки в зависимости от уровня экспрессии гена *BAP1*.

Рис. 1. *Блок-схема отбора медицинских записей пациентов для исследования*

Fig. 1. *Flowchart for selecting patient medical records for the study*

Таблица 1. *Общая характеристика исследуемых групп пациентов в зависимости от уровня экспрессии гена BAP1*

Table 1. *General characteristics of the studied groups of patients depending on the level of BAP1 gene expression*

Признак / Variable	*BAP1+*, *n* (%) (*n* = 40)	*BAP1–*, *n* (%) (*n* = 53)	*p*
Пол: / Sex:			
женский / female	30 (75,0)	34 (64,2)	0,263
мужской / male	10 (25,0)	19 (35,8)	
Возраст: / Age:			
<30 лет / <30 years	0 (0,0)	1 (1,9)	0,223
30–50 лет / 30–50 years	3 (7,5)	10 (18,9)	
50–70 лет / 50–70 years	35 (87,5)	37 (69,8)	
>70 лет / >70 years	2 (5,0)	5 (9,4)	
ИМТ: / BMI:			
18,5–25	10 (25,0)	21 (39,6)	0,325
25–30	16 (40,0)	18 (34,0)	
>30	14 (35,0)	14 (26,4)	
Стадия T: / Stage T:			0,222
T1–2	11 (27,5)	9 (17,0)	
T3–4	29 (72,5)	44 (83,0)	
Наличие метастазов (M): / Presence of metastases (M):			
есть / yes	9 (22,5)	21 (39,6)	0,080
нет / no	31 (77,5)	32 (60,4)	
Наличие пораженных регионарных лимфатических узлов (N): / Presence of affected regional lymph nodes (N):			
есть / yes	6 (15,0)	16 (30,2)	0,088
нет / no	34 (85,0)	37 (69,8)	
Степень дифференцировки опухоли: / Degree of tumor differentiation:			0,109
G1–2	27 (67,5)	27 (50,9)	
G3–4	13 (32,5)	26 (49,1)	

Примечание. *Здесь и в табл. 2–7: ИМТ – индекс массы тела.*

Note. *Here and in the tables 2–7: BMI – body mass index.*

Медиана наблюдения составила 71,75 мес. 5-летняя ОВ достоверно выше в группе BAP1+ (76,0 %) в сравнении с группой BAP1– (58,0 %) (p = 0,040). Данные 5-летней ОВ представлены на рис. 2.

Таблица 2. *Лабораторные показатели групп пациентов в зависимости от уровня экспрессии гена BAP1*

Table 2. *Laboratory parameters of patient groups depending on the level of BAP1 gene expression*

Показатель Indicator	*BAP1*+, *n* (%) (*n* = 40)	*BAP1*–, *n* (%) (*n* = 53)	*p*
HGB: в норме normal понижен low	 20 (50,0) 20 (50,0)	 30 (56,6) 23 (43,4)	0,527
Лейкоциты: Leukocytes: в норме normal понижены low повышены increased	 37 (92,5) 0 (0,0) 3 (7,5)	 42 (79,2) 3 (5,7) 8 (15,1)	0,146
Нейтрофилы: Neutrophils: в норме normal понижены low повышены increased	 37 (92,5) 0 (0,0) 3 (7,5)	 48 (90,6) 1 (1,9) 4 (7,5)	0,682
Тромбоциты: Platelets: в норме normal понижены low повышены increased	 32 (80,0) 4 (10,0) 4 (10,0)	 42 (79,2) 8 (15,1) 3 (5,7)	0,597
Глюкоза: Glucose: в норме normal повышена increased	 24 (60,0) 16 (40,0)	 33 (62,3) 20 (37,7)	0,824
Креатинин: Creatinine: в норме normal повышен increased	 29 (72,5) 11 (27,5)	 37 (69,8) 16 (30,2)	0,777
Билирубин: Bilirubin: в норме normal повышен increased	 35 (87,5) 5 (12,5)	 45 (84,9) 8 (15,1)	0,721

Нами были выделены параметры, потенциально способные влиять на ОВ. Результаты однофакторного регрессионного анализа с использованием *Cox*-регрессии представлены в табл. 3.

По данным однофакторного анализа достоверное влияние на ОВ отмечалось у следующих параметров:

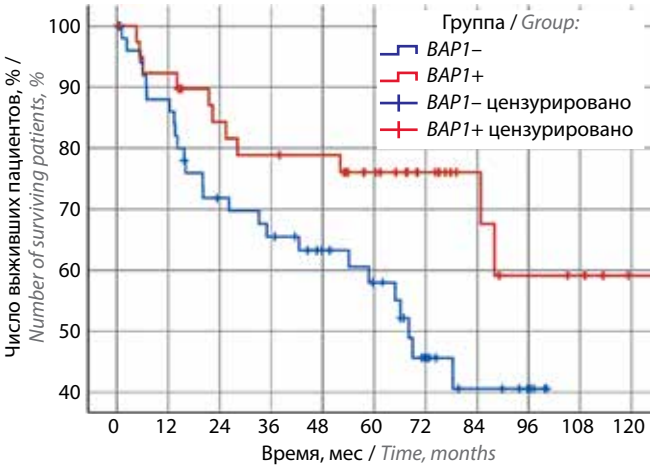

Рис. 2. *Общая выживаемость по методу Каплана–Мейера*

Fig. 2. *Overall survival curves using the Kaplan–Meier method*

Таблица 3. *Влияние факторов на общую выживаемость (однофакторный регрессионный анализ)*

Table 3. *Impact of factors on overall survival (univariate regression analysis)*

Признак Variable	*p*	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI
Женский пол Female	0,440	0,759	0,378–1,527
Возраст Age	0,189	1,025	0,988–1,064
ИМТ BMI	0,397	0,975	0,920–1,034
T3–4	0,724	1,153	0,523–2,540
N+	0,095	0,553	0,276–1,107
M1	0,033	0,474	0,239–0,940
G3–4	0,993	0,997	0,510–1,950
HGB, г/л HGB, g/l	0,113	0,990	0,978–1,002
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	0,989	1,001	0,844–1,188
Лейкоциты, 10^9/л Leukocytes, 10^9/l	0,304	1,072	0,939–1,225
Нейтрофилы, 10^9/л Neutrophils, 10^9/l	0,196	1,107	0,949–1,291
Тромбоциты, 10^9/л Platelets, 10^9/l	0,866	1,000	0,998–1,003
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	0,975	1,000	0,991–1,010
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/l	0,530	1,015	0,970–1,061
BAP1+	0,044	2,075	1,019–4,221

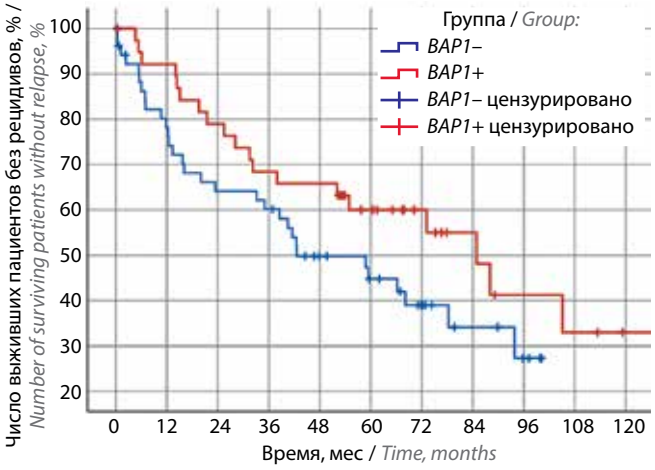

Рис. 3. *Безрецидивная выживаемость по методу Каплана–Мейера*

Fig. 3. *Disease-free survival curves using the Kaplan–Meier method*

наличие метастазов (M1) (отношение рисков (ОР) 0,474, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,239–0,940, $p = 0,033$) и BAP1+ (ОР 2,075, 95 % ДИ 1,019–4,221, $p = 0,044$).

По данным многофакторного анализа, оба эти параметра сохраняли лишь тенденцию к достоверному влиянию на ОВ (ОР 0,539, 95 % ДИ 0,269–1,083, $p = 0,083$ – для показателя наличия метастазов; ОР 1,856, 95 % ДИ 0,899–3,830, $p = 0,094$ – для показателя BAP1+).

Достоверных различий 5-летней БРВ не отмечалось: в группе BAP1+ данный показатель составил 60,0 %, в группе BAP1– – 44,8 % ($p = 0,125$). Данные БРВ представлены на рис. 3.

При проведении однофакторного регрессионного анализа критериев БРВ были получены следующие результаты (табл. 4).

В многофакторный анализ были включены критерии, близкие к достоверности $p < 0,08$: индекс массы тела (ИМТ), стадия T3–4, наличие метастазов. Данные параметры были включены в многофакторный анализ (табл. 5).

Таким образом, согласно проведенному многофакторному регрессионному анализу, достоверно влияло на БРВ только наличие метастазов (ОР 0,367, 95 % ДИ 0,204–0,660, $p = 0,001$). Не было достоверных различий и при сравнении 5-летней ОСВ: в группе *BAP1+* данный показатель составил 76,0 %, в группе *BAP1–* – 66,5 % ($p = 0,225$) (рис. 4).

Мы провели однофакторный регрессионный анализ с помощью *Cox*-регрессии для выделения факторов, оказывающих влияние на ОСВ (результаты представлены в табл. 6).

Учитывая небольшую численность групп, в многофакторный анализ включены параметры с достоверностью $p < 0,1$, а именно: наличие метастазов (ОР 0,341, 95 % ДИ 0,163–0,713, $p = 0,004$), наличие пораженных регионарных лимфатических узлов (ОР 0,481, 95 % ДИ 0,229–1,012, $p = 0,054$) и уровень HGB (ОР 0,984, 95 % ДИ 0,971–0,998, $p = 0,021$). По данным многофакторного анализа мы получили следующие результаты (табл. 7).

Таблица 4. *Влияние факторов на безрецидивную выживаемость (однофакторный регрессионный анализ)*

Table 4. *Influence of factors on disease-free survival (univariate regression analysis)*

Признак Variable	*p*	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI
Женский пол Female	0,629	0,863	0,473–1,572
Возраст Age	0,504	1,012	0,978–1,046
ИМТ BMI	0,051	0,949	0,900–1,000
T3–4	0,072	1,809	0,949–3,448
N+	0,121	0,618	0,337–1,135
M1	<0,001	0,336	0,189–0,597
G3–4	0,756	0,915	0,521–1,605
HGB, г/л HGB, g/l	0,262	0,994	0,984–1,005
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	0,524	0,950	0,812–1,112
Лейкоциты, 10^9/л Leukocytes, 10^9/l	0,720	1,022	0,907–1,151
Нейтрофилы, 10^9/л Neutrophils, 10^9/l	0,550	1,043	0,909–1,197
Тромбоциты, 10^9/л Platelets, 10м/l	0,773	1,000	0,998–1,003
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	0,248	0,994	0,985–1,004
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/l	0,202	1,023	0,988–1,059
BAP1+	0,128	1,571	0,878–2,811

Таблица 5. *Влияние факторов на безрецидивную выживаемость (многофакторный регрессионный анализ)*

Table 5. *Influence of factors on disease-free survival (multivariate regression analysis)*

Признак Variable	p-value	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI
ИМТ BMI	0,104	0,957	0,908–1,009
T3–4	0,319	1,398	0,723–2,704
M1	0,001	0,367	0,204–0,660

Таким образом, по данным многофакторного анализа, выполненного методом *Cox*-регрессии, на 5-летнюю ОСВ достоверно влиял уровень HGB и наличие метастазов.

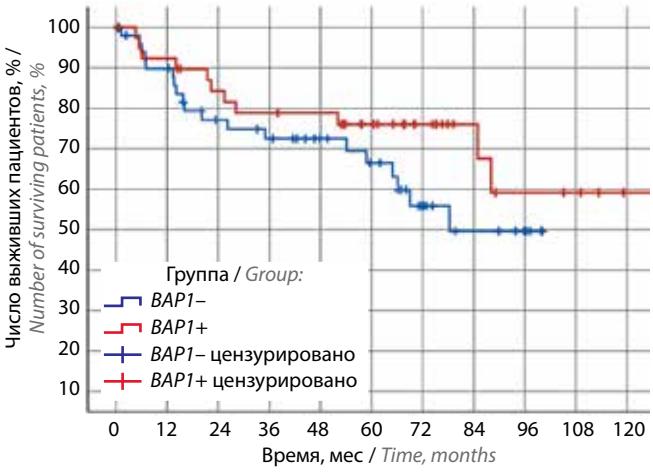

Рис. 4. *Опухолеспецифическая выживаемость по методу Каплана–Мейера*

Fig. 4. *Tumor-specific survival curves using the Kaplan–Meier method*

Таблица 6. *Влияние факторов на опухолеспецифическую выживаемость (однофакторный регрессионный анализ)*

Table 6. *Influence of factors on tumor-specific survival (univariate regression analysis)*

Признак Variable	*p*	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI
Женский пол Female	0,252	0,645	0,305–1,366
Возраст Age	0,373	1,019	0,978–1,061
ИМТ BMI	0,595	0,983	0,924–1,046
T3–4	0,624	1,238	0,528–2,900
N+	0,054	0,481	0,229–1,012
M1	0,004	0,341	0,163–0,713
G3–4	0,619	0,833	0,404–1,716
HGB, г/л HGB, g/l	0,021	0,984	0,971–0,998
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	0,792	0,973	0,795–1,191
Лейкоциты, 10^9/л Leukocytes, 10^9/l	0,798	1,002	0,992–1,011
Нейтрофилы, 10^9/л Neutrophils, 10^9/l	0,887	1,004	0,952–1,059
Тромбоциты, 10^9/л Platelets, 10^9/l	0,482	1,055	0,909–1,225
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	0,240	1,107	0,934–1,313
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/l	0,857	1,000	0,997–1,003
BAP1+	0,229	1,580	0,750–3,324

Таблица 7. *Влияние факторов на опухолеспецифическую выживаемость (многофакторный регрессионный анализ)*

Table 7. *Influence of factors on tumor-specific survival (multivariate regression analysis)*

Признак Variable	*p*	ОР RR	95 % ДИ 95 % CI
HGB	0,040	0,986	0,972–0,999
N+	0,471	0,733	0,315–1,704
M1	0,043	0,419	0,180–0,972

Обсуждение

В данном исследовании мы провели анализ влияния уровня экспрессии гена *BAP1* на прогноз больных светлоклеточным ПКР, а также изучили взаимосвязь наличия мутации гена *BAP1* и различных клинических характеристик пациентов.

В нашей работе не отмечалось достоверных различий возраста пациентов в зависимости от наличия либо отсутствия у них мутации *BAP1* ($p = 0,223$), а медиана возраста составила 59,0 года (от 38 до 81 года). В мировой литературе зафиксированы схожие данные: медиана возраста больных светлоклеточным ПКР с мутацией *BAP1*+ составила от 58 до 65,4 года [14–16]. Однако согласно результатам, полученным A. Haugh и соавт., при наличии мутации гена *BAP1* заболевание развивается в относительно молодом возрасте в сравнении со спорадическими опухолями почек (51 и 64 года соответственно) [13]. В нашем исследовании было 10 пациентов женского пола (25,0 %), что существенно отличается от данных мировой литературы: в других исследованиях женщин было от 29,0 до 56,4 % [14–16].

По данным нашей работы, среди пациентов группы BAP+ было 12 (30,0 %) с пораженными регионарными лимфатическими узлами и/или метастазами. В научной литературе III–IV стадии заболевания встречаются среди больных светлоклеточным ПКР с мутацией гена *BAP1* чаще – в 47,3–66,7 % случаев [14–16]. Согласно проведенному анализу наличие мутации *BAP1* ассоциировано с хорошими прогностическими признаками: среди пациентов с мутацией *BAP1* низкая степень дифференцировки опухоли встречалась всего у 13 (32,5 %) больных в сравнении с 26 (49,1 %) пациентами в группе BAP– ($p = 0,109$). Отличные данные были получены в ретроспективной работе A. Fatima и соавт., по данным которой нарушение экспрессии *BAP1* было связано с плохим прогнозом: нарушение экспрессии *BAP1* наблюдалось у 27 % пациентов с высокодифференцированной опухолью, у 62 % с умеренно-дифференцированной, у 65 % с низкодифференцированной и у 66 % с недифференцированной опухолью [17].

Нами были зафиксированы статистически значимые различия при сравнении 5-летней ОВ: у пациентов

группы BAP1+ 76 %, группы BAP– 58 % ($p = 0,04$). Мы не получили достоверных различий при сравнении 5-летней БРВ и ОСВ между исследуемыми группами ($p = 0,125$ и 0,225 соответственно). Отличные данные были получены в работе P. Kapur и соавт. (медиана наблюдения 50 мес), в которой установлена связь нарушения экспрессии *BAP1* с худшими показателями ОВ (ОР 2,0, 95 % ДИ 1,3–3,1, $p = 0,001$) и БРВ (ОР 2,9, 95 % ДИ 1,8–4,7, $p < 0,0001$) [18]. По данным работы W. Da Costa и соавт., 5-летняя ОВ и БРВ больных метастатическим светлоклеточным ПКР с нарушением экспрессии *BAP1* составила 35,1 и 3,9 % соответственно, в сравнении с 53,2 и 14,9 % при нормальной экспрессии данного гена, различия между группами достоверны ($p = 0,004$ для ОВ и $p = 0,003$ для БРВ) [19]. А в работе R. Joseph и соавт. уровень экспрессии гена *BAP1* является независимым фактором прогноза у больных светлоклеточным ПКР (ОР 3,24, 95 % ДИ 1,26–8,33, $p = 0,015$) [15].

Преимуществом работы является то, что наше исследование одно из немногих, в которых проводилась оценка влияния уровня экспрессии гена *BAP1* на прогноз у больных светлоклеточным ПКР в российской популяции. У нас получилось подобрать группу пациентов со сходной клинической картиной заболевания, различающихся только по уровню экспрессии гена *BAP1*. Однако относительно небольшой объем исследуемой группы может быть недостаточен для объективной оценки и требует анализа данных большего числа пациентов.

Выводы

Проведен анализ влияния уровня экспрессии *BAP1* на прогноз у пациентов, позволяющий в будущем выделять группы высокого риска среди больных светлоклеточным ПКР. Полученные результаты также могут быть полезны для разработки новых стратегий модификации лечения пациентов с мутацией *BAP1*. По данным нашей работы, при наличии мутации *BAP1* отмечались достоверно более высокие показатели ОВ, но мутация *BAP* не показала статистически значимого влияния на БРВ и ОСВ. Таким образом, мутация *BAP1* ассоциировалась с более позитивным прогнозом у больных светлоклеточным ПКР, что отличается от данных мировой литературы и может быть особенностью российской популяции. Необходимо дальнейшее изучение связи уровня экспрессии *BAP1* с прогнозом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S. et al. Renal cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9
2. Maher E.R. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. World J Urol 2018;36(12):1891–8. DOI: 10.1007/s00345-018-2288-5
3. Jensen D.E., Proctor M., Marquis S.T. et al. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. Oncogene 1998;16(9):1097–112. DOI: 10.1038/sj.onc.1201861
4. Wang A., Papneja A., Hyrcza M. et al. Gene of the month: BAP1. J Clin Pathol 2016;69(9):750–3. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203866
5. Louie B.H., Kurzrock R. BAP1: Not just a BRCA1-associated protein. Cancer Treat Rev 2020;90:102091. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102091
6. Welchman R.L., Gordon C., Mayer R.J. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins as multifunctional signals. Nat Rev Mol Cell Biol 2005;6(8):599–609. DOI: 10.1038/nrm1700
7. Nishikawa H., Wu W., Koike A. et al. BRCA1-associated protein 1 interferes with BRCA1/BARD1 RING heterodimer activity. Cancer Res 2009;69(1):111–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3355
8. Machida Y.J., Machida Y., Vashisht A.A. et al. The deubiquitinating enzyme BAP1 regulates cell growth via interaction with HCF-1. J Biol Chem 2009;284(49):34179–88. DOI: 10.1074/jbc.M109.046755
9. Yu H., Mashtalir N., Daou S. et al. The ubiquitin carboxyl hydrolase BAP1 forms a ternary complex with YY1 and HCF-1 and is a critical regulator of gene expression. Mol Cell Biol 2010;30(21):5071–85. DOI: 10.1128/MCB.00396-10
10. Bononi A., Giorgi C., Patergnani S. et al. BAP1 regulates IP_3R_3-mediated Ca^{2+} flux to mitochondria suppressing cell transformation. Nature 2017;546(7659):549–53. DOI: 10.1038/nature22798
11. Zhang Y., Shi J., Liu X. et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. Nat Cell Biol 2018;20(10):1181–92. DOI: 10.1038/s41556-018-0178-0
12. Cheung M., Kadariya Y., Talarchek J. et al. Germline BAP1 mutation in a family with high incidence of multiple primary cancers and a potential gene-environment interaction. Cancer Lett 2015;369(2):261–5. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.011
13. Haugh A.M., Njauw C.N., Bubley J.A. et al. Genotypic and phenotypic features of BAP1 cancer syndrome: A report of 8 new families and review of cases in the literature. JAMA Dermatol 2017;153(10):999–1006. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.2330
14. Jin S., Wu J., Zhu Y. et al. Comprehensive analysis of BAP1 somatic mutation in clear cell renal cell carcinoma to explore potential mechanisms in silico. J Cancer 2018;9(22):4108–16. DOI: 10.7150/jca.27281
15. Joseph R.W., Kapur P., Serie D.J. et al. Loss of BAP1 protein expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low-risk clear cell renal cell carcinoma. Cancer 2014;120(7):1059–67. DOI: 10.1002/cncr.28521
16. Gallan A.J., Parilla M., Segal J. et al. BAP1-mutated clear cell renal cell carcinoma. Am J Clin Pathol 2021;155(5):71828. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa176
17. Fatima A., Mushtaq S., Loya A. et al. Expression of BAP1 in clear cell renal cell carcinoma. J Ayub Med Coll Abbottabad 2022;34(2):283–7. DOI: 10.55519/JAMC-02-9313
18. Kapur P., Christie A., Raman J.D. et al. BAP1 immunohistochemistry predicts outcomes in a multi-institutional cohort with clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2014;191(3): 603–10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.041
19. Da Costa W.H., Fares A.F., Bezerra S.M. et al. Loss of BAP1 expression in metastatic tumor tissue is an event of poor prognosis in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol 2019;37(1):78–85. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.10.017

Вклад авторов
К.О. Цеденова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;
В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, научное редактирование текста статьи;
С.Д. Бежанова, Д.Г. Заридзе, П.В. Кононец: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
K.O. Tsedenova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;
V.B. Matveev: developing the research design, analysis of the obtained data, article scientific editing;
S.D. Bezhanova, D.G. Zaridze, P.V. Kononets: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.О. Цеденова / K.O. Tsedenova: https://orcid.org/0000-0002-5734-7318
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: https://orcid.org/0000-0001-7748-9527
С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: https://orcid.org/0000-0001-7336-9210
Д.Г. Заридзе / D.G. Zaridze: https://orcid.org/0000-0002-2824-3704
П.В. Кононец / P.V. Kononets: https://orcid.org/0000-0003-4744-6141

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patients gave written informed consent to the publication of their data.

Статья поступила: 12.06.2024. **Принята к публикации:** 18.07.2024. **Опубликована онлайн:** 04.09.2024.
Article submitted: 12.06.2024. **Accepted for publication:** 18.07.2024. **Published online:** 04.09.2024.