

## ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫЙ РАК – ВАЖНЕЙШАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ОНКОУРОЛОГИИ

Долгатова Е.С.<sup>1</sup>, Бобров И.П.<sup>1</sup>, Черданцева Т.М.<sup>2</sup>, Лепилов А.В.<sup>1</sup>, Долгатов А.Ю.<sup>1</sup>,  
Корсииков Н.А.<sup>1</sup>, Казарцев А.В.<sup>1</sup>, Лушникова Е.Л.<sup>3</sup>, Бакарев М.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; e-mail: adolgov@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: cherdan.morf@yandex.ru;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; e-mail: pathol@inbox.ru

**Проблема ежегодного увеличения количества онкологических больных и соответственно увеличения показателя смертности от онкологических заболеваний уже давно перестает быть проблемой здравоохранения, становясь все более проблемой социальной. В данный момент в мире постоянно возрастающая заболеваемость злокачественными новообразованиями становится весьма серьезной проблемой. Рост заболеваемости отмечается как в больших городах, что многие связывают с плохой экологической обстановкой, так и в сельской местности с хорошей экологией. Представленный обзор посвящен проблеме рака почки. Рассмотрена распространенность опухолей почек в Российской Федерации в целом и по отдельным федеральным округам, а также в странах ближнего и дальнего зарубежья. Проведен анализ степени изученности клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических признаков дифференциальной диагностики почечно-клеточного рака как по отдельности, так и в комбинации друг с другом, а также проанализированы критерии прогноза пятилетней послеоперационной выживаемости пациентов. После проведенного исследования мы пришли к выводу, что проблема поиска молекулярно-биологических и клинико-морфологических маркеров прогнозирования течения и метастазирования рака почки остается достаточно актуальной на сегодняшний день и требует дальнейшего пристального внимания со стороны исследователей.**

Ключевые слова: рак почки, диагностика, выживаемость, прогноз.

## RENAL CELL CARCINOMA IS AN IMPORTANT PROBLEM OF MODERN ONCOUROLOGY

Dolgatova E.S.<sup>1</sup>, Bobrov I.P.<sup>1</sup>, Cherdantseva T.M.<sup>2</sup>, Lepilov A.V.<sup>1</sup>, Dolgатов A.Yu.<sup>1</sup>,  
Korsikov N.A.<sup>1</sup>, Kazartsev A.V.<sup>1</sup>, Lushnikova E.L.<sup>3</sup>, Bakarev M.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Barnaul; e-mail: adolgov@yandex.ru;

<sup>2</sup>FGBOU VO «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: cherdan.morf@yandex.ru;

<sup>3</sup>FGBNU «Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine», Novosibirsk; e-mail: pathol@inbox.ru

**The problem of the annual increase in the number of cancer patients and the corresponding increase in the mortality rate from cancer has long ceased to be a public health problem, becoming more and more of a social problem. At the moment in the world the constantly increasing incidence of malignant neoplasms is becoming a very serious problem. The growth of morbidity is noted both in large cities, which many associate with a bad ecological situation, and in rural areas with a good ecology. This review is devoted to the problem of kidney cancer. The prevalence of renal tumors in the Russian Federation as a whole and in separate Federal Districts as well as in the countries of near and far abroad is considered. We analyzed the degree of study of clinical, laboratory, instrumental and morphological signs of differential diagnosis of renal cell cancer, both separately and in combination with each other, as well as analyzed the prognostic criteria of the five-year postoperative survival rate of patients. After our study we concluded that the problem of searching for molecular-biological and clinical-morphological markers of prognostication of the course and metastasis of renal cancer remains rather urgent for today and requires further close attention of researchers.**

Keywords: kidney cancer, diagnostics, survival, prognosis.

Цель исследования: определить степень освещенности в литературе особенностей алгоритма дифференциальной диагностики и послеоперационной пятилетней выживаемости у больных почечно-клеточным раком.

В нашей стране на протяжении последних десятилетий отмечается рост заболеваемости и смертности от онкопатологии у людей различных возрастных категорий. Интересно отметить, что заболевания злокачественными опухолями отмечаются во всех регионах России, о чем свидетельствуют многочисленные эпидемиологические исследования, в частности проведенные в Республике Татарстан [1], в Сибири и на Дальнем Востоке [2], Красноярском крае [3], Тюменской области [4], в Дальневосточном федеральном округе [5], на Северо-Западе России [6], в Приморском крае [7].

По эпидемиологическим характеристикам Всемирной организации здравоохранения лидирующими причинами смерти являются сердечно-сосудистые заболевания – они составляют более 30% случаев; второе место занимают злокачественные опухоли различной локализации, которые составляют 16% от общего количества смертей за год. Общая численность в мире новых случаев больных раком в 2018 г. составила более 18 млн человек, а смертность от рака в том же году превышала 9,5 млн человек [8].

Рак почки (РП) – это одна из ведущих проблем онкоурологии [9, 10, 11]. Ежегодно в мире выявляется почти 404 тыс. новых случаев злокачественных опухолей почки и более 174 тыс. смертей от РП [12, 13]. По данным мировых статистических отчетов, наибольшая заболеваемость РП отмечается в Европе и в наиболее развитых странах мира. Так, в США каждый год выявляется более 45 тыс. новых случаев РП [14], в 2015 г. было зарегистрировано более 60 тыс. пациентов с почечно-клеточным раком (ПКР) [15, 16].

В России в том же 2015 г. было диагностировано почти 23 тыс. новых случаев ПКР, смертность от данного заболевания составила более 8,5 тыс. человек за текущий год [17], общее количество больных раком почки в нашей стране, состоящих на учете у онкологов, – в данный год 150 тыс. человек [18], а в 2016 г. уже выявили 27 тыс. человек с диагнозом РП [19].

При подробном анализе заболеваемости злокачественными новообразованиями населения территория России в 2018 г. абсолютное число заболевших РП составило в Центральном ФО – более 60 тыс., в Северо-Западном ФО – более 2,5 тыс., в Южном ФО – более 2,6 тыс., в Северо-Кавказском ФО – почти 800, в Приволжском ФО – более 5,1 тыс., в Уральском ФО – более 2,2 тыс., в Сибирском ФО – более 3,4 тыс., в Дальневосточном ФО – почти 1,5 тыс. человек [20].

За последние 10 лет РП по темпу ежегодного прироста заболеваемости в Российской Федерации, в странах ближнего зарубежья и во всем мире занимает ведущее место среди злокачественных заболеваний урологической сферы [21, 22].

На данном этапе развития медицины клиническую и дифференциальную диагностику ПКР нельзя считать удовлетворительной. Несмотря на большое количество методов аппаратной и лабораторной диагностики, представленных в практической деятельности врача, опухоли почки по-прежнему диагностируются с трудом и, как правило, уже на поздних стадиях [23, 24]. В результате трудностей диагностики первичной злокачественной опухоли почки у 30% больных РП заболевание диагностируется на стадии развития осложнений и самое страшное – отдаленных метастазов [25, 26].

В последние несколько десятилетий усилия исследователей, заинтересованных проблемой ранней диагностики ПКР, направлены на поиск специфичных маркеров, характерных как для опухолей различной локализации, так и для опухолей почки. Нужно отметить, что в данном направлении есть хорошие достижения и некоторые маркеры уже используются как скрининговые методы диагностики.

Помимо международной TNM классификации стадий тяжести онкологического процесса 1982 г., была представлена система градации по Фурману, которая состоит из четырех степеней тяжести, каждая степень тяжести включала в себя описательные характеристики формы ядра, диаметра ядра, единицами измерения которого являются микрометры, представленные в виде числового значения, а также описательной картины морфологии ядрышек [27]. В дальнейшем морфометрические прогностические признаки морфологии клеточного ядра были значительно расширены [28] и, что очень важно для прогноза послеоперационной выживаемости пациентов, морфометрические факторы прогноза стали применять в совокупности с пloidометрическими показателями, которые характеризуют генетическую информацию, заложенную в ядре в виде ДНК. Количественное содержание ДНК в одном ядре, а также вычисляемый индекс накопления ДНК (особенно коэффициент анеуплоидии) показал достаточно хороший прогностический уровень послеоперационной 5-летней выживаемости пациентов [29, 30].

Биомолекулярные особенности РП крайне гетерогенны. Следует отметить, что наиболее злокачественные клоны опухолевых клеток, как правило, резистентны к апоптозу, обладают высокими инвазивными свойствами, высокой скоростью пролиферации и окружены большим количеством стромальных макрофагов и тучных клеток. В данном обзоре нам хотелось бы представить данные о прогностической значимости маркеров апоптоза (bcl-2 и p53), семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), одного из факторов инвазивного роста – металлопротеиназы-9 (ММП-9), ядрышкового протеина нуклеофозмина/B23 и интратуморальных тучных клеток.

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР сохраняется на протяжении последних десятилетий. Роль bcl-2 в

развитии и прогрессии рака почки не совсем ясна и считается спорной. По данным различных авторов, экспрессия данного маркера в карциномах почки колеблется от 32 до 80%. Существует мнение, что сверхэкспрессия bcl-2 может играть роль в туморогенезе РП и резистентности к химиотерапевтическим препаратам и радиационной терапии. По данным исследования, проведенного Т.М. Черданцевой и соавт. (2015), можно утверждать, что была выявлена связь между экспрессией bcl-2 и гистологическим типом опухоли, клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла, а также наличием метастазов. В общем злокачественным опухолям почки свойственна обратно пропорциональная зависимость между уровнем экспрессии bcl-2 и выраженностью важнейших клинических параметров рака почки, низкий показатель bcl-2 является плохим фактором прогноза 5-летней выживаемости больных после оперативного лечения по поводу ПКР. Учитывая все приведенные доводы, можно уверенно считать маркер ингибирования апоптоза bcl-2 дополнительным параметром прогноза при почечных опухолях.

Из генов, регулирующих апоптоз, наиболее изучен ген супрессор p53. По своему строению p53 является белком, который через восстановление ДНК отвечает за целостность генома. Были предприняты попытки использовать экспрессию мутантного гена p53 как маркер послеоперационной выживаемости пациентов с ПКР. Ожидалось, что выявление мутации гена, индуцирующего апоптоз, должно стать очень достоверным прогностическим критерием для пациентов со злокачественными опухолями почек. Полученные результаты оказались несколько неожиданными, так как маркер работает несколько однобоко. Значимое количество p53 позитивных случаев отмечалось уже на pT3 стадии и составляло более 15%, относительно гистологического типа опухоли почти в 80% случаев хорошая экспрессия мутации гена p53 была отмечена только в саркоматоидном варианте РП. Приведенные данные позволяют нам сделать заключение о том, что определение маркера p53 как фактора прогноза выживаемости пациентов может быть полезным преимущественно уже на поздних стадиях заболевания, является плохим прогностическим признаком и носит несколько ограниченный характер [31, 32].

Очень интересным и перспективным представляется изучение VEGF (эта аббревиатура расшифровывается как vascular endothelial growth factor, при переводе на русский язык звучит как сосудистый эндотелиальный фактор роста). Это целое семейство соединений белковой природы, принимающих активнейшее участие в неоангиогенезе в опухолевой ткани. Экспериментальные исследования показали, что VEGF является индуктором роста клеток эндотелия, увеличивает проницаемость сосудов и, по-видимому, участвует в поддержании выживаемости эндотелиальных клеток *in vivo* и *in vitro*. Молекулярно-биологические эффекты VEGF опосредованы специфическими мембранными рецепторами, принадлежащими к классу

рецепторных тирозинкиназ. По данным О.И. Кит и соавт. (2018), VEGF-D имеет слабую экспрессию при разной степени распространенности РП. В случаях генерализации опухолей почки обнаруживали повышенную экспрессию VEGF-A, а VEGF-R1, являющийся блокатором ангиогенеза, наоборот, подавлялся. Весьма неожиданным было обнаружение незначительно различающихся показателей VEGF-A в интактной ткани почки и в перифокальной зоне. Данная закономерность прослеживалась более при локализованных РП и чуть менее – при местнораспространенных формах. Несомненно, что сосудистый эндотелиальный фактор роста имеет важное значение в прогнозировании выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями, но использоваться он может только в совокупности с другими методиками, потому что до конца еще не изучен, а некоторые полученные данные весьма противоречивы [33].

В отношении опухолевого неоангиогенеза интересно изучение еще одного маркера из семейства внеклеточных эндопептидаз, которые могут разрушать белки внеклеточного матрикса, соответственно способствовать ангиогенезу и прогрессии опухолевого процесса. По данным Т.М. Черданцевой, И.П. Боброва и соавт. (2018) [34], интегральная оптическая плотность матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в клетках воспалительного инфильтрата, локализующегося в опухоли, имеет взаимосвязь с полом и возрастом пациентов. Выраженная экспрессия ММП-9 имела связь с гистологическим типом ПКР, с клинической стадией опухолевого процесса, со степенью атипии по Fuhrman, с размером опухолевого узла и с развитием отдаленных метастазов. При сопоставлении 5-летней выживаемости послеоперационных больных в зависимости от интегральной оптической плотности матриксной ММП-9 было установлено, что увеличение данного параметра является плохим прогностическим признаком. Позже З.В. Амоев и соавт. (2020), исследуя показатели М2-пируваткиназы, матричной карбоангидразы и ММП-9 в образцах плазмы и сыворотки крови, получили противоречивые данные, что говорит о том, что матричная ММП-9 в клетках ПКР как фактор прогноза выживаемости требует дальнейшего детального изучения [35].

Протеины нуклеофозмин (B23) и нуклеолин (C23) являются мультифункциональными белками и по современным представлениям – это основные аргентофильные белки ядрышка. Морфофункциональная активность данных белков тесно взаимосвязана с регуляцией клеточного цикла. Данные белки слабо экспрессируются покоящимися клетками (в G<sub>0</sub>-фазе), но их количество начинает увеличиваться сразу же после стимуляции клеток к делению и прогрессивно возрастает вплоть до G<sub>2</sub>-периода. На наш взгляд, серебрение данных белков области ядрышковых организаторов (AgNOR) представляется практически применимым методом при диагностике РП. Ядрышковые организаторы, контролируя работу рибосом, регулируют синтез белка, а соответственно и пролиферативную активность опухолевых

клеток. Исследование аргирофильных белков как дифференциально-диагностического и прогностического критерия проводится уже не первое десятилетие, и на всем протяжении этого времени данный прогностический критерий хорошо себя зарекомендовал [36]. Д.С. Кобяков и соавт. (2013) отметили, что показатели экспрессии аргирофильных белков были связаны с рядом клинико-морфологических параметров в развитии метастазов при злокачественных новообразованиях в легких [37]. Определение степени активности ядрышковых организаторов также показало хорошие результаты в исследованиях при аденомах и аденокарциноме толстой кишки [38], переходноклеточном раке мочевого пузыря [39] и в канцерогенезе предстательной железы [40]. Т.М. Черданцева, И.П. Бобров и соавт. [41, 42], исследуя злокачественные новообразования почек, установили четкую взаимосвязь между степенью экспрессии аргентофильных белков ядрышковых организаторов и важнейших клинико-патоморфологических параметров РП, метастазированием и прогнозированием послеоперационной пятилетней выживаемости пациентов.

Исследование популяции интрамуральных тучных клеток при РП показало, что увеличение плотности распределения тучных клеток достоверно коррелировало с клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла, наличием регионарных и отдаленных метастазов, степенью атипизма по системе Fuhrman, а также с послеоперационной выживаемостью больных. С полом, возрастом и гистологическим типом опухоли корреляционных связей обнаружено не было. Учитывая, что тучные клетки, являясь носителями большого количества биологически активных веществ, участвуют во многих биологических реакциях, таких как воспаление, реакции гиперчувствительности первого типа, в защитных реакциях против многоклеточных паразитов, и принимая во внимание широкую профильность тучных клеток, можно использовать увеличение их количества как дополнительный фактор прогноза послеоперационной выживаемости больных раком почки [43].

В последнее время внимание исследователей привлекает не сама опухоль, а ее окружение. Опухоль в морфологическом понимании в общих чертах – это гетерогенная по клеточному составу новообразованная ткань, в которой протекают свои автономные процессы. Четкого общепринятого определения перитуморозной зоны на данный момент не существует. По мнению ученых, перитуморозная зона – это условная граница, находящаяся между опухолевой тканью и здоровой тканью органа. Перитуморозная зона клинически очень важный регион, потому что будет напрямую указывать на уровень резекции опухоли. С морфологической точки зрения перитуморозная зона является территорией, на которой происходит взаимодействие опухоли и здоровой ткани органа, которое определяется плотностью воспалительного инфильтрата и общей площадью неоангиогенеза. Большое

количество новообразованных кровеносных сосудов в микроокружении опухолей можно объяснить повышенными запросами энергетического субстрата и строительного материала самой опухолевой тканью. В отношении воспалительного инфильтрата вокруг злокачественных опухолей в целом и особенно вокруг новообразований почек нами было обнаружено небольшое количество работ, в основном зарубежных авторов. Shichao Zhang и соавт. после проведенного исследования выявили обратно пропорциональную зависимость между плотностью инфильтрата Т-лимфоцитов и прогнозом пятилетней выживаемости [44].

В своей работе Pan Qiufeng и соавт. анализировали взаимосвязь различных клеток воспалительного инфильтрата со степенью злокачественности и способностью метастазировать и выяснили, что обнаружение активизированных тучных клеток и ацидофильных гранулоцитов может свидетельствовать о более благоприятном прогнозе течения заболевания, тогда как обнаружение В-клеток, Т-клеток фолликулярный свидетельствует о более выраженной способности к метастазированию [45].

В отечественной литературе нами обнаружено мало работ, посвященных изучению микроокружения опухолей различной локализации. В отечественной литературе, находящейся в свободном доступе, посвященной изучению перитуморозной зоны при раке почки, имеются только работы И.П. Боброва, Т.М. Черданцевой и соавт. Ими была установлена взаимосвязь прогноза послеоперационной выживаемости с плотностью микроциркуляторного русла. В отношении Т- и В-лимфоцитов выявили те же самые необычные закономерности, что и зарубежные коллеги. Вопреки общепринятому мнению о том, что, чем более выражена иммунная реакция со стороны окружающей ткани, тем лучше должен быть прогноз для пациентов, проведенная количественная оценка перитуморального инфильтрата при карциноме почки показывает неблагоприятность данного фактора, что было подтверждено данными канцеррегистра [46].

Проведя многофакторный анализ литературы с учетом клинических и молекулярно-биологических параметров, мы пришли к следующим заключениям. Заболеваемость злокачественными опухолями почки неуклонно растет. Представленные в данной работе прогностические факторы не являются строго специфичными и абсолютно достоверными в плане прогнозирования развития метастазирования и прогнозирования послеоперационной 5-летней выживаемости больных при РП. Поэтому актуальной задачей является дальнейший поиск маркеров прогнозирования течения карциномы почки не только на основании изучения самой опухолевой ткани, но и, что более важно, исследования микроокружения опухоли со всеми протекающими в ней биологическими процессами.

#### **Список литературы**

1. Кармаликов С.А., Хасанов Р.Ш., Габитова С.Е., Зинченко С.В., Мингалимова Е.Ю., Билялов А.И. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями взрослого населения юго-восточного региона республики Татарстан за период с 2006 по 2016 гг. // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 4. С. 10-19.
2. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Жуйкова Л.Д., Андропова Т.В. Онкологическая ситуация в Сибири и на Дальнем Востоке // Сибирский онкологический журнал. 2015. Приложение № 2. С. 39-40.
3. Сабгайда Т.П., Модестов А.А. Сравнительный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них населения Красноярского края // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/740/30/> (дата обращения: 20.11.2022).
4. Зырянов А.В., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Налетов А.А., Бурханов Л.А., Смирнов В.О., Абалканова М.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований населения Тюменской области в 2016 году // Тюменский медицинский журнал. 2017. Т. 19. № 2. С. 55-59.
5. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Янушевский К.В. Основные показатели заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований в Дальневосточном Федеральном округе // Социальные аспекты здоровья населения. 2018. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1027/30/lang.ru> (дата обращения: 20.11.2022).
6. Андреев Е.М., Барчук А.А., Турсун-Заде Р.Т., Мерабишвили В.М. Демографический анализ онкологической заболеваемости и смертности на основе данных популяционных раковых регистров Северо-Запада России // Демографическое обозрение. 2019. № 2. С. 84-103.
7. Алексеева Г.Н., Писарева Л.Ф., Гурина Л.И., Чердынцева Н.В. Эпидемиология рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2021. 296 с.
8. Макимбетов Э.К., Салихар Р.И., Туманбаев А.М., Токтаналиева А.Н., Керимов А.Д. Эпидемиология рака в мире // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id> (дата обращения: 20.11.2022).
9. Маслякова Г.Н., Медведева А.В. Особенности эпидемиологии, морфологии и прогноз выживаемости при опухолях почек // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. № 4. С. 849-851.
10. Кельн А.А., Лыков А.В., Купчин А.В. Билатеральный почечно-клеточный рак // Тюменский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 46-48.
11. Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И. Мультилокулярная

кистозная почечная неоплазия низкого злокачественного потенциала: опыт НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина // Онкоурология. 2017. № 3. С. 34-37.

12. Поселюгина О.Б., Блохина Т.В., Ильясова З.Ю., Аль-Гальбан Л.Н. Современные представления о раке почки // The Scientific Heritage. 2019. № 42-2. С. 56-59.

13. Поселюгина О.Б., Блохина Т.В., Ильясова З.Ю., Аль-Гальбан Л.Н. Современные представления о раке почки // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2019. № 36-2. С. 32-35.

14. Коган М.И., Ахохов З.М., Гусев А.А., Пасечник Д.Г. Молекулярно-биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы) // Онкоурология. 2016. № 3. С. 45-51.

15. Иливанов С.Ю., Иливанов Ю.Д., Игонин Ю.А., Хасанов Р.Ш. Рациональное использование биомаркеров в диагностике рака почки в клинической практике // Поволжский онкологический вестник. 2017. № 1. С. 74-79.

16. Иливанов С.Ю., Иливанов Ю.Д., Абдрахманов Э.Ф., Ульянин М.Ю., Усманова Г.А., Хасанов Р.Ш. Определение опухолевой пируваткиназы у пациентов с раком почки в клинической практике // Поволжский онкологический вестник. 2018. № 1. С. 29-33.

17. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., Тараки И.А., Мухомедьярова А.А., Ньюшко К.М., Воробьев Н.В., Костин А.А., Каприн А.Д. Возможности органосберегающего лечения больных с множественными опухолями почек // Исследования и практика в медицине. 2017. № 2. С. 54-60.

18. Широкоград В.И., Кострицкий С.В., Заборовский Н.С., Пташников Д.А. Комбинированное лечение метастазов почечно-клеточного рака в позвоночник // Онкоурология. 2017. № 2. С. 43-48.

19. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф., Шаньгина О.В., Матвеев В.Б. Молекулярная эпидемиология рака почки // Онкоурология. 2018. № 3. С. 107- 119.

20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. 250 с.

21. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Калпинский А.С. Неoadьювантная таргетная терапия у больных почечно-клеточным раком // Онкоурология. 2015. № 2. С. 23-33.

22. Маслякова Г.Н., Медведева А.В., Цмокалюк Е.Н., Палатова Т.В. Клинико-морфологические особенности мультилокулярного кистозного варианта почечно-клеточного рака // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". 2016. № 2. С. 53-59.

23. Европейская ассоциация урологов. Клинические рекомендации EAU / пер с англ. М., 2017. 478 с.

24. Зуков Р.А. Оптимизация ранней диагностики и лечения больных почечно-клеточным раком. Определение факторов прогноза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2014. 46 с.
25. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А. Практические рекомендации по диагностике и лечению почечно-клеточного рака / Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 333-337.
26. Новиков А.И., Леоненков Р.В., Родыгин Л.М., Хирургическое лечение местнораспространенного и метастатического рака почки // Практическая онкология. 2020. № 3. С. 170-187.
27. Fuhrman S.A., Lasky L.S., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am. J. Surg. Pathol. 1982. Vol. 6. P. 655-663.
28. Юрин А.Г. Неметастатический светлоклеточный рак почек: прогностическая значимость морфометрических и биомолекулярных факторов (БМФ) // Вопросы онкологии. 2009. № 2. С. 177-182.
29. Долгатов А.Ю., Klimachev V.V., Черданцева Т.М., Бобров И.П. Анализ плоидометрических и морфометрических параметров почечно-клеточного рака. Клинико-морфологическое сопоставление // НИЦ ИНФА-М, 2019. 147 с.
30. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Klimachev V.V., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов А.Ю., Казарцев А.В. Прогностическое значение компьютерной плоидометрии при почечно-клеточном раке // Российский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 32-35.
31. Шустницкий Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 24 с.
32. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Klimachev V.V., Авдалян А.М. Экспрессия и прогностическое значение ингибитора апоптоза BCL-2 при почечно-клеточном раке // Российский онкологический журнал. 2015. № 3. С. 27-31.
33. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Бреус А.А., Погорелова Ю. А., Нескубина И.В. Уровень некоторых факторов роста семейства VEGF при светлоклеточном раке почки // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2018. № 1. С. 124-129.
34. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В., Мяделец М.Н., Klimachev I.V., Авдалян А.М., Ганов Д.И., Лазарев А.Ф. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке // Онкоурология. 2018. № 3. С. 17-24.
35. Амоев З.В., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Самсонова Е.И., Строкина Е.В., Конторщикова К.Н. Белки Tumor M2-пируваткиназа, матричная карбоангидраза IX и металлопротеиназа 9 - новые прогностические маркеры почечно-клеточного рака // Современные технологии медицины. 2020. № 2. С. 43-49.

36. Кобяков Д.С., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Бычкова Е.Ю. Клинико-морфологические параллели количества аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов при аденокарциноме легкого // Российский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 28-31.
37. Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ядрышковые организаторы в KI-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 58-63.
38. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П. Аргирофильные белки районов ядрышковых организаторов в аденомах с различной степенью дисплазии и аденокарциноме толстой кишки // Архив патологии. 2010. № 4. С.16-20.
39. Корнеев И.А. Активность ядрышковых организаторов и клиническое течение переходноклеточного рака мочевого пузыря // Нефрология. 2004. № 3. С. 79-83.
40. Гордеев В.В., Антонов А.Г., Евсеев А.Н., Курунова И.И., Крыжановская С.Ю., Маршев С.В. Роль компьютерной морфометрии зон ядрышкового организатора рибосом в алгоритме ведения пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией // Тихоокеанский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 23-25.
41. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Брюханов В.М., Климачев В.В., Авдвян А.М., Долгатов А.Ю., Казарцев А.В. Прогностическое значение количественного анализа аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) при почечно-клеточном раке // Российский онкологический журнал. 2013. № 1. С. 19-23.
42. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Лепилов А.В., Климачев И.В., Долгатов А.Ю., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М. Влияние состояния неоангиогенеза на экспрессию белка нуклеофозмина/b23 и активность нуклеолярного аппарата клеток почечно-клеточного рака // International scientific review. 2017. № 8. С. 53-58.
43. 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. № 1. С. 21-24.
44. Zhang S., Zhang E., Long J., Hu Z., Peng J. Immune Infiltration in Renal Cell Carcinoma. Cancer Science. 2019. Vol. 110. № 5. P. 1564-1572. DOI: 10.1111/cas.13996.
45. Pan Q., Wang L., Chai S., Zhang H., Li B. The immune infiltration in clear cell Renal Cell Carcinoma and their clinical implications: A study based on TCGA and GEO databases. J. Cancer. 2020. V. 11 (11). P. 3207-3215. DOI: 10.7150/jca.37285.
46. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов А.Ю., Самарцев Н.С. Морфофункциональная характеристика клеток

фибрбластического ряда перитуморозной зоны почечно-клеточного рака разной степени злокачественности // Российский онкологический журнал. 2013. Т. 18. № 6. С. 12-16. DOI: 10.17816/onco40004.