

Для цитирования: *Лыков А.П., Агеева Т.А., Селякова М.С.* Этиология, эпидемиология, стратегии и причины низкой эффективности лечения светлоклеточного почечно-клеточного рака. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 122–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-122-133

For citation: *Lykov A.P., Ageeva T.A., Selyakova M.S.* Etiology, epidemiology, strategies and reasons of low efficiency of treatment of clear cell renal cell carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 122–133. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-122-133

ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СТРАТЕГИИ И ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ СВЕТЛОКЛЕТОЧНОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

А.П. Лыков¹, Т.А. Агеева², М.С. Селякова²

¹НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН

Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный пр-т, 52

Аннотация

Актуальность. В основе возникновения почечно-клеточного рака (ПКР), в том числе и светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), лежат различные генетические изменения, которые на данный момент не поддаются корректировке. Этот факт делает актуальным изучение генетического профиля сПКР и биомолекул, вовлеченных в реализацию генетических изменений, что может стать основой для разработки таргетных терапевтических стратегий. **Цель исследования** – проанализировать и обобщить научную литературу, описывающую современные стратегии терапевтических подходов в лечении ПКР и причины низкой эффективности биологических методов лечения. **Материал и методы.** Проанализированы результаты поиска по научной базе данных PubMed и научной электронной библиотеке eLibrary.ru по следующим ключевым словосочетаниям: renal cell carcinoma (ПКР), clear cell renal cell carcinoma (сПКР), molecular biomarkers and clear cell renal cell carcinoma (молекулярные биомаркеры и сПКР), multi-omic profiling and renal cell cancer (мультиомиксный профиль и ПКР), signaling pathway and renal cell carcinoma (сигнальные пути и ПКР), stem cell subtypes and clear cell renal cell carcinoma (стволовые клетки и сПКР), treatment strategies and renal cell carcinoma (терапевтические стратегии и ПКР), в качестве основных справочных источников взяты обзоры и оригинальные исследования, в основном публикации за 2020–25 гг. по каждой тематической области. Статьи, содержащие дублирующую или значительно перекрывающуюся информацию, были исключены. Отобрано 79 актуальных публикаций зарубежных и отечественных авторов за период с 2020 по 2025 г. **Результаты.** Наиболее изученными генетическими изменениями при ПКР, в том числе и при сПКР, являются гены-супрессоры *VHL* и *BAP1*. Среди терапевтических стратегий применяются различные ингибиторы тирозинкиназ и ключевых точек иммунитета, также продолжается поиск новых точек (гены, сигнальные молекулы, белки) как потенциальных стратегий новых терапевтических подходов. **Заключение.** В патогенезе ПКР, в том числе и сПКР, существенная роль принадлежит геномным нарушениям, при выборе тактики терапевтической стратегии лечения больных ПКР следует ориентироваться на результаты эффективности биологических методов лечения, по данным ретроспективных исследований, а также на эффективность лечения иммунного микроокружения опухоли, экспрессии на поверхности опухолевых клеток молекул, способных снижать действие лекарственных препаратов.

Ключевые слова: светлоклеточный почечно-клеточный рак, гены и сигнальные пути, стратегии лечения.

ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, STRATEGIES AND REASONS OF LOW EFFICIENCY OF TREATMENT OF CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA

A.P. Lykov¹, T.A. Ageeva², M.S. Selyakova²

¹RICEL – Branch of IC&G SB RSA

2, Timakova St., Novosibirsk, 630060, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Objective. Numerous genetic alterations that are currently incurable are the cause of renal cell carcinoma (RCC), including clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Studying the genetic profile of ccRCC and biomolecules involved in the execution of genetic modifications is pertinent because of this fact, as it may serve as the foundation for the creation of targeted therapeutic approaches. **The aim of the study** was to analyze and summarize the most recent scientific literature outlining contemporary therapy options for RCC treatment as well as the causes of the low efficacy of biological treatment methods. **Material and Methods.** Key words and phrases such as renal cell carcinoma (RCC), clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), molecular biomarkers and clear cell renal cell carcinoma, multi-omic profiling and renal cell carcinoma, signaling pathway and renal cell carcinoma, stem cell subtypes and clear cell renal cell carcinoma, treatment strategies and renal cell carcinoma were searched for and analyzed in PubMed and eLibrary.ru databases from 2020 to 2025. We used reviews and original research, primarily from 2020 to 2025, as the primary reference sources for each theme area, while papers with redundant or excessively overlapping content were disregarded. From 2020 to 2025, we chose 79 pertinent works by both domestic and foreign authors. **Results.** The VHL and BAP1 suppressor genes are the most extensively researched genetic alterations in RCC, including ccRCC. In addition to the utilization of critical immunological points and different tyrosine kinase inhibitors, the search for new points (genes, signaling molecules, and proteins) as possible solutions for novel treatment approaches is still ongoing. **Conclusion.** Genomic abnormalities are considered to have an important role in the pathophysiology of RCCs, particularly ccRCC. The effectiveness of biological treatment methods based on retrospective studies, the influence of the tumor's immune microenvironment, and the expression of molecules on the tumor cell surface that can decrease the effectiveness of medications must all be taken into consideration when selecting a therapeutic approach for patients with RCCs.

Key words: clear cell renal cell carcinoma, genes and signaling pathways, therapy approaches.

Введение

Рак почки (РП) – злокачественная опухоль почки, возникающая из эпителия проксимальных канальцев и собирательных трубочек почки (почечно-клеточный рак) или из эпителия чашечно-лоханочной системы почки (переходноклеточный рак). Рак почки занимает 10-е место по частоте встречаемости среди мужского и 14-е место среди женского взрослого населения во всем мире [1]. Частота выявления рака почки: США – 12,8 случая, Канада – 10,8 случая, Чехия – 13,3 случая, Республика Беларусь – 14,1 случая, Нигерия – 1,5 случая на 100 000 населения. По данным Американского общества клинических онкологов, пик заболеваемости раком почки приходится на лиц от 65 до 74 лет, частота встречаемости у мужчин в 1,5–2 раза выше, чем у женщин. Заболеваемость РП в Российской Федерации занимает 10-е место (3,8 % от всех злокачественных опухолей), составляя 9,49 случая на 100 000 человек, также с пиком заболевших в возрасте 60–74 года и преобладанием мужчин, но с меньшей частотой у них по сравнению с гендерным соотношением в США: по данным 2021 г.,

выявлено 12 333 случая рака почек у мужчин и 9 918 случаев у женщин, умерло от рака почек 5 041 мужчина и 3 145 женщин [2]. Одним из лидирующих показателей в структуре онкологической заболеваемости молодых мужчин за 2023 г. в СФО является рак почки (9,8 %) [3].

Почечно-клеточный рак (ПКР) является наиболее распространенным типом рака мочеполовой системы с высокой смертностью (30–40 %), в патогенезе которого помимо пола существенную роль играет группа факторов, относящихся к химическому канцерогенезу: курение, ожирение, употребление некоторых лекарственных препаратов, профессиональные вредности (трихлорэтан, кадмий), а также радиация, вирусный гепатит, гипертония, наличие хронических заболеваний почек, наследственная предрасположенность [1–4].

Почечно-клеточный рак представляет собой группу злокачественных опухолей коркового вещества почек, проявляющих различные клинические, морфологические и генетические особенности. Наиболее распространенным гистологическим типом ПКР является светлоклеточный почечно-

клеточный рак (сПКР), составляющий до 80 % от всех типов ПКР, а из так называемых «вариантных гистологических типов ПКР», или несветлоклеточных ПКР: папиллярный ПКР – до 13–20 %, хромофобный ПКР – до 7 % и другие редкие типы ПКР, такие как ПКР, связанный с мутациями семейства факторов транскрипции микрофалма (MiTF), почечно-медулярная карцинома, ПКР с дефицитом фумаратгидратазы, карцинома собирательного протока, неклассифицированные ПКР и ПКР с саркоматоидной и рабдоидной дедифференцировкой [5, 6]. Несмотря на тот факт, что ПКР превалирует среди всех форм онкологической патологии почек, показана возможность сочетания различных типов рака в одной почке, например сочетание хромофобного ПКР и сПКР [7].

Согласно обновленной версии классификации опухолей мочевыводящих путей и мужских половых органов ВОЗ от 2022 г. (5-я редакция), выделяют следующие группировки опухоли почек: светлоклеточные опухоли почек, папиллярные опухоли почек, онкоцитарные и хромофобные опухоли почек, опухоли собирательных протоков и две новые категории – другие опухоли почек и молекулярно определенные карциномы почек. Необходимо отметить, что выделение молекулярных подтипов рака почки происходило очень медленно и значительно позднее по сравнению с генетическими подтипами опухолей иных локализаций – гемобластозов, рака молочной железы, колоректального рака. Впервые в 2006 г. был выделен первый вариант рака почки с типичной генетической аномалией – ассоциированный с семейной MiTF транслокацией Xp11, и только через 10 лет в 4-й редакции классификации ВОЗ (2016) был добавлен сукцинат-дегидрогеназадефицитный рак. Список вариантов опухолей почек с доказанными значимыми клинико-молекулярными особенностями в классификации ВОЗ 2022 г. расширился и представлен почечно-клеточным раком с перестройкой TFE3 (ранее называвшийся MiTF family Xp11), с перестройкой TFEB, с мутацией ELOC (TCEB1), фумарат-гидратазадефицитным раком, сукцинат-дегидрогеназадефицитным раком, карциномой с реаранжировкой ALK и SMARCB1-дефицитным медулярным раком [8]. Данная динамика свидетельствует об актуальности молекулярно-генетических исследований в сфере почечно-клеточных карцином для разработки персонализированных программ лечения пациентов. В качестве диагностического критерия верификации различных гистологических типов ПКР предлагается иммуногистохимическое исследование опухоли с использованием следующих маркеров: CK7, CD10, DOG1, циклина D1, CD117 и виментина, а также PAX8, CA9, AMACR, KRT7 [9].

сПКР часто выявляется на поздних стадиях заболевания с наличием отдаленных метастазов (в 30–35 % случаев), показано, что 5-летняя выживаемость

у больных с локализованными формами ПКР достигает 70 % после радикальной или частичной нефрэктомии, а при III и IV стадиях – 50 и 10 % соответственно, что требует выявления механизмов, ведущих к инициации опухолевой трансформации, молекулярных маркеров, способных предсказывать эффективность стратегий лечения и перехода к персонализированной тактике лечения больных ПКР [10].

В данной статье будут рассмотрены современные исследования, касающиеся биологических особенностей сПКР, молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза и стратегии лечения на основе современных диагностических технологий, и причины, лежащие в основе низкой эффективности антиангиогенной терапии и ингибиторов основных точек иммунитета (Immune Checkpoint Inhibitor, ICI).

Биологические особенности сПКР

сПКР происходит из эпителия проксимальной части извитых канальцев почек, макроскопически на разрезе имеет золотисто-желтый цвет, чаще локализуется в корковом веществе почки, а микроскопически – характеризуется плотной архитектурой клеток с прозрачной или эозинофильной зернистой цитоплазмой, округлым ядром с разной степенью ядерной атипии, обильной сосудистой сетью. Для сПКР характерно наличие мутаций генов, вовлеченных в сигнальный путь гипоксии, что способствует изменению метаболизма клеток, активации ангиогенеза, формированию гетерогенности опухолевых клеток. Следует помнить, что очень близок по морфологии к сПКР другой тип ПКР – светлоклеточный папиллярный почечно-клеточный рак (спПКР), который имеет общие морфологические черты с папиллярной почечно-клеточной карциномой, что требует от морфологов выработки строгих диагностических критериев верификации типа опухолей почек [11].

сПКР в большинстве случаев выявляется среди мужчин пожилого и старческого возраста без наличия наследственных причин за исключением 2–4 % случаев как проявление болезни Гиппеля–Линдау (аутосомно-доминантная генная патология, приводящая к развитию полиморфных опухолей, например ангиомы сетчатки). Среди геномных этиологических факторов ПКР существенная роль отводится инактивации гена *VHL*, *BAP-1*, *PBRM1*, *SETD2* и *PIK3CA* при сПКР. При пПКР выявляют мутации в гене *MET*, а при саркоматодных ПКР – мутации в генах *TP53* и *NF2* [12].

Геномный анализ метастатического сПКР выявил генетические поломки в большом списке генов, но с разной частотой: наличие мутирования генов *VHL* в 73,9 %, *PBRM1* – в 42,4 %, *SETD2* – в 25,3 %, *CDKN2A* – в 20,0 %, *BAP1* – в 16,4 %, *CDKN2B* – в 16,0 %, *KDM5C* – в 14,5 %, *TP53* – в 12,9 %, *PTEN* – в 11,7 % и *TERT* – в 9,2 % случа-

ев. Более того, наличие мутаций генов *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP53*, *PTEN*, *NF2*, *PIK3CA* и *MTAP* ассоциируется с худшим прогнозом, а мутации гена *PBRM1* связаны с лучшей общей выживаемостью [13, 14].

Среди генетических дефектов ПКР следует выделить наиболее часто встречающуюся инактивацию гена *VHL*, что способствует приросту уровня белков фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), преимущественно HIF2 α . С учетом особенности кислородного гомеостаза в ткани почки гипоксия тканей способствует активации HIF, ангиогенезу, пролиферации, метаболическому перепрограммированию и формированию устойчивости клеток опухоли к лекарственным препаратам. Этот факт стал основанием для разработки терапевтической стратегии лечения рака почек с воздействием на передачу сигнала pVHL-HIF, например специфичный к HIF2 α антагонист – белутифан [15].

На данный момент показано, что в большинстве случаев сПКР характеризуется биаллельной потерей гена *VHL* (у 90 % больных выявляется потеря короткого плеча хромосомы 3), мутацией гена *VHL* (точечные мутации выявляются у 60–70 % больных) и/или гиперметилированием промотора гена *VHL* (у 5–10 % больных). В то же время имеются формы сПКР, у которых сохранены 2 аллеля гена *VHL* дикого типа (wtVHL). Белок VHL (pVHL) входит в состав E3-убиквитинлигазы, необходимой для ферментативной деградации HIF- α . При отсутствии pVHL в клетках сПКР HIF- α стабилизируется и транслоцируется в ядро в комплексе с HIF- β , что приводит к сверхэкспрессии генов-мишеней HIF. Многие из этих генов участвуют в метастатических процессах и таких, как дедифференцировка клеток, выработка фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), миграция клеток [16]. Показано, что отсутствие мутаций гена *VHL* при сПКР ассоциируется с низкой выживаемостью, но при этом с высоким ответом на иммунотерапию [17].

Особенностью сПКР является высокая гетерогенность клеток по данным анализа гистологии, протеома (совокупности белков организма, которые производятся клеткой, тканью или организмом в определенный период времени) и метаболома (совокупность всех метаболитов, являющихся продуктами обмена веществ в клетках, тканях и организме в целом), которая достигает 90 %, и в 50 % случаев это связано с гетерогенностью иммунных сигнатур. Часто выявляются мутации гена-супрессора *BAP1* (BRCA1-ассоциированный белок 1), ответственного за контроль клеточного цикла, пролиферацию, регуляцию программируемой гибели (апоптоз, ферроптоз) [18]. Секвенирование на уровне одной клетки позволило выделить пул клеток с высоким пролиферативным потенциалом, экспрессирующих гены *CEP55*, *HIST1H4C*, *TUBA1B* и *H2AFZ*, это рассматривается как неблагоприятный фактор выживаемости

[19]. Однако гетерогенность клеточной популяции сПКР диктует необходимость оценивать в составе каждой конкретной почечно-клеточной карциномы клеточные пулы с иными молекулярными характеристиками, которые обуславливают, например, более низкий пролиферативный потенциал и, как следствие, низкую эффективность либо резистентность к химиотерапии.

Значимая роль в выживаемости опухолевых клеток сПКР принадлежит генам *ADME*, ответственным за адсорбцию, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств из клеток. Показано наличие сопряженности инфильтрации иммунными клетками опухоли и ответом на химиотерапию с *ADME* [20].

Существенное влияние на клеточный цикл оказывают длинные некодируемые РНК (lncRNA), ассоциированные с драйверами рака при сПКР, в частности *SNHG3* (Small Nucleolar RNA Host Gen 3 – вовлечен в пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток), что может стать новой мишенью для терапевтических стратегий [21].

Профиль экспрессии на клетках семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов (SLAMF), особенно SLAMF1, 4, 7 и 8, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор и предиктор низкого ответа на иммунотерапию [22].

ARPC1B (связанный с актином белок 2/3 комплексной субъединицы 1B) кодирует одну из 7 субъединиц белкового комплекса Arp2/3, участвующего в формировании сетей актина в цитоплазме клеток, то есть обеспечении миграции клеток. Экспрессия *ARPC1B* ассоциируется с риском развития сПКР, иммунным микроокружением и лекарственной чувствительностью опухолевых клеток. Нокдаун по *ARPC1B* снижает пролиферацию клеток сПКР *in vitro* и индуцирует апоптоз клеток через ось BAX-Bcl-2/c-caspase3/c-PARP. Таким образом, данный ген может рассматриваться как прогностический биомаркер и таргетная мишень для разработки новой стратегии лечения [23].

Для прогноза выживаемости при сПКР используют профилирование микроРНК, в частности ассоциированные с теломерами (TERT, DKC1, CTC1 и RTEL1), которые также рассматриваются как мишень терапии опухолей [24]. Среди критериев предсказания эффективности терапии при ПКР следует обратить внимание на микроРНК – повышенная экспрессия miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-106b, miR-210 и miR-342 и сниженная экспрессия miR-30e ассоциируются с неблагоприятным исходом [25].

Новые тенденции научных исследований, включающие достижения клеточной биологии, геномики, транскриптомики, метаболомики и машинного обучения, позволяют верифицировать гетерогенность сПКР не только по морфологическим признакам, но и по этим показателям как в общей массе образцов опухоли, так и при ее дезинтеграции

на отдельные клетки. В частности, это позволяет по-новому взглянуть на микроокружение опухоли и роль клеточных компонентов кровеносной системы, стромы и иммунных клеток в восприимчивости к таргетной терапии, включая ингибиторы тирозинкиназ и ICI. Ведутся исследования по моделированию прогностических методик на основе данных рентгенологического и транскриптомного анализа сПКР, позволяющих также выделять разные кластеры с особенностями активации иммунной системы и метаболомных изменений в опухоли, что существенно влияет на выживаемость [26].

Актуальным остается поиск опухолевой стволовой клетки с целью разработки таргетной терапии, например, по отбору опухолевых клеток с использованием моноклональных антител к CD105 (эндоглин, мембранный гликопротеин 1 типа и часть комплекса рецепторов TGF- β) и CD44 (интегрин межклеточного взаимодействия, клеточной адгезии и миграции, рецептор гиалуриновой кислоты) и их роли в инициации развития опухоли в хозяине-реципиенте [27] либо по геномному профилированию [28].

Молекулярное профилирование сПКР и нецветноклеточного ПКР показало, что для сПКР характерна активация ангиогенеза, а для нецветноклеточного ПКР – активация клеточного цикла, окисления жирных кислот/MAPK, синтеза жирных кислот/пентозофосфатного пути [29].

Внутриопухолевая гетерогенность является неотъемлемой чертой большинства опухолей. Для больных сПКР с агрессивным течением показана наименьшая гетерогенность опухоли и худшая выживаемость, при этом, видимо, наряду с идентификацией доминирующего опухолевого клона имеет значение и «минорная» линия в составе карциномы [30].

Молекулярно-клеточные механизмы в патогенезе, прогрессировании и метастазировании сПКР

Функциональная и метаболическая активность клеток регулируется различными сигнальными путями, которые передают по нисходящей сигнал от рецептора с поверхности клетки внутрь ядра, что позволяет контролировать транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и миграцию, клеточную гибель.

Ядерный фактор каппа В (NF- κ B) регулирует различные клеточные функции, включая иммунный ответ, пролиферацию, рост и апоптоз клеток. Врожденный иммунный ответ, вызванный микробами или повреждением клеток, инициирует мгновенную и оперативную активацию NF- κ B и продукцию иммуноцитами провоспалительных цитокинов, а при клеточном стрессе активация NF- κ B может усиливать экспрессию антиапоптотических генов, способствуя выживанию клеток [31]. Соответственно, отсутствие контроля над

внутриклеточным каскадом NF- κ B способствует развитию рака.

В опухоли NF- κ B способствует инвазии и метастазированию опухолевых клеток, запускает экспрессию SNAIL, TWIST1, SLUG, MMP-9 и CXCL12, которые усиливают миграцию клеток опухоли и приводят к эпителиально-мезенхимальному переходу, а стимулирование продукции VEGF, IL-1, IL-6 – способствует «ускользанию» опухолевых клеток от иммунного надзора. Сигнальный путь Hippo-YAP/TAZ также вовлечен в патогенез рака почки. Инактивация основных сигнальных систем Hippo (например, LATS-киназ) приводит к ядерной транслокации YAP/TAZ и инициации опухолевого процесса, а утрата экспрессии киназы LATS1/2 и активация YAP/TAZ сопряжены с низкой выживаемостью при ПКР [32]. В канцерогенезе существенная роль отводится и семейству генов развития *PAX* [33]. Значимую роль в прогрессировании, в частности в метастазировании опухолевых клеток, играют процессы клеточной гибели. Митохондриальная дисфункция и некротический апоптоз играют ключевую роль в терапевтических стратегиях при многих заболеваниях, в том числе и при сПКР. Z. Wang et al. [34] показали, что при сПКР повышена экспрессия агониста клеточной смерти, взаимодействующего с доменом BH3 (BID), который вовлечен в процесс метастазирования.

Инициация репликации ДНК критически зависит от активации DBF4-зависимой протеинкиназы (DDK). Показано, что ингибирование DDK индуцирует гибель опухолевых клеток без ущерба для жизнеспособности нетрансформированных клеток, что подчеркивает его значительную ценность в стратегиях лечения рака. DBF4 вовлечен в регуляцию клеточного цикла (G_1/S). L. Chen et al. [35] показали, что сверхэкспрессия DBF4 в тканях сПКР по сравнению со здоровой тканью является неблагоприятным фактором для 5-летней выживаемости больных. Нокдаун по DBF4 в клетках сПКР не только подавлял пролиферацию и миграцию *in vitro*, но также значительно ингибирует рост опухоли у мышей с ксенотрансплантатом через задержку клеток в фазе G_1/G_0 клеточного цикла, что опосредовано ингибированием фосфорилирования MCM2 и экспрессии циклина D1 и CDK4.

В качестве таргетной точки для лечения опухолей при сПКР стали рассматривать семейство АРОВЕС (семейство белков, участвующих в редактировании мРНК), вовлеченное в процесс транскрипции, а нарушение регуляции семейства АРОВЕС может индуцировать канцерогенез, в том числе и ПКР [36].

Современные стратегии лечения сПКР

сПКР – самый распространенный гистологический подтип рака почки, характеризующийся склонностью к метастазированию, рецидивированию и устойчивостью к лучевой и химиотерапии,

что требует совершенствования используемых схем лечения и разработки новых подходов к терапии. Резекция опухоли остается основным способом лечения локализованного сПКР, а при метастатическом сПКР рекомендована циторедуктивная нефрэктомия. Однако сравнение циторедуктивной терапии в сочетании с сунитинибом (ингибитор тирозинкиназ) с лечением только сунитинибом показало, что по эффективности они сопоставимы, что ставит под сомнение целесообразность использования циторедуктивной нефрэктомии. Хотя терапевтический эффект циторедуктивной нефрэктомии очевиден, т.к. способствует выживаемости пациентов с гигантской первичной опухолью и малым количеством метастазов, и при удалении первичного очага опухоли резко снижается влияние цитокинов и белков микроокружения опухоли на иммунную систему, что имеет важное значение для качества жизни [37–39].

Д.В. Семенов и соавт. [40] отметили, что циторедуктивная нефрэктомия ассоциирована с увеличением общей выживаемости больных метастатическим сПКР по сравнению с сохранением первичной опухоли. Другим вариантом лечения сПКР является абляция (радиочастотная, микроволновая и криоабляция). Лучшим способом абляции опухоли, размером менее 4 см, является микроволновая и радиочастотная абляция.

Интерферон- α , IL-2 включены в цитокинотерапию метастатического сПКР, но нежелательные эффекты и низкая целенаправленность цитокинотерапии способствуют снижению использования такой тактики лечения опухолей. В качестве анти-VEGF терапии используют ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб, ленватиниб и тивозаниб). Ингибиторами mTOR (mammalian mechanistic target of rapamycin – регулятор клеточного метаболизма, роста и выживания) являются темсиролимус и эверолимус (ингибиторы протеинкиназ), оба нацелены на комплекс mTOR1. Отмечено, что сочетание обоих ингибиторов увеличивает среднюю общую выживаемость при метастатическом сПКР. Недостатком терапии ингибиторами VEGF и mTOR является развитие лекарственной устойчивости в течение 6–11 мес от начала лечения, а гетерогенность опухоли служит причиной низкой чувствительности к такой терапии [41].

В последние десятилетия тактика лечения сПКР претерпела ряд изменений, включая внедрение молекулярно-таргетной терапии, ингибиторов ICI и их комбинации, что составляет первую линию комплексной терапии [40]. При лечении карциномы почки применяются следующие комбинации: пембролизумаб (ингибитор белка программной гибели клеток, PD-1) и акситиниб (ингибитор тирозинкиназы разных рецепторов, включая рецепторы к VEGF); авелумаб (блокатор лиганда к PD-1, PD-L1) и акситиниб; ниволумаб (блокатор

взаимодействия между PD-1 и PD-L1/PD-L2) и кабозантиниб (ингибитор рецепторов тирозинкиназ, включая c-MET, VEGF, GAS6(AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 и TIE-2); ленватиниб (ингибитор рецепторов тирозинкиназ, включая VEGF, VEGFR1/FLT1, VEGFR2/KDR, VEGFR3/FLT4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFR α , KIT, RET) и пембролизумаб; ниволумаб и ипилимумаб (регулятор активации Т-лимфоцитов через блокирование CTLA-4, препарат из группы ингибиторов ICI); монотерапия кабозантинибом и монотерапия пазопанибом (ингибитор тирозинкиназ, включая VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, KIT), которые показывают увеличение общей выживаемости до 28–41 мес, тенденцию к улучшению качества жизни, но при этих методах лечения высок риск осложнений [41].

Проведена оценка ответа у больных сПКР на таргетную терапию по данным 10 рандомизированных и 10 нерандомизированных исследований ($n=7765$ и $n=572$ соответственно). Хороший ответ на терапию ниволумабом выявлен в 9–25 %, на комбинацию ниволумаба и ипилимумаба – в 42 %, на сочетание ниволумаба и кабозантиниба – в 55,7 %, на комбинацию ниволумаба и тивозаниба (селективный ингибитор тирозиновых рецепторов VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) – в 56 % [42]. Помимо генов-супрессоров *VHL* и *PBRM1*, таргетная терапия может быть нацелена и на подавление стабильной экспрессии HIF α -1 α /2 α , микроРНК-210 и -155, трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), ядерного фактора, связанного с эритроидом 2, фактора 2 (Nrf2) и тимидинфосфорилазы, то есть на факторы, вовлеченные в ангиогенез, метастазирование, лекарственную устойчивость и уклонение от иммунного надзора.

Селеносодержащие молекулы (селен-L-метионин, метилселеноцистеин) нормализуют сосудистую сеть опухоли, улучшая доставку и распределение лекарственных препаратов в опухоли, что повышает эффективность цитостатиков и моноклональных антител [43, 44].

Перспективным направлением поиска новых точек воздействия на опухолевые клетки стало изучение роли модификации метилирования. Так, геномный анализ 57 генов, связанных с метилированием, при сПКР выявил ключевые прогностические маркеры, такие как метилирование N6-метиладенозина (m6A), 5-метилцитозина (m5C), N1-метиладенозина (m1A) и 7-метилгуанозина (m7G), которые могут стать эффективными в оценке выживаемости, иммунной инфильтрации и ответе на иммунотерапию [45].

Среди перспективных поисковых исследований, направленных на повышение противоопухолевой терапии, можно рассматривать: поиск точек воздействия на опухолевую стволовую клетку (например, антитела к CD24, интегрину бета-1, промеллину-1);

стратегию «усиление внутренней иммунной системы», например воздействие на CD73; CAR-T терапию; разработку антисмысловых олигонуклеотидов, миметиков ВНЗ и др. [46, 47].

Митохондриальный белок внутренней мембраны (митофинлин или *Mic60*; IMMT) – компонент комплекса митохондриального сайта контакта и системы организации крист (MICOS), вовлечен в формирование внутренней митохондриальной мембраны, его подавление ведет к нарушению целостности митохондрий и, как следствие, к утрате клетками энергии, к окислительному повреждению, задержке роста, что позволяет рассматривать его как очередную таргетную мишень, в том числе и при сПКР. Низкая экспрессия IMMT является маркером плохого прогноза, низкой иммуногенности опухоли. На основании фармако-генетического поиска показано, что лестауртиниб (ингибитор FLT3, JAK2, TrkA, TrkB, TrkC) может стать препаратом для усиления экспрессии IMMT и быть новой таргетной мишенью в терапии сПКР [48].

Опухоль-ассоциированные макрофаги существенно важны для выживания опухолевых клеток, в частности M0, т.к. способны индуцировать иммуносупрессию и могут стать новой мишенью для разработки стратегии лечения сПКР [49]. Опухоль-ассоциированные макрофаги тесно связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с сПКР. Сверхэкспрессия гена *FCER1G* (участвует в регуляции иммунного ответа, в патогенезе опухолей и прогностический критерий чувствительности к иммунотерапии) тканью опухоли ассоциируется с подавлением Т-лимфоцитов, а сверхэкспрессия гена *FCER1G* или маркера макрофагов CD68 в ткани опухоли коррелирует с низкой общей выживаемостью и отсутствием прогрессирования заболевания, а при сверхэкспрессии этих маркеров выявляется наихудший прогноз [50].

Причины низкой эффективности терапии ПКР

Среди механизмов резистентности опухолевых клеток при ПКР, в том числе и сПКР, выделяют: нарушение механизмов гипоксии, активацию путей PI3K/AKT/mTOR и повышенную экспрессию альтернативных проангиогенных факторов, а также связывание ингибиторов тирозинкиназы в лизосомах [51]. Накапливаются данные о снижении или же отсутствии эффекта от биологической терапии при ПКР. Так, при оценке эффективности и безопасности кабозантиниб (40 мг/сут) и ниволумаба (240 мг 1 раз в 2 нед или 480 мг 1 раз в 4 нед) по данным II фазы исследований у 47 пациентов с ПКР, длительностью наблюдения в среднем 13 мес, показано, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 12,5 мес, а медиана общей выживаемости – 28 мес. Отмена терапии из-за токсичности была менее чем в 20 % случаев [52]. Белзутифан, ингибитор альфа-

фактора 2, индуцируемый гипоксией, одобрен для лечения пациентов с болезнью Гиппеля–Линдау и совсем недавно – для лечения sporadического метастатического сПКР на основании результатов исследования LITESPARK-005. Ретроспективный анализ эффективности терапии белзутифаном (22 пациента, ранее получавших ICI и ингибиторы тирозинкиназы VEGFR без эффекта) показал, что выживаемость без прогрессирования составила 8,5 мес, показатель объективного ответа – 36,4 %, медиана общей выживаемости – 14 мес, 3 пациента прекратили принимать препарат [53]. Ленватиниб в сочетании с пембролизумабом при распространенном ПКР, по данным III фазы исследований CLEAR, увеличили выживаемость без прогрессирования заболевания по сравнению с сунитинибом [54].

Ангиогенез является важным признаком сПКР и тесно связан с прогрессированием и плохими результатами лечения. Накапливаются данные, что после антиангиогенной терапии отмечается прогрессирование опухоли, что может быть следствием стимуляции ангиогенеза непосредственно опухолевыми клетками, а это ведет к развитию сосудистой (васкулогенной) мимикрии и прогрессированию сПКР [55]. Так, относительно наиболее часто назначаемого при метастатическом сПКР препарата сунитинаба, при котором получены хорошие результаты лечения, отмечено возрастание осложнений, что ставит вопрос о его целесообразности для терапии ПКР. Кроме этого, H. Wang et al. [56] выявлено, что на эффективность терапии сунитинабом влияет наличие экспрессии на опухолевых клетках PDZK (белок, участвующий в регуляции способности почечных канальцев к реабсорбции), в качестве способа преодоления этого факта предлагается комбинация сунитиниба и антагониста miR-15b, то есть ось miR-15b/PDZK1/PDGFR-β может стать как основой для новой таргетной терапии, так и служить предиктором эффективности лечения сунитинибом.

Применение анти-VEGF препаратов в комбинации с ICI в качестве стандартной терапии первой линии при распространенном сПКР дает многообещающие результаты, однако при этом часто наблюдается значительная токсичность. В то же время накапливаются данные об эффективности монотерапии ингибиторами тирозинкиназы к VEGFR, что может способствовать снижению нежелательных эффектов при комбинированной терапии и выявить иные точки воздействия на опухолевые клетки. Высокая экспрессия рецепторов к андрогенам ассоциируется с лучшим прогнозом и выживаемостью и может быть перспективной стратегией влияния на ангиогенез и экспрессию рецепторов к половым гормонам [57].

Q.I. Lv et al. [58] показано, что циркулярные РНК (circRNA) вовлечены в химиорезистентность опухолей, а circME1 способствует формированию резистентности к сунитинибу при сПКР. С другой

стороны, circRNA способны, как «губки», связывать микроРНК (miRNA), тем самым снижая их нацеливание на мРНК, и повышать устойчивость к действию анти-PD-1. Ответ на сунитиниб лучше у пациентов с наличием экспрессии circAGAP1 (снижаются клоногенез, пролиферация и миграция клеток), что связано с подавлением экспрессии miR-149-5p, miR-455-5p и miR-15a-5p, но в случае сверхэкспрессии miR-149-5p, miR-455-5p и miR-15a-5p происходит подавление эффекта сунитиниба. Этот подход можно использовать как прогностический фактор чувствительности опухоли к данному препарату и возможность разработки таргетных препаратов к этой молекуле. Так, J. Brugarolas et al. [59] во II фазе клинического исследования выявлены причины низкой эффективности таргетной терапии, направленной на HIF2a (ARO-HIF2-селективный препарат на основе siRNA), которые связаны с низким встраиванием (менее 10 %) в клетки siRNA и высокой частотой побочных эффектов.

Одной из молекулярных основ терапии ПКР является терапия, основанная на подавлении ICI, но надежды на ее высокую эффективность оказались иллюзорными. Только часть пациентов с ПКР дали хороший результат в ответ на такую терапию, что побуждает искать причины столь низкого ответа на лечение. Эффективность биологической терапии во многом зависит от иммунного микроокружения опухоли [60].

На основании анализа соматических мутаций, экспрессии мРНК и выживаемости по различным базам данных делается вывод о том, что гены, связанные с IL-3 сигнальными путями, являются независимыми предикторами эффективности иммунотерапии, чем выше экспрессия, тем лучше ответ. Этот факт можно использовать как предиктор ответа на иммунотерапию и как новый путь воздействия на опухоль [61]. В другом исследовании выявлена роль янус-киназы/сигнальной трансдукции и активатора транскрипции (JAK/STAT) в исходе заболевания и прогнозе эффективности иммунотерапии. Показаны высокая экспрессия JAK3/STAT4 в опухоли по сравнению с нормальной тканью и корреляция со стадией T, худшим прогнозом и низкой эффективностью иммунотерапии, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных с ПКР [62].

Среди предикторов ответа на терапию ICI при ПКР рассматривают наличие экспрессии PD-L1 и PD-L2, наличие мутаций в опухоли и профили генов, связанных с иммунитетом. В работе показано, что низкие значения лимфоцитов (меньше 1 300 клеток/мкл) и высокий показатель соотношения нейтрофилы/лимфоциты (более 3) ассоциируются со снижением общей выживаемости пациентов с метастатическим вариантом ПКР, а возрастание количества лимфоцитов через 1 мес лечения ниволумабом ассоциировалось с увеличением выживаемости без прогрессирования заболевания [63].

Иммунные клетки, инфильтрирующие опухоль, могут способствовать росту опухоли через индукцию провоспалительного фона и иммуносупрессию. Пироптоз является формой программируемой клеточной гибели, опосредуемой различными стимулами, инициирующими формирование инфламмосом [64]. На основании анализа генов, ассоциированных с пироптозом, выделены 2 типа кластеров: 1-й кластер связан с активацией ангиогенеза, 2-й кластер – с накоплением иммуносупрессорных клеток, что подтверждалось и ответом на терапию антиангиогенными препаратами или анти-PD-1 [65]. Гены-маркеры, ассоциированные с фибробластами опухоли (*CERCAM*, *TMEM132A*, *TIMP1*, *P4HA3*, *FKBP10* и *CEBPB*), являются предикторами выживаемости и эффективности иммунотерапии, что следует использовать как обоснование нецелесообразности назначения ингибиторов ICI при повышенных уровнях этих маркеров [66]. О значимости регуляторного фактора интерферона (IRF1-9) при сПКР можно судить по работе, в которой зависимость эффективности ингибиторами ICI (анти-PD-1/CTLA-4) связана со снижением экспрессии этих молекул, что может быть использовано как прогностический критерий эффективности иммунотерапии [67].

Примером провала надежд на новый препарат с анти-ICI действием служит исследование M.T. Campbell et al. [68], в котором даратумумаб, моноклональное антитело к CD38, гликопротеину, экспрессируемому всеми иммунными клетками и проявляющему свой эффект через антителозависимую цитотоксичность, при резистентном к лечению метастатическом ПКР не выявил терапевтической эффективности.

Y. Xu et al. [69] предлагают в качестве предиктора чувствительности к иммунотерапии при сПКР, папиллярном ПКР и хромофобном ПКР рассматривать паноптоз (разновидность программируемой клеточной гибели, включающей пироптоз, апоптоз, некроптоз) [69]. Подавление активности PYCARD (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD – апоптоз-ассоциированный спек-подобный белок, содержащий CARD) – цитозольный адаптерный белок, вовлеченный в апоптоз с участием каспазы-8 и пироптоз, а также в сборке с инфламмасом, способствует снижению пролиферации и миграции клеток сПКР и может стать новой мишенью для таргетной терапии.

Наличие мутаций в *PBRM1*, гене комплекса PBAF, при сПКР рассматривается как прогностический биомаркер ответа на анти-PD-1 – чем меньше мутаций, тем хуже ответ на иммунотерапию и худшая выживаемость пациентов [70].

Появляющиеся данные свидетельствуют об онкогенной роли лептина в модулировании прогрессирования рака в дополнение к его первоначальным функциям (регуляция энергетического обмена и массы тела). На основании клиниче-

ских и транскриптомных данных 603 больных ПКР показана сопряженность уровня лептина с неблагоприятным исходом, что обусловлено стимулирующим эффектом лептина на миграцию опухолевых клеток, то есть на метастазирование. Кроме этого, отмечена активация сигнального пути полярности плоских клеток (PCP)/JNK и генов данной оси (*CTHRC1, FZD2, FZD10, ROR2, WNT2, WNT4, WNT10B, WNT5A, WNT5B* и *WNT7B*) при высоких уровнях лептина при ПКР [71].

При сПКР одним из прогностических маркеров исхода заболевания и терапии может считаться CD44, т.к. он участвует в прогрессировании заболевания и метастазировании. Показано, что экспрессия CD44 ассоциирована со степенью злокачественности опухоли, что является неблагоприятным фактором [72].

сПКР подвержен ферроптозу, а усиление ферроптоза в комбинации с активацией иммунной системы могут синергически усиливать друг друга в уничтожении опухолевых клеток. Снижение содержания NCOA4 (коактиватор ядерного рецептора 4, ключевой регулятор ферритинофагии) может устранить накопление железа и, таким образом, ослабить ферроптоз. Показано, что в клетках сПКР снижена экспрессия NCOA4 по сравнению со здоровой тканью, что ассоциируется с высокой степенью злокачественности и продвинутой стадией TNM, уменьшением общей выживаемости, сниженной инфильтрацией опухоли CD8+ клетками [73].

RHYN – ген, кодирующий ситнез фитаноил-коэнзим А-гидроксилазы (фермент, участвующий в метаболизме фитановой кислоты, – липид). При сПКР снижен уровень экспрессии гена *RHYN* – чем выше его экспрессия, тем дольше выживаемость [74].

Эзрин (цитовиллин, или вилин-2, белок, кодируемый геном *EZR*) – цитоплазматический периферический белок семейства белков внеклеточного матрикса, опосредует связь цитоплазматической мембраны с цитоскелетом, вовлечен в адгезию, миграцию и организацию структуры клеточной поверхности. При сПКР уровень эзрин ассоциирован с общей выживаемостью – чем ниже уровень эзрина, тем больше медиана общей выживаемости [75]. Объем опухолевой массы сПКР сам по себе является независимым предиктором худшего прогноза [76].

CASZ1 – ген, кодирующий белок, называемый фактором транскрипции с цинковым пальцем, уча-

ствует в контроле биологических процессов (формирование и созревание органов, ген-супрессор). При сПКР снижена экспрессия *CASZ1*, что ассоциировано с неблагоприятными патологическими характеристиками и прогнозом. У лиц с высокой экспрессией гена *CASZ1* выше инфильтрация опухоли иммунными клетками и иммунными контрольными точками, что способствует терапии ICI, а при низкой экспрессии – выше чувствительность к анти-VEGF (сунитиниб и акситиниб) препаратам [77].

Инверсин – белок, продукт гена, который участвует в развитии нефронофтиза (аутосомно-рецессивная медулярная кистозная болезнь почек), который обеспечивает стабильность ресничек эпителиальных клеток почек. Экспрессия инверсина снижена в опухолевой ткани сПКР по сравнению с нормальной тканью почки, ассоциирована с общей выживаемостью и выживаемостью при конкретном заболевании, а также с более коротким интервалом без прогрессирования [78].

ABCG1 (АТФ-связывающий кассетный транспортер G1) – ген, производящий белки семейства АТФ-связывающих кассет (ABC-транспортеров), способствует подавлению воспаления и играет существенную роль в резистентности микроорганизмов и опухолевых клеток к действию лекарственных средств. При сПКР повышен уровень экспрессии *ABCG1*, и он коррелирует со стадией заболевания. Снижение экспрессии *ABCG1* способствовало подавлению пролиферации, миграции и инвазии, усилению апоптоза [79].

Закключение

Анализ геномного, транскриптомного, метаболомного ландшафта и микроокружения при ПКР дает возможность выявлять новые таргетные молекулы, критичные для жизнедеятельности опухолевых клеток. Важен не только поиск новых молекул для таргетной терапии, но и оценка эффективности их применения при конкретных формах ПКР, с учетом оценки клеточных клонов почечных карцином. Ретроспективный анализ результатов применения биологических способов лечения при ПКР позволяет выявить предикторы низкой эффективности, возможности сочетания различных лекарственных препаратов с нацеливанием на разные сигнальные пути в опухолевой клетке, а также снизить необходимость назначения такой терапии при заведомо низком ответе или его отсутствии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kase A.M., George D.J., Ramalingam S. Clear cell renal cell carcinoma: from biology to treatment. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(3): 665. doi: 10.3390/cancers15030665.
2. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2024. 276 с. [*Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality)*. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2024. 276 p. (in Russian)]. ISBN: 978-5-85502-298-8.
3. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Каприн А.Д., Шахзадова А.О., Ананина О.А., Кононова Г.А., Пикалова Л.В., Грищенко М.Ю., Дени-

сов Е.В. Заболеваемость раком различных локализаций у молодых мужчин и женщин (20–44 года) в Сибирском федеральном округе. *Сибирский онкологический журнал*. 2025; 24(2): 5–15. [Zhuikova L.D., Choyznzonov E.L., Kaprin A.D., Shakhzadova A.O., Ananina O.A., Kononova G.A., Pikalova L.V., Grishchenko M.Yu., Denisov E.V. Cancer incidence in young adults aged 20 to 44 years old in the Siberian Federal District. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(2): 5–15. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-2-5-15. EDN: BPVVBC.

4. Мерабишвили В.М., Полторацкий А.Н., Носов А.К., Артемьева А.С., Мерабишвили Э.Н. Состояние онкологической помощи в России. Рак почки (заболеваемость, смертность, достоверность учета,

- одногодичная и пятигодичная летальность, гистологическая структура). Часть 1. Онкоурология. 2021; 17(2): 182–94. [Merabishvili V.M., Poltorackiy A.N., Nosov A.K., Artem'eva A.S., Merabishvili E.N. The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1. Cancer Urology. 2021; 17(2): 182–94. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-182-194. EDN: YWWJJW.
5. Bahadoram S., Davoodi M., Hassanzadeh S., Bahadoram M., Bahrahman M., Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol.* 2022; 39(3): 2022-vol3.
6. Msaouel P., Genovese G., Tannir N.M. Renal cell carcinoma of variant histology: biology and therapies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023; 37(5): 977–92. doi: 10.1016/j.hoc.2023.04.019.
7. Sakr M., Badran M., Hassan S.A., Elsaqa M., Elwany M.A., Deeb N.M.F.E., Sharafeldien M. Detection of two synchronous histologically different renal cell carcinoma subtypes in the same kidney: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2024; 18(1): 250. doi: 10.1186/s13256-024-04527-x.
8. Alaghehbandan R., Siadat F., Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? *Pathologica.* 2022; 115(1): 8–22. doi: 10.32074/1591-951X-818.
9. Nezami B.G., MacLennan G.T. Clear cell renal cell carcinoma: a comprehensive review of its histopathology, genetics, and differential diagnosis. *Int J Surg Pathol.* 2025; 33(2): 265–80. doi: 10.1177/10668969241256111.
10. Deng J., Tu S., Li L., Li G., Zhang Y. Diagnostic, predictive and prognostic molecular biomarkers in clear cell renal cell carcinoma: A retrospective study. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024; 7(6): e2116. doi: 10.1002/cnr.2.2116.
11. Rysz J., Franczyk B., Lawiński J., Gluba-Brzózka A. Characteristics of clear cell papillary renal cell carcinoma (ccpRCC). *Int J Mol Sci.* 2021; 23(1): 151. doi: 10.3390/ijms23010151.
12. D'Avella C., Abbosh P., Pal S.K., Geynisman D.M. Mutations in renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2020; 38(10): 763–73. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.027.
13. Rizzo M., Pezzicoli G., Porta C., Povero M., Pradelli L., Sicari E., Barbiero V.S., Porta C. The genomic landscape of metastatic clear-cell renal cell carcinoma and its prognostic value: a comprehensive analysis of a large real-world clinico-genomic database. *ESMO Open.* 2025; 10(3): 104294. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.104294.
14. Liao C., Hu L., Zhang Q. Von Hippel-Lindau protein signalling in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol.* 2024; 21(11): 662–75. doi: 10.1038/s41585-024-00876-w.
15. Batavia A.A., Rutishauser D., Sobottka B., Schraml P., Beerewinkel N., Moch H. Biallelic ELOC-inactivated renal cell carcinoma: molecular features supporting classification as a distinct entity. *Mod Pathol.* 2023; 36(8): 100194. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100194.
16. Li Y., Lih T.M., Dhanasekaran S.M., Mannan R., Chen L., Cieslik M., Wu Y., Lu R.J., Clark D.J., Kotodziejczak I., Hong R., Chen S., Zhao Y., Chugh S., Caravan W., Naser Al Deen N., Hosseini N., Newton C.J., Krug K., Xu Y., Cho K.C., Hu Y., Zhang Y., Kumar-Sinha C., Ma W., Calinawan A., Wyczalkowski M.A., Wendl M.C., Wang Y., Guo S., Zhang C., Le A., Dagar A., Hopkins A., Cho H., Leprevost F.D.V., Jing X., Teo G.C., Liu W., Reimers M.A., Pachynski R., Lazar A.J., Chinnaiyan A.M., van Tine B.A., Zhang B., Rodland K.D., Getz G., Mani D.R., Wang P., Chen F., Hostetter G., Thitarajan M., Linehan W.M., Fenyö D., Jewell S.D., Omenn G.S., Mehra R., Wiznerowicz M., Robles A.I., Mesri M., Hiltke T., An E., Rodriguez H., Chan D.W., Ricketts C.J., Nesvizhskii A.I., Zhang H., Ding L.; Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium. Histopathologic and proteogenomic heterogeneity reveals features of clear cell renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer Cell.* 2023; 41(1): 139–63.e17. doi: 10.1016/j.ccell.2022.12.001.
17. Xu Z., Liu L., Jiang W., Qiu Y., Zhang B., Cheng J., Luo J., Guo J., Xu J. VHL missense mutation delineate aggressive clear cell renal cell carcinoma subtype with favorable immunotherapeutic response. *J Immunother Cancer.* 2024; 12(10): e009963. doi: 10.1136/jitc-2024-009963.
18. Ye B., Ji H., Zhu M., Wang A., Tang J., Liang Y., Zhang Q. Single-cell sequencing reveals novel proliferative cell type: a key player in renal cell carcinoma prognosis and therapeutic response. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 167. doi: 10.1007/s10238-024-01424-x.
19. Hu J., Wang S.G., Hou Y., Chen Z., Liu L., Li R., Li N., Zhou L., Yang Y., Wang L., Wang L., Yang X., Lei Y., Deng C., Li Y., Deng Z., Ding Y., Kuang Y., Yao Z., Xun Y., Li F., Li H., Hu J., Liu Z., Wang T., Hao Y., Jiao X., Guan W., Tao Z., Ren S., Chen K. Multi-omic profiling of clear cell renal cell carcinoma identifies metabolic reprogramming associated with disease progression. *Nat Genet.* 2024; 56(3): 442–57. doi: 10.1038/s41588-024-01662-5.
20. Zhang H., Huang W., Chen M., Liu Y., Yan B., Mou S., Jiang W., Mei H. Research on molecular characteristics of ADME-related genes in kidney renal clear cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 16834. doi: 10.1038/s41598-024-67516-6.
21. Pan J., Hu D., Huang X., Li J., Zhang S., Li J. Identification of a cancer driver gene-associated lncRNA signature for prognostic prediction and immune response evaluation in clear cell renal cell carcinoma. *Transl Cancer Res.* 2024; 13(7): 3418–36. doi: 10.21037/tcr-24-127.
22. Song N., Wang Z., Shi P., Cui K., Fan Y., Zeng L., Di W., Li J., Su W., Wang H. Comprehensive analysis of signaling lymphocyte activation molecule family as a prognostic biomarker and correlation with immune infiltration in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2024; 28(2): 354. doi: 10.3892/ol.2024.14487.
23. Wang H., Liu Z., Du Y., Cheng X., Gao S., Liang W., Zhu Q., Jiang Z., Gao Y., Shang P. High expression of ARPC1B promotes the proliferation and apoptosis of clear cell renal cell carcinoma cells, leading to a poor prognosis. *Mol Cell Probes.* 2025; 79: 102011. doi: 10.1016/j.mcp.2025.102011.
24. Yerukala Sathipati S., Jeong S., Sharma P., Mayer J., Sharma R., Ho S.Y., Hebbing S. Exploring prognostic implications of miRNA signatures and telomere maintenance genes in kidney cancer. *Mol Ther Oncol.* 2024; 32(4): 200874. doi: 10.1016/j.omton.2024.200874.
25. Pesta M., Travnicek I., Kulda V., Ostasov P., Windrichova J., Houfkova K., Knizkova T., Bendova B., Hes O., Hora M., Topolcan O., Polivka J. Prognostic Value of Tumor Tissue Up-regulated microRNAs in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC). *In Vivo.* 2024; 38(4): 1799–805. doi: 10.21873/in vivo.1363.
26. Gao R., Pang J., Lin P., Wen R., Wen D., Liang Y., Ma Z., Liang L., He Y., Yang H. Identification of clear cell renal cell carcinoma subtypes by integrating radiomics and transcriptomics. *Heliyon.* 2024; 10(11): e31816. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e31816.
27. Fiedorowicz M., Khan M.I., Strzemecki D., Orzel J., Welniak-Kamińska M., Sobiborowicz A., Wieteska M., Rogulski Z., Cheda L., Wargocka-Matuszewska W., Kilian K., Szczylik C., Czarnecka A.M. Renal carcinoma CD105-/CD44+ cells display stem-like properties in vitro and form aggressive tumors in vivo. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 5379. doi: 10.1038/s41598-020-62205-6.
28. Wang H., Xu H., Cheng Q., Liang C. Identification of a novel stem cell subtype for clear cell renal cell carcinoma based on stem cell gene profiling. *Front Oncol.* 2021; 11: 758989. doi: 10.3389/fonc.2021.758989.
29. Barata P., Gulati S., Elliott A., Hammers H.J., Burgess E., Gartrell B.A., Barabasi S., Bilen M.A., Basu A., Geynisman D.M., Dawson N.A., Zibelman M.R., Zhang T., Wei S., Ryan C.J., Heath E.I., Poorman K.A., Nabhan C., McKay R.R. Renal cell carcinoma histologic subtypes exhibit distinct transcriptional profiles. *J Clin Invest.* 2024; 134(11): e178915. doi: 10.1172/JCI178915.
30. Manini C., López-Fernández E., Lawrie C.H., Laruelle A., Angulo J.C., López J.I. Clear cell renal cell carcinomas with aggressive behavior display low intratumor heterogeneity at the histological level. *Curr Urol Rep.* 2022; 23(6): 93–97. doi: 10.1007/s11934-022-01095-9.
31. Jayab N.A., Abed A., Talaat I.M., Hamoudi R. The molecular mechanism of NF- κ B dysregulation across different subtypes of renal cell carcinoma. *J Adv Res.* 2025; 72: 501–14. doi: 10.1016/j.jare.2024.07.030.
32. Mondal V., Higgins P.J., Samarakoon R. Emerging role of Hippo-YAP (Yes-associated protein)/TAZ (Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) pathway dysregulation in renal cell carcinoma progression. *Cancers (Basel).* 2024; 16(15): 2758. doi: 10.3390/cancers16152758.
33. Li L., Hossain S.M., Eccles M.R. The role of the PAX genes in renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12): 6730. doi: 10.3390/ijms25126730.
34. Wang Z., Zheng F., Wei S., Li S., Xiong S., Zhang L., Wan L., Xu S., Deng J., Liu X. Exploring necrosis-associated mitochondrial gene signatures: revealing their role in prognosis and immunotherapy of renal clear cell carcinoma. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 161. doi: 10.1007/s10238-024-01426-9.
35. Chen L., Wu L., Tang M., Cheng Y., Wang K., Zhang J., Deng W., Zhu L., Chen J. Clinical significance and pro-oncogenic function of DBF4 in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Urol.* 2025; 25(1): 8. doi: 10.1186/s12894-025-01694-x.
36. Huang G., Zhan X., Shen L., Lou L., Dai Y., Jiang A., Gao Y., Wang Y., Xie X., Zhang J. APOBEC family reshapes the immune microenvironment and therapy sensitivity in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Exp Med.* 2024; 24(1): 212. doi: 10.1007/s10238-024-01465-2.
37. Yang J., Wang K., Yang Z. Treatment strategies for clear cell renal cell carcinoma: past, present and future. *Front Oncol.* 2023; 13: 1133832. doi: 10.3389/fonc.2023.1133832.
38. Bueno A.N., Stein M.N., Runcie K. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma (RCC): progress, at last. *Transl Cancer Res.* 2024; 13(11): 6448–62. doi: 10.21037/tcr-23-2247.
39. Meng L., Collier K.A., Wang P., Li Z., Monk P., Mortazavi A., Hu Z., Spakowicz D., Zheng L., Yang Y. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. *Cells.* 2023; 13(1): 34. doi: 10.3390/cells13010034.
40. Семенов Д.В., Орлова П.В., Широкопад В.И., Кострицкий С.В., Глузман М.И., Корнева Ю.С. Циторедуктивная нефрэктомия и ее влияние на прогноз больных диссеминированным почечно-клеточным раком, получавших лечение в широкой клинической практике. Онкоурология. 2023; 19(3): 31–44. [Semenov D.V., Orlova P.V., Shirokopa V.I., Kostitskiy S.V., Gluzman M.I., Korneva Y.S. Cytoreductive nephrectomy and its influence on the prognosis of patients with disseminated renal cell carcinoma, receiving treatment in a wide clinical practice. Onco-urology. 2023; 19(3): 31–44.]

rad V.I., Kostritskiy S.V., Gluzman M.I., Korneva Yu.S. Cytoreductive nephrectomy and its effect on prognosis in patients with disseminated renal cell carcinoma receiving treatment in wide clinical practice. *Cancer Urology*. 2023; 19(3): 31–44. (in Russian)]. doi: 10.17650/1726-9776-2023-19-3-31-44. EDN: CLKZHL.

41. Bigot P, Boissier R, Khene Z.E., Albige L., Bernhard J.C., Correas J.M., De Vergie S., Doumerc N., Ferragu M., Ingels A., Margue G., Ouzaid I., Pettenati C., Rioux-Leclercq N., Sargos P., Waeckel T., Barthelemy P., Roupriet M. French AFU cancer committee guidelines-update 2024–2026: management of kidney cancer. *Fr J Urol*. 2024; 34(12): 102735. doi: 10.1016/j.fjurol.2024.102735.

42. Aldin A., Besiroglu B., Adams A., Monsef I., Piechotta V., Tomlinson E., Hornbach C., Dressen N., Goldkuhle M., Maisch P., Dahm P., Heidenreich A., Skoetz N. First-line therapy for adults with advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 5(5): CD013798. doi: 10.1002/14651858.CD013798.pub2.

43. Farrukh M., Ali M.A., Naveed M., Habib R., Khan H., Kashif T., Zubair H., Saeed M., Butt S.K., Niaz R., Garg I., Fatima A., Aiman W. Efficacy and safety of checkpoint inhibitors in clear cell renal cell carcinoma: a systematic review of clinical trials. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2023; 16(3): 170–85. doi: 10.56875/2589-0646.1027.

44. Rustum Y.M., Reis R., Rustum T.M. Druggable biomarkers altered in clear cell renal cell carcinoma: strategy for the development of mechanism-based combination therapy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 902. doi: 10.3390/ijms24020902.

45. He W., Cong Z., Niu C., Cheng F., Yi T., Yao Z., Zhang Y., Jiang X., Sun X., Niu Z., Fu Q. A prognostic signature based on genes associated with m6A/m5C/m1A/m7G modifications and its immunological characteristics in clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 18708. doi: 10.1038/s41598-024-69639-2.

46. Eremia I.A., Serban B., Popa M., Iancu A., Nica S., Cirstoiu C. Practical management of renal cell carcinoma: integrating current approaches with advances in bone metastasis treatment. *EFORT Open Rev*. 2024; 9(6): 488–502. doi: 10.1530/EOR-23-0178.

47. Kowalewski A., Borowczak J., Maniewski M., Gostomczyk K., Grzanka D., Szyberk L. Targeting apoptosis in clear cell renal cell carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2024; 175: 116805. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116805.

48. Chen C.C., Chu P.Y., Lin H.Y. Supervised learning and multi-omics integration reveals clinical significance of inner membrane mitochondrial protein (IMMT) in prognostic prediction, tumor immune microenvironment and precision medicine for kidney renal clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8807. doi: 10.3390/ijms24108807.

49. Xin S., Su J., Li R., Cao Q., Wang H., Wei Z., Wang C. Zhang C. Identification of a risk model for prognostic and therapeutic prediction in renal cell carcinoma based on infiltrating M0 cells. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 13390. doi: 10.1038/s41598-024-64207-0.

50. Dong K., Chen W., Pan X., Wang H., Sun Y., Qian C., Chen W., Wang C., Yang F., Cui X. FCER1G positively relates to macrophage infiltration in clear cell renal cell carcinoma and contributes to unfavorable prognosis by regulating tumor immunity. *BMC Cancer*. 2022; 22(1): 140. doi: 10.1186/s12885-022-09251-7.

51. Aweys H., Lewis D., Sheriff M., Rabbani R.D., Lapitan P., Sanchez E., Papadopoulos V., Ghose A., Boussiss S. Renal Cell Cancer – Insights in Drug Resistance Mechanisms. *Anticancer Res*. 2023; 43(11): 4781–92. doi: 10.21873/anticancer.16675.

52. Lee C.H., Voss M.H., Carlo M.I., Chen Y.B., Zucker M., Knezevic A., Lefkowitz R.A., Shapnik N., Dadoun C., Reznik E., Shah N.J., Owens C.N., McHugh D.J., Aggen D.H., Laccetti A.L., Kotecha R., Feldman D.R., Motzer R.J. Phase II Trial of Cabozantinib Plus Nivolumab in Patients With Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma and Genomic Correlates. *J Clin Oncol*. 2022; 40(21): 2333–41. doi: 10.1200/JCO.21.01944.

53. Wang E., Rupe E.S., Mukhida S.S., Johns A.C., Campbell M.T., Shah A.Y., Zurita A.J., Gao J., Goswami S., Jonasch E., Msaouel P., Tannir N.M., Hahn A.W. Belzutifan Efficacy and Tolerability in Patients with Sporadic Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2025; 11(1): 150–58. doi: 10.1016/j.euf.2024.09.007.

54. Grünwald V., McKay R.R., Buchler T., Eto M., Park S.H., Takagi T., Zanetta S., Keizman D., Suárez C., Négrier S., Lee J.L., Santini D., Bedke J., Staehler M., Kollmannsberger C., Choueiri T.K., Motzer R.J., Burgess J.E., Xie R., Okpara C.E., Powles T. Clinical outcomes by baseline metastases in patients with renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib: Post hoc analysis of the CLEAR trial. *Int J Cancer*. 2025; 156(7): 1326–35. doi: 10.1002/ijc.35288.

55. Gu Y., Huang Q., Wang Y., Wang H., Xiang Z., Xu Y., Wang X., Liu W., Wang A. The vasculogenic mimicry related signature predicts the prognosis and immunotherapy response in renal clear cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 420. doi: 10.1186/s12885-024-12107-x.

56. Wang H., Zhang L., Liu H., Yang Y., Lu W., Cao X., Yang X., Qin Q., Song R., Feng D., Wang S., Bai T., He J. PDZK1 confers sensitivity to sunitinib in clear cell renal cell carcinoma by suppressing the

PDGFR-β pathway. *Br J Cancer*. 2024; 131(2): 347–60. doi: 10.1038/s41416-024-02725-4.

57. Osorio L., Grazioso T.P., de Velasco G., Etzaniz O., Pérez-Gracia J.L., Pinto A., Durán I., Grande E., García P.B., Lázaro M., Rodríguez L., Vilalobos M.L., García L., Cuellar A., Solís-Hernández M.P., Pernaut C., Rodríguez-Moreno J.F., Rodríguez-Antona C., García-Donas J. Retrospective study assessing the role of the androgen receptor in clear cell renal cell cancer patients treated with VEGFR inhibitors in monotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2025; 27(5): 2241–55. doi: 10.1007/s12094-024-03652-9.

58. Lv Q.L., Wang G., Hong Y.L., Zhu T., Qin S., Sun S., Wang Y., Liu Y., Zhang Q., Ma C., Wang P. Circular RNA circAGAP1 promotes sunitinib sensitivity in renal cell carcinoma via sponging multiple PDGFR-targeted miRNAs. *Oncol Res*. 2025; 33(2): 407–20. doi: 10.32604/or.2024.047698.

59. Brugarolas J., Obara G., Beckermann K.E., Rini B., Lam E.T., Hamilton J., Schluep T., Yi M., Wong S., Mao Z.L., Gamelin E., Tannir N.M. A First-in-human phase 1 study of a tumor-directed RNA-interference drug against HIF2α in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2024; 30(11): 2402–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3029.

60. Lin E., Liu X., Liu Y., Zhang Z., Xie L., Tian K., Liu J., Yu Y. Roles of the Dynamic Tumor Immune Microenvironment in the Individualized Treatment of Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Immunol*. 2021; 12: 653358. doi: 10.3389/fimmu.2021.653358.

61. Hou S., Gu T., Shi Y., Huang Y., Yao J., Luo P., Cao M., Zhang J., Lin A., Zhu W. Correlation between IL3 signaling pathway-related genes and immune checkpoint inhibitor efficacy in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2023; 38(4): 489–504. doi: 10.3233/CBM-230226.

62. Chan S., Liu Z., Chen Y., Chen S., Liang Y., Yang Z., Zhang Z., Li M., Zhang X., Liu X. The JAK-STAT signaling-related signature serves as a prognostic and predictive biomarker for renal cell carcinoma immunotherapy. *Gene*. 2024; 927: 148719. doi: 10.1016/j.gene.2024.148719.

63. Ueda K., Suekane S., Kurose H., Ogasawara N., Hiroshige T., Chikui K., Uemura K., Nakiri M., Nishihara K., Matsuo M., Igawa T. Absolute lymphocyte count is an independent predictor of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with nivolumab. *Jpn J Clin Oncol*. 2022; 52(2): 179–86. doi: 10.1093/jco/hyab157.

64. Wang Y., Liu J., Zhang L., Li Y. A Predictive model based on pyroptosis-related gene features can effectively predict clear cell renal cell carcinoma prognosis and may be an underlying target for immunotherapy. *Dis Markers*. 2022; 6402599. doi: 10.1155/2022/6402599.

65. Ma J., Kang Z., Yang G., Wang X., Si M., Wang Y., Li G., Bai S., Zeng F., Li M., Wang Z., Wang L., Xu W. Pyroptosis-related subtypes predict the response of clear cell renal cell carcinoma to targeted therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023; 28(12): 334. doi: 10.31083/fbj.2812334.

66. Cui J., Zhou X., Sun S. Integration of bulk RNA-seq and single-cell RNA-seq constructs: a cancer-associated fibroblasts-related signature to predict prognosis and therapeutic response in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2024; 16(4): 1081–1101. doi: 10.62347/VCCZ1477.

67. Chen C., Chen L.Y., Yang R.X., Zhang J.X., Shao P.F., Xu H.G. Identification of IRF-associated molecular subtypes in clear cell renal cell carcinoma to characterize immunological characteristics and guide therapy. *Front Oncol*. 2023; 12: 1118472. doi: 10.3389/fonc.2022.1118472.

68. Campbell M.T., Shah A.Y., Msaouel P., Tannir N.M., Siefker-Radtke A.O., Kamat A.M., Navai N., Dinney C.P.N., Rao P., Guo C.C., Sheth R.A., Venkatesan A.M., Tidwell R.S., Yadav S.S., Gu A., Chen H., Macaluso M., Duan F., Basu S., Jindal S., Sharma P. A pilot study of the CD38 antagonist daratumumab in patients with metastatic renal cell carcinoma or muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Res Commun*. 2024; 4(9): 2444–53. doi: 10.1158/2767-9764.CRC-24-0237.

69. Xu Y., Hua J., Que H., Zeng T., Li Q., Deng J., Xie J. Identification of PANoptosis-related signature reveals immune infiltration characteristics and immunotherapy responses for renal cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 292. doi: 10.1186/s12885-024-12067-2.

70. Jee B., Seo E., Park K., Kim Y.R., Byeon S.J., Lee S.M., Chung J.H., Song W., Sung H.H., Jeon H.G., Jeong B.C., Seo S.I., Jeon S.S., Lee H.M., Park S.H., Park W.Y., Kang M. Molecular subtypes based on genomic and transcriptomic features correlate with the responsiveness to immune checkpoint inhibitors in metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(10): 2354. doi: 10.3390/cancers14102354.

71. Fan W.L., Yeh Y.M., Liu T.T., Lin W.M., Yang T.Y., Lee C.W., Lin T.C. Leptin Is Associated with Poor Clinical Outcomes and Promotes Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression. *Biomolecules*. 2021; 11(3): 431. doi: 10.3390/biom11030431.

72. Papanastasiou A.D., Peroukidis S., Sirinian C., Arkoumani E., Chaniotis D., Zizi-Sermpetzoglou A. CD44 Expression in Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) Correlates with Tumor Grade and Patient Survival and Is Affected by Gene Methylation. *Genes (Basel)*. 2024; 15(5): 537. doi: 10.3390/genes15050537.

73. Mou Y., Wu J., Zhang Y., Abdihamid O., Duan C., Li B. Low expression of ferritinophagy-related NCOA4 gene in relation to unfavorable

outcome and defective immune cells infiltration in clear cell renal carcinoma. BMC Cancer. 2021; 21(1): 18. doi: 10.1186/s12885-020-07726-z.

74. Zhengqi Q., Zezhi G., Lei J., He Q., Jinyao P., Ying A. Prognostic role of PHYH for overall survival (OS) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Eur J Med Res. 2021; 26(1): 9. doi: 10.1186/s40001-021-00482-1.

75. Cetin B., Gonul I.I., Gumusay O., Afsar B., Bilgetekin I., Ozet A., Uner A. Ezrin is a prognostic biomarker in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. J Cancer Res Ther. 2021; 17(2): 408–13. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_372_18.

76. Chen S.H., Xu L.Y., Wu Y.P., Ke Z.B., Huang P., Lin F., Li X.D., Xue X.Y., Wei Y., Zheng Q.S., Xu N. Tumor volume: a new prognostic factor of oncological outcome of localized clear cell renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2021; 21(1): 79. doi: 10.1186/s12885-021-07795-8.

77. Li F., Liang J., Wei X. Epigenetic modification of Castor zinc finger 1 (CASZ1) is associated with tumor microenvironments and prognosis of clear cell renal cell carcinoma. Int J Surg. 2025; 111(1): 988–97. doi: 10.1097/JS9.0000000000002070.

78. Urlić I., Šoljić V., Vukoja M., Marijanović I., Kraljević M., Urlić M., Marić S., Vukojević K., Filipović N. Identifying an Inversin as a Novel Prognostic Marker in Patients with Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci. 2024; 25(22): 12120. doi: 10.3390/ijms252212120.

79. Dong Y., Qiao Q., Guo S., Chen R., Lin T., Liu X., Li J., Liu S., Jiang H., Wang Y., Yue D., Wang R. ABCG1 promotes the proliferation and migration of clear cell renal cell carcinoma and reduces its apoptosis. Int J Med Sci. 2025; 22(11): 2721–37. doi: 10.7150/ijms.107055.

Поступила/Received 24.01.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 20.08.2025

Принята к публикации/Accepted 25.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лыков Александр Петрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 4883-0887. Author ID (Scopus): 7005078523. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1144-1240. Author ID (Scopus): 57092064200. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Селякова Мария Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9186-4952. Author ID (Scopus): 5720410477. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лыков Александр Петрович: разработка концепции научной работы, поиск релевантных статей в базах данных, написание статьи, научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Агеева Татьяна Августовна: научное редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Селякова Мария Сергеевна: обзор литературы, написание черновика статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander P. Lykov, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Cell Technologies, RICEL – Branch of IC&G SB RSA (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005078523. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

Tatyana A. Ageeva, MD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 57092064200. ORCID: 0000-0001-7933-8394.

Maria S. Selyakova, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 5720410477. ORCID: 0000-0002-9521-2641.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander P. Lykov: development of the concept of scientific work, search for relevant articles in databases, writing the article, scientific editing, approval of the final version of the article.

Tatyana A. Ageeva: scientific editing, approval of the final version of the article.

Maria S. Selyakova: literature review, writing a draft of the article.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.