

Почечно-клеточный рак - прогноз и течение

Ф.Ш.Файзиев

С.К.Насиров

Ташкентская медицинская академия

Аннотация: Почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей, исходящих из тубулярных клеток и по заболеваемости стоит на 10 месте в мире среди раковых заболеваний. Заболеваемость почечно-клеточным раком выше в развитых странах по сравнению с развивающимися. Ежегодно в мире регистрируется около 295 тыс. впервые выявленных случаев рака почки, и 134 тыс смертей от него. Показатели заболеваемости варьируют в широких пределах, наиболее высокий уровень наблюдается в США-16,6 на 100 тыс. и Европейских странах, в Узбекистане заболеваемость составляет 2,2 на 100 тыс. населения [11]. В связи с приведенными выше данными, разработка новых прогностических шкал и номограмм, обладающих высокой точностью и персонализированный подход к лечению больных ПКР на основании категорий риска являются малоизученными проблемами и нуждаются в углубленном изучении.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, болезнь Гиппел-Ландау, генные мутации, органосохранные операции, таргетная терапия, динамическое наблюдение

Renal cell carcinoma prognosis and course

F.SH.Fayziev

S.K. Nasirov

Tashkent Medical Academy

Abstract: Renal cell carcinoma (RCC) is a heterogeneous group of malignant tumors originating from tubular cells and ranks 10th among cancers in terms of incidence. The incidence of renal cell carcinoma is higher in developed countries than

in developing countries. Every year, about 295 thousand newly diagnosed cases of kidney cancer are registered in the world, and 134 thousand deaths from it. Incidence rates vary widely, the highest level is observed in the USA - 16.6 per 100 thousand and European countries, in Uzbekistan the incidence is 2.2 per 100 thousand population [11]. In connection with the above data, the development of new prognostic scales and nomograms with high accuracy and a personalized approach to the treatment of patients with RCC based on risk categories are poorly understood problems and need in-depth study.

Keywords: renal cell carcinoma, Hippel-Landau disease, gene mutations, organ-preserving surgery, targeted therapy, dynamic monitoring

При анализе динамики эпидемиологических показателей в течение последних десятилетий, был выявлен рост уровня заболеваемости ПКР, при этом показатели смертности заметно снижаются, особенно в развитых странах, что связано с увеличением использования методов медицинской визуализации и выявлением опухолей малых размеров (менее 4 см), протекающих бессимптомно. На момент постановки диагноза ПКР выявляется на I стадии в 45% случаев, местнораспространенный ПКР в 33% случаев, в 25% случаях опухолевый процесс носит диссеминированный характер. Интересно отметить, что у 30% пациентов после нефрэктомии при первичном ПКР могут в последующем развиться метастазы в отдаленных органах [2].

Согласно литературным данным, 5-летняя выживаемость ПКР составляет 75%, при этом наблюдается прямая зависимость от степени распространенности неопластического процесса: при локализованном- 93%, регионарным-70%, диссеминированном-12% [32,37]. По своей гистологической структуре наиболее распространенным раком почки является светлоклеточный рак почки, который составляет по данным различных авторов от 70% до 85%, папиллярный рак-15%, хромофобный-5% случаев [23,31]. Следует отметить, что в последнее время выживаемость ПКР растет, в связи с раскрытием молекулярно-генетических механизмов его развития, а также разработкой и внедрением новых методов лечения, в частности иммуно- и таргетной терапии [28,31,38].

Риск развития ПКР увеличивается с возрастом как среди мужчин, так и женщин. Согласно данным литературы, наиболее значимыми установленными факторами риска развития ПКР являются повышенный индекс массы тела, курение, артериальная гипертензия, выявляемые практически у половина обратившихся за медицинской помощью больных. Также наличие хронических заболеваний почек, гемодиализ, трансплантация почек, раннее перенесенный ПКР, сахарный диабет повышают риск развития ПКР, что подтверждено во

многих эпидемиологических исследованиях [7,30]. Наследственность также играет важную роль в развитии ПКР. Было выявлено, что у людей в семье у которых имелись случаи ПКР, риск его развития увеличивался в 2 раза.

При исследовании случаев наследственных форм ПКР, были обнаружены мутации по меньшей мере в 11 генах (BAP1, MET, FLCN, SDHB, FH, PTEN, SDHD, SDCH, VHLTSC1, TSC2). Примером тому, служит мутация гена VHL наблюдающаяся при болезни Гиппел-Линдау, которая повышает риск развития ПКР, в связи с инактивацией VHL протеина, которая ведет к неконтролируемой экспрессии онкогенных факторов HIF-1 и HIF-2[36,43,44,48]. С развитием генетики рака обнаруживается множество новых мутаций, влияющих как на возникновение, так и развитие ПКР, изучение прогностическое значение которых неизвестно и должно являться предметом исследований [53].

Классическими симптомами ПКР служат боль в поясничной области, наличие пальпируемого образования, гематурия, однако в связи с развитием неинвазивных методов исследования, таких как УЗИ, КТ, МРТ за последние десятилетия наблюдается рост бессимптомного ПКР и в большинстве случаев является случайной находкой [16,31]. Типичными радиологическими признаками ПКР включают экзофитно растущее образование, гетерогенной структуры в связи с внутриопухолевым некрозом или кровоизлияниями, и высоким уровнем поглощением контрастных веществ [4,14,44,49].

Стадирование злокачественного процесса проводят с помощью КТ с контрастированием грудной и брюшной полости, малого таза, которое позволяет определить как степень распространенности первичного образования, так и наличие или отсутствие отдаленных метастазов [31,44,49]. Гистологическое исследование является ключевым методом в постановке диагноза ПКР и может быть проведено посредством core-биопсии до операции, а также исследовании послеоперационного материала [25,49]. Данные о гистологическом строении опухоли обладают высокой информативностью и дают возможность определить тактику ведения и прогноз больных ПКР. При традиционном гистологическом исследовании ПКР оцениваются такие параметры как степень дифференцировки, инфильтрация опухоли лимфоцитами, соотношение стромы опухоли к паренхиме которые обладают высокой прогностической ценностью. Также в связи с прогрессом в области молекулярно-биологических и молекулярно-генетических исследований на сегодняшний день повышается информативная ценность иммуногистохимического и генетических методов исследований, результаты которых позволяют проводить дифференцированный подход к лечению и прогнозированию больных ПКР, а также постановку правильного гистологического диагноза [6,24,27].

Наиболее важными маркерами в диагностике почечных неоплазм являются цитокератины, виментин, PAX2, RCC-маркеры, PAX8, E-кадгерин, CD10, почечно-специфический кадгерин, парвальбумин, клаудин-7, клаудин-8, CD117, TFE3, тромбомодулин, уроплакин III, p63, CD57 и др [5,6,33,42,45]. Каждое из вышеприведенных антител играет специфическую роль в постановке гистологического диагноза и дифференциальной диагностике ПКР от других опухолей непочечно-клеточного происхождения, а также редких гистологических форм. В молекулярно-генетическом прогнозировании ПКР на сегодняшний день представляют интерес такие маркеры как гипоксия индуцированный фактор- α (HIF α), VEGF, CAIX, p53, ki67, CXCR3, инсулиноподобный фактор роста II, IMP3, B7-H1, сурвивин, PD-1, PD-L1, KIT, mTOR и др. [6,22]. Кроме того, иммуногистохимия и проточная цитометрия являются наиболее часто используемыми технологиями для определения иммунных и стромальных клеток в микроокружении опухоли посредством обнаружения маркерных белков [41]. Однако из-за имеющихся ограничений, традиционная технология не может одновременно оценивать различные иммунные клетки [1,21].

В качестве альтернативы могут быть использованы алгоритмы, основанные на широкомасштабном профилировании экспрессии генов путем использования атласа генома рака (TCGA, <https://cancergenome.nih.gov>), которые были использованы для прогнозирования чистоты опухоли во многих исследованиях [21,24,27]. Алгоритм ESTIMATE (Оценка стромальных и иммунных клеток в тканях злокачественных опухолей по данным экспрессии), позволяет определить уровень инфильтрирующих стромальных и иммунных клеток путем расчета стромальных и иммунных показателей [19].

Стандартом лечения резектабельного ПКР являются резекция почки или нефрэктомия, в связи с резистентностью к химио- и лучевой терапии [19,32,47]. Выбор объема хирургического вмешательства зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента [18,19]. Согласно международным рекомендациям, показаниями к резекции почки при ПКР являются T1, рак единственной почки (анатомической или функциональной), билатеральный ПКР, синдром Гиппел-Линдау [18,19,31]. Почечная недостаточность относится к относительным показаниям к проведению органосохраняющих операций. Исследованиями доказано, что при сравнении отдаленных результатов лечения путем резекции почки и нефрэктомии при ПКР T1, имели идентичные значения при меньшем влиянии на почечную функцию [31].

В последнее десятилетие разработаны системы оценки возможности проведения нефрэктомии (R.E.N.A.L, PADUA), предназначенные для предоперационного прогнозирования степени сложности проведения резекции

почки, а также пери- и постоперационных осложнений на основании анатомических и топографических характеристик первичной опухоли [39]. Системы оценки включают такие параметры как локализация опухоли, степень распространения опухоли в паренхиму почки, вовлечение в опухолевый процесс почечного синуса, клинический максимальный размер опухоли и др. Клинические исследования показывают возможность определения риск возникновения кровотечений и послеоперационных осложнений у пациентов, подвергнутых резекции почки и позволяют провести индивидуальный подход в выборе хирургического лечения данной категории пациентов [39].

Вопрос о необходимости и объеме регионарной лимфодиссекции до сих пор является предметом исследований [12,13]. Лимфодиссекция играет важную роль в точном стадировании и обнаружении метастазов в регионарных лимфатических узлах. Пораженность лимфатических узлов, в случаях подозрения вовлеченности их при изучении данных методов лучевой визуализации, низкая и составляет от 4 до 14% [26]. В то же время лимфодиссекция не улучшает безрецидивную и общую выживаемость при локализованном ПКР T1-2. Так как риск поражения лимфатических узлов находится в прямой зависимости от стадии заболевания и составляет 1.1%, 4.5%, и 12.3% для T1, T2 и T3, соответственно, проведение стандартной или расширенной лимфодиссекции у большинства пациентов с местнораспространенным раком почки T3-T4 увеличивало безрецидивную выживаемость пациентов [12,13,26].

Сложной с точки зрения хирургической техники является проблема удаления опухолевого тромба (почечной вены, поддиафрагмальной, супрадиафрагмальной частей нижней полый вены), который наблюдается в 4-10% случаев ПКР [3,15]. Часто опухолевый тромб не спаян с венозной стенкой и может быть мобилизован, в случае инвазии его в стенку нижней полый вены, необходимо проведение агрессивного хирургического вмешательства, включающее в себя реконструкции стенки вены или ее замена. Проведение радикальной нефрэктомии с удалением почечного тромба связано с повышенной периоперативной летальностью (2-4%) и развитием ранних (15%) и поздних (25%) послеоперационных осложнений [3,15,38].

С целью избегания потенциальных осложнений необходимо тщательно подходить к вопросу отбора пациентов. Тем не менее, только применение адекватного объема хирургического вмешательства позволяет добиться хороших результатов лечения с 5 летней общей выживаемостью от 40 до 65% у пациентов ПКР без отдаленных метастазов. С развитием мини инвазивных хирургических вмешательств в мире имеется тенденция к проведению лапароскопических и робототехнических операций при ПКР [38]. Доступные

мета-анализы демонстрируют одинаковое число осложнений, а также таких показателей как объем кровопотери и длительность госпитализации при сравнении открытых и малоинвазивных вмешательств [47].

При изучении литературы было выявлено, что протоколы динамического наблюдения пациентов ПКР на основании категории риска до конца не разработаны [31]. Традиционно ПКР резистентен к ПХТ, в связи с чем прогноз пациентов долгое время оставался неутешительным, однако с разработкой новых препаратов иммунотерапии и таргетной терапии ПКР стало наблюдаться улучшение результатов лечения. Выбор тактики лечения ПКР основан на клинической эффективности таргетных препаратов, возможных побочных эффектов, наличии сопутствующих заболеваний и общем состоянии организма. Тем не менее в связи с бурным развитием современных препаратов вопрос выбора определенного препарата представляет значительные трудности и служит предметом клинических исследований [8,9].

За последние несколько десятилетий, наблюдается значительный прогресс в области иммунотерапии ПКР. В 90-е широко использовались препараты интерферона α и высокие дозы интерлейкина IL-2, терапия которыми сопровождалась выраженной токсичностью и эффективностью у узкого круга пациентов. На сегодняшний день имеется ряд исследований использования анти-VEGF с иммунотерапевтическими препаратами нового поколения, как самостоятельно так и в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы, ингибиторами иммунных контрольных точек Т-лимфоцитов, таких как антитела против лигандов протеина-1 запрограммированной клеточной гибели (PD-L1-авелюмаб, атезолизумаб) и протеинов-1 запрограммированной клеточной гибели (PD-1ниволюмаб, пембролизумаб), цитотоксического Т-лимфоцит ассоциированного протеина 4 (CTLA-4- ипилимумаб)[20]. Путь PI3-K/Akt/mTOR играет центральную роль в пролиферации клеток и поддержании гомеостаза, активация которого происходит при многих злокачественных опухолей [17,35]. Аллостерические ингибиторы mTOR продемонстрировали многообещающую активность в лечении прогрессирующего ПКР и двух таких агентов, темсиролимус и эверолимус, теперь утверждены в качестве первой и второй линии для лечения метастатического ПКР. Исследования сложного пути PI3-K/Akt/mTOR и ее регулирования выявили несколько механизмов устойчивости к mTORC1 ингибиторам и предложили основу для разработки новых агентов (то есть прямой киназы mTOR ингибиторы или двойные ингибиторы PI3-K/mTOR) и новые комбинированные стратегии, которые могут привести к большей клинической эффективности [17,22,35].

Учитывая множество разработанных терапевтических агентов при ПКР, усилия должны быть направлены на определение прогностических

биомаркеров ответа на доступные в настоящее время mTORC1 ингибиторы и новые таргентные агенты [17,22,35]. При этом следует отметить, что большинство работ посвящено исследованиям эффективности иммуно- и таргетной терапии при метастатическом ПКР [17,20]. В то время как, эффективность использования иммунотерапевтических и таргетных препаратов в адьювантном режиме не достаточно изучена и результаты проведенных исследований противоречивы [28,31]. К примеру, согласно рандомизированному исследованию ASSURE, посвященному сравнению препаратов сунитиниба, сорафениба и плацебо улучшения безрецидивной и общей выживаемости больных ПКР не обнаружено.

Использованная литература

1. Апанович Н.В., Петерс М.В., Коротаева А.А., Апанович П.В., Маркова А.С., Камолов Б.Ш., Матвеев В.Б., КаПКРухин А.В. Молекулярно-генетическая диагностика светлоклеточного почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2016;12(4):16-20
2. Апанович Н.В., Логинов В.И., Апанович П.В., Сергеев Д.А., Казубская Т.П., Камолов Б.Ш., Брага Э.А., Матвеев В.Б., КаПКРухин А.В. Совместное определение экспрессии и метилирования генов для диагностики светлоклеточного почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2018;14(4):16-21.
3. Вихрова Н.Б., Долгушин Б.И., Панов В.О., Матвеев В.Б., Шимановский Н.Л., Дворова Е.К. Лучевые методы диагностики в определении структуры опухолевого тромба в нижней полой вене при раке почки. Онкоурология. 2015;11(3):40-45.
4. Горбань Н.А., Иванов С.В., Карякин О.Б., Попо А.М., Варламов С.А., Ганов Д.И. Клиническое значение маркеров пролиферации и апоптоза у больных светлоклеточным почечно-клеточным раком. Онкоурология. 2014;10(1):10-15.
5. Носов Д.А., Ворошилова Е.А., Саяпина М.С. Современное представление об алгоритме лекарственного лечения и оптимальной последовательности использования таргетных препаратов. Онкоурология 2014;(3):12–21.
6. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Аллоев А.А. Фактор роста эндотелия сосудистого русла в лимфоангиогенезе при почечно-клеточном раке // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2017, № 4. – С. 16–20.
7. Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Тилляшайхова Р.М., Алоев Б.Б., Рузиев Ф.З. Сравнительная характеристика таргетной терапии и иммунотерапии в лечении местно-распространенного рака почки // Доктор ахборотномаси. –Самарканд, 2018, №1. – С. 95–98

8. Тилляшайхов М.Н. Организация онкологической службы Узбекистана на современном этапе и перспективы дальнейшего развития // Клиническая и экспериментальная онкология. -2017.-№1.- С.5-7.

9. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Роль лимфодиссекции в хирургическом лечении почечно-клеточного рака. // Онкоурология.-2009.-№3.- С.13-15

10. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М. Непосредственные результаты нового хирургического доступа к регионарным лимфоузлам и магистральным сосудам в лечении почечно-клеточного рака// Медицинские новости. – Минск, 2018, №8. – С. 81–84 (14.00.00; №82).

11. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Бойко Е.В., Абдукаримов М.Г., Алоев Б.Б., Хасанов Ш.Т. Компьютерная томография в диагностике опухолевого тромбоза почечной и нижней полой вены // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2018, № 3. – С. 117–120

12. Тилляшайхов М.Н., Бойко Е.В., Рахимов Н.М., Отабоев А.Х., Алоев Б.Б., Хасанов Ш., Алоев Б.Б. Риск венозной тромбэмболии у пациентов с почечно-клеточным раком с интраламинарной инвазией нижней полой вены после хирургического пособия с фрагментированным опухолевым тромбом // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2018, № 3. – С. 29–35

13. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Тилляшайхова Р.М. Эволюция взглядов на диагностику и лечение почечно-клеточного рака// Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2018, №4. – С. 51–55

14. Тилляшайхов М.Н., Юсупбеков А.А., Юсупов Ш.Х., Валиева Р.М // «Применение эверолимуса у больных метастатическом раком почки» // Журнал теоретической и клинической медицина. 2016.-№5 С. 167-169.

15. Тилляшайхов М.Н., Юсупбеков А.А., Юсупов Ш.Х., Ходжитоев С.В., Тилляшайхова Р.М // «Сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций и нефрэктомии при раннем раке почки» // Журнал Хирургия Узбекистана. 2017.-№. 2 С. 33-38.

16. Юсупбеков А.А., Валиева Р.М «Результаты органосохраняющих операций при раке почки» // Журнал Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. 2016.-№ 3. С. 21-25.

17. Юрмазов З.А., Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Молекулярные показатели, связанные с эффективностью терапии эверолимусом у больных диссеминированным раком почки. Сибирский онкологический журнал. 2016;15(2):42-47

18. Belet M., Zimmermann Ph., Baudis M. et al. Integrative genome-wide expression profiling identifies three distinct molecular subgroups of renal cell carcinoma with different patient outcome. // BMC Cancer. - 2012. - №12. - P.310.

19. Cairns P. Bioscience Signaling pathways in renal cell carcinoma. // *Cancer Biology & Therapy*. - 2010. - V.10. - I.7. - P.658-664.
20. Cairns P. Renal Cell Carcinoma. // *Cancer Biomark*. - 2011. - V.9(1-6). - P.461-473.
21. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013, 499, 43–49.
22. Caoili E.M., Davenport M.S. Role of Percutaneous Needle Biopsy for Renal Masses. *Semin Intervent Radiol*. // 2014. - V.31. - N.1. - P.20-26.
23. Capitanio U, Leibovich BC. The rationale and the role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *World J Urol*(2017) 35(4):497–506.
24. Casuscelli J., Vano Y-A., Fridman W.H., Hsieh J.J. Molecular Classification of Renal Cell Carcinoma and Its Implication in Future Clinical Practice // *Kidney Cancer*. - 2017. - V.1. - P.3-13.
25. Considine B, Hurwitz ME. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21:34.
26. Donskov F, et al. Sunitinib-associated hypertension and neutropenia as efficacy biomarkers in metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2015; 113:1571–1580.
27. Drabkin H.A., Gemmill R.M. Obesity, cholesterol, and clear-cell renal cell carcinoma (RCC). // *Adv Cancer Res*. - 2010. - V.107. - P.39-56
28. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*(2014) 25(Suppl 3):iii49–56.
29. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–53
30. Gayed B.A., Youssef R.F., Bagrodia A. et al. Translational Science Ki67 is an independent predictor of oncological outcomes in patients with localized clear-cell renal cell carcinoma. // *BJU International*. - 2014. - V.113. - I.4. - P.668-673.
31. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, Petitprez F, Lacroix L, Validire P, et al. Tumor-infiltrating and peripheral blood T-cell immunophenotypes predict early relapse in localized clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4416–28.
32. Gomez-Pinillos A., Ferrari A.C. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer therapy. // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* - 2012. - V.26. - P.483-505.
33. Gossage L., Murtaza M., Slatter A.F. et al. Clinical and pathological impact of VHL, PBRM1, BAP1, SETD2, KDM6A, and JARID1c in clear cell renal cell carcinoma. // *Genes Chromosomes Cancer*. - 2014. - №53 (1). - P.38-51.

34. Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D.Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma // *Nat. Rev. Dis. Primers.* - 2017. - V.3. - P.1-19.
35. Jonasch E., Motzer R.J. Ten years of progress in renal cell carcinoma. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* -. 2012. - V.10. - P. 690-3.
36. Kattan MW, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001; 166(1):63–7.
37. Kim, K.S.; Sekar, R.R.; Patil, D.; Dimarco, M.A.; Kissick, H.T.; Bilen, M.A.; Osunkoya, A.O.; Master, V.A. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology* 2018, 7, e1413519.
38. Kurashige M, Kohara M, Ohshima K, Tahara S, Hori Y, Nojima S, et al. Origin of cancer-associated fibroblasts and tumor-associated macrophages in humans after sex-mismatched bone marrow transplantation. *Commun Biol*2018;1:131.
39. Li G., Bilal I., Gentil-Perret A., et al. CA9 as a molecular marker for differential diagnosis of cystic renal tumors. // *Urol. Oncol.* - 2012. - V.30(4). - P.463-8.
40. Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. // *Nat. Rev. Urol.* - 2010. - V.7. - P.277-85.
41. Linehan W.M., Yang J.C., Rini B. Cancer of the kidney. // In *Cancer: Principles and practice of oncology.* - 2011. - P. 1161-1182.
42. Liu L., Lan G., Peng L., Xie X., Peng F., Yu S., Wang Y., Tang X. NDUFA4L2 expression predicts poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma patients. // *RENAL FAILURE.* - 2016. - V.38. -NO.8. - P.1199-1205.
43. Liu T, Zhou L, Li D, Andl T, Zhang Y. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2019;7.
44. Ljungberg B., Bensalah K., Bex A., et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. // *European association of urology.* - 2014. - 70 P.
45. Moore L.E., Nickerson M.L., Brennan P., et al. Von hippel-lindau (vhl) inactivation in sporadic clear cell renal cancer: Associations with germline vhl polymorphisms and etiologic risk factors. // *PLoS Genet.* - 2011/ - V.7(10):e1002312.
46. Muglia V.F., Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. // *Radiol. Bras.* - 2015. - V.48. - I.3. - P. 166-174.
47. Rodriguez-Vida A, Strijbos M, Hutson T. Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma. *ESMO Open* 2016; 1(3): e000013
48. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM, Kolonel LN, Henderson BE. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 932-40

49. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7-34.

50. Vetterlein M.W., Jindal T., Becker A., et al. Small renal masses in the elderly: Contemporary treatment approaches and comparative oncological outcomes of nonsurgical and surgical strategies. // *Investig. Clin. Urol.* -. 2016. - V.57. - N.4. - P.231-239.

51. Tokhirov A.I. "Writing control programs for computer numeral control machines" // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 5(86). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/11810> DOI - 10.32743/UniTech.2021.86.5.11810

52. Tokhirov A.I. "Application procedure CAD/CAM/CAE - systems in scientific research" // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 6(87). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/11836> DOI - 10.32743/UniTech.2021.87.6.11836

53. Tokhirov A.I. "Using the graphical editor "Компас 3D" in teaching computer engineering graphics" // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 7(88). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/12076> DOI: 10.32743/UniTech.2021.78.8-3.12076

54. Tokhirov A.I., Marasulov I.R. "CONTROL MODELS AND INFORMATION SYSTEM OF COTTON STORAGE IN THE CLUSTER SYSTEM" // *Universum: технические науки : электрон. научн. журн.* 2021. 11(92). URL: <https://7universum.com/ru/tech/archive/item/12486>

55. Azamjon Ibrohim ugli Tokhirov, "Technological process development using CAD-CAM programs", "Science and Education" Scientific Journal, June 2021 URL: <https://opscience.uz/index.php/sciedu/article/view/1561>

56. Toxirov A'zamjon Ibrohim o'g'li, "METHODOLOGY OF TEACHING THREE-DIMEN MODELING USING THE PROGRAM "KOMPAS-3D"", *EURASIAN JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH Innovative Academy Research Support Center*, URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4718298>

57. *Marasulov Islombek Ravsjanbek o'g'li, Tohirov A'zamjon Ibrohim o'g'li, "THE IMPORTANCE OF AUTOMATION OF COTTON RECEIVING SYSTEM", EURASIAN JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH Innovative Academy Research Support Center*, URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4898919>

58. Toxirov A'zamjon Ibrohim o'g'li, "QUALITY IN MODERN MANUFACTURING ENTERPRISES THE ROLE OF ROBOTOTECHNICS AND AUTOMATED ELECTRICAL INSTRUMENTS IN PRODUCTION", *EURASIAN JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH Innovative Academy Research Support Center*, URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4968770>

59. Islombek Marasulov Ravshanbek Ogli, & Toxirov Azamjon Ibrohim Ogli. (2021). A ROLE OF MECHANICAL ENGINEERING IN MECHATRONICS. *JournalNX - A Multidisciplinary Peer Reviewed Journal*, 824–828. Retrieved from <https://repo.journalnx.com/index.php/nx/article/view/1690>