

УДК 616.61-006
DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-54-59

Сочетание определения уровня биомаркеров и лучевых методов диагностики опухолей почки в клинической практике

С.Ю. Иливанов¹, К.С. Хаертынов¹, Г.А. Усманова², Р.Ш. Хасанов¹

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России (Казань, Россия)

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
Минздрава Республики Татарстан (Казань, Россия)

Аннотация

Цель — найти наиболее информативную комбинацию определения биомаркеров в сочетании с современными методами лучевой диагностики опухолей почки в клинической практике.

Материал и методы. Исследованы клиничко-морфологические данные 133 пациентов с опухолями почек. Для выявления информативных маркеров опухолей почки проводили исследование по таким показателям, как пол, возраст, результаты КТ и УЗИ, васкуляризация, плотность, контрастирование опухоли, гистологическое исследование, уровни опухолевой пируваткиназы и фактор роста эндотелия сосудов. При статистической обработке полученных результатов использовали программы Statistica 10 и SAS JMP 11.

Результаты. Определение биомаркеров показало существенное повышение уровня опухолевой пируваткиназы (TuPKM₂) и фактора роста эндотелия сосудов в группе пациентов с раком почки. Уровень TuPKM₂ у данных пациентов составил $46,3 \pm 27,2$ Ед/л, а в группе с доброкачественными опухолями — $27,8 \pm 16,4$ Ед/л, показатели VEGF составили $330,0 \pm 42,91$ пг/мл и $266,3 \pm 26,39$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Анализ результатов КТ показал, что в группе пациентов с раком почки гораздо чаще диагностировали гиперваскулярное образование, чем в группе с доброкачественными опухолями (69,5% и 26,7% соответственно), ($p < 0,05$). Васкуляризация связана с гистологией новообразований. Характер контрастирования и плотность, определенные с помощью КТ, взаимосвязаны между собой. ROC-анализ выявил, что наиболее важными переменными для диагностики рака почки являются васкуляризация (относительный риск = 1,24) и повышение уровня TuPKM₂ более 15 Ед/л (относительный риск = 1,24).

Заключение. Наиболее важными маркерами для диагностики рака почки по результатам исследования являются TuPKM₂ и характер васкуляризации опухоли. Группы с разными новообразованиями по показателям TuPKM₂ и VEGF различаются

статистически значимо. В клинической практике диагностики опухолей почки рациональным является комплексное исследование, включающее определение опухолевой пируваткиназы в сочетании с ультразвуковым исследованием почек и компьютерной томографией.

Ключевые слова: новообразование почки, злокачественное новообразование, биомаркеры, лучевая диагностика, васкуляризация, контрастирование.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Иливанов С.Ю., Хаертынов К.С., Усманова Г.А., Хасанов Р.Ш. Сочетание определения уровня биомаркеров и лучевых методов диагностики опухолей почки в клинической практике. Наука и инновации в медицине. 2022;7(1):54-59. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-54-59

Сведения об авторах

Иливанов С.Ю. — аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины. ORCID: 0000-0002-8575-3348
E-mail: ilivanovs@mail.ru

Хаертынов К.С. — заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией.
ORCID: 0000-0003-4764-560X
E-mail: khaer@mail.ru

Усманова Г.А. — заведующая иммунологической лабораторией.
ORCID: 0000-0002-5161-6919
E-mail: gausmanova@hotmail.com

Хасанов Р.Ш. — д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины.
ORCID: 0000-0003-4107-8608
E-mail: rustem.hasanov@tatar.ru

Автор для переписки

Иливанов Сергей Юрьевич
Адрес: Казанская государственная медицинская академия, ул. Бутлерова, 36, г. Казань, Россия, 420012.
E-mail: ilivanovs@mail.ru

ПКР — почечно-клеточный рак.

Рукопись получена: 20.01.2022

Рецензия получена: 10.02.2022

Решение о публикации принято: 14.02.2022

Combination of biomarker testing and radiation diagnostics of kidney tumors in clinical practice

Sergei Yu. Ilivanov¹, Kamil S. Khaertinov¹, Guzel A. Usmanova², Rustem Sh. Khasanov¹

¹Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

²Tatarstan Regional Clinical Cancer Center (Kazan, Russia)

Abstract

Aim — determination of the most informative combination of biomarker tests and modern methods of radiological diagnosis of kidney tumors in clinical practice.

Material and methods. The study included clinical and morphological data of 133 patients with kidney tumors. In order to identify the informative markers of kidney tumors, such indicators as gender, age; CT and ultrasound imaging results; vascularization, density, tumor contrast, histological examination, levels of tumor pyruvate kinase and vascular endothelial growth factor were analyzed. The results were statistically processed using Statistica 10 and SAS JMP 11 software.

Results. Determination of biomarkers showed a significant increase in the level of tumor pyruvate kinase and vascular endothelial growth factor in the group of patients with kidney cancer. The TuPKM₂ level in these patients reached 46.3 ± 27.2 u/l, and in the group with benign tumors — 27.8 ± 16.4 u/l, the VEGF indices were 330.0 ± 42.91 pg/ml and 266.3 ± 26.39 pg/ml, respectively ($p < 0.05$). The analysis of CT results showed that in the group of patients with kidney cancer, hypervascular mass was diagnosed much more often than in the group with benign tumors (69.5% and 26.7%, respectively) ($p < 0.05$). Vascularization is associated with the histology of neoplasms. The nature of contrast and density, determined using CT, are interrelated. The ROC analysis revealed that the most important variables for the diagnosis of kidney cancer are vascularization (relative risk = 1.24) and an increase in TuPKM₂ levels above 15 u/l (relative risk = 1.24).

Conclusion. The study results revealed TuPKM₂ and the nature of tumor vascularization to be the key markers for the diagnosis of kidney cancer. The groups of patients with different neoplasms had statistically significant difference in terms of TuPKM₂ and VEGF. In clinical practice, a comprehensive study for kidney tumor diagnosis

is rational, including the determination of tumor pyruvate kinase in combination with ultrasound examination of the kidneys and computed tomography.

Keywords: kidney neoplasm, malignant neoplasm, biomarkers, radiation diagnostics, vascularization, contrasting.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Ilivanov SYu, Khaertinov KS, Usmanova GA, Khasanov RSh. Combination of biomarker testing and radiation diagnostics of kidney tumors in clinical practice. *Science and Innovations in Medicine*. 2022; 7(1):54-59.

doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-1-54-59

Information about authors

Sergei Yu. Ilivanov — graduate student of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine.

ORCID: 0000-0002-8575-3348

E-mail: ilivanovs@mail.ru

Kamil S. Khaertinov — Head of the Central scientific research laboratory.

ORCID: 0000-0003-4764-560X

E-mail: khaer@mi.ru

Guzel A. Usmanova — Head of the Immunological Laboratory.

ORCID: 0000-0002-5161-6919

E-mail: gausmanova@hotmail.com

Rustem Sh. Khasanov — PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine.

ORCID: 0000-0003-4107-8608

E-mail: rustem.hasanov@atar.ru

Corresponding Author

Sergei Yu. Ilivanov

Address: Kazan State Medical Academy,

36 Butlerov st., Kazan, Russia, 420012.

E-mail: ilivanovs@mail.ru

Received: 20.01.2022

Revision Received: 10.02.2022

Accepted: 14.02.2022

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня известно около 150 видов опухолей почек, как злокачественных, так и доброкачественных, при этом наиболее часто встречается почечно-клеточная карцинома [1]. Большинство новообразований почек, включая кистозные, диагностируется случайно при обследовании по поводу других заболеваний [2, 3]. В трети случаев при первичном обнаружении опухоли почки констатируется наличие метастазов [4]. Основными средствами диагностики почечных новообразований являются лучевые методы диагностики (УЗИ, КТ, МРТ). В сложных случаях применяется УЗИ с внутривенным контрастированием [5, 6].

Несмотря на значительное количество проведенных исследований [7–9], существует ряд нерешенных вопросов в диагностике опухоли почки. На сегодня единственным методом, который позволяет дооперационно устанавливать гистологический подтип и степень дифференциации новообразования почки, является чрескожная пункционная биопсия, информативность которой в клинических условиях находится на уровне 60% [10]. При этом биопсия является инвазивным методом и сопровождается соответствующими осложнениями, следовательно, этот метод не

может быть рекомендован для рутинного использования, и он неудобен для проведения скрининговых программ.

Особые трудности возникают при исследовании малых почечных новообразований размером до 4 см, поскольку чувствительность и специфичность компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) при дифференциальной диагностике почечно-клеточного рака (ПКР) в таком случае не превышают 79–85% и 33–44% соответственно [11], что объясняет причины неоправданно высокой доли ложноположительных результатов при диагностике ПКР.

Лучевые критерии оценки эффективности медикаментозной терапии распространенного ПКР многими исследователями и клиницистами признаны неполноценными и не способными отображать ранний тканевой ответ, что не позволяет заблаговременно избежать неэффективного и дорогостоящего лечения с выраженной токсичностью [12, 13]. Алгоритмы диагностики и мониторинга послеоперационного течения ПКР не отвечают потребностям современной онкоурологии вследствие отсутствия универсального диагностического и прогностического молекулярного биомаркера, который бы определялся неинвазивным путем, без

лучевой нагрузки на больного, наряду с низкой экономической стоимостью [14]. Все вышеизложенное определило актуальность выявления рациональности определения биомаркеров в сочетании с современными методами лучевой диагностики опухолей почки в клинической практике.

ЦЕЛЬ

Определение наиболее информативной комбинации определения биомаркеров в сочетании с современными методами лучевой диагностики опухолей почки в клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили клинικο-морфологические данные 133 больных с опухолями почек в анамнезе. Из них 56 (42,1%) женщин и 77 (57,9%) мужчин. В группу с доброкачественными опухолями вошли 15 человек (11,3%), средний возраст которых составил $64,7 \pm 10,3$ года, а группу «рак почки» составили 118 пациентов (88,7%), средний возраст — $58,1 \pm 10,1$ года.

С целью выявления информативных маркеров опухолей почки проводили исследование по таким показателям, как пол, возраст, результаты КТ и УЗИ, васкуляризация, плотность, контрастирование опухоли, гистологическое исследование, уровни опухолевой пируваткиназы (TuPKM₂) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Сравнения двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна — Уитни. Три группы и более сравнивали по количественным шкалам с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Статистическую значимость значений для бинарных и номинальных показателей определяли с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень достоверности статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05. Для определения возможности прогнозирования рака почки на основе нескольких независимых факторов применялся метод множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения биомаркеров показали существенное повышение уровня опухолевой пируваткиназы и фактора роста эндотелия сосудов в группе пациентов с раком почки. Выявлено, что уровень TuPKM₂ у данных пациентов составил $46,3 \pm 27,2$ Ед/л, а в группе с доброкачественными опухолями — $27,8 \pm 16,4$ Ед/л, показатели VEGF составили $330,0 \pm 42,91$ пг/мл и $266,3 \pm 26,39$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

Проведенный анализ сравнения двух групп по данным ультразвукового исследования показал отсутствие статистически значимых различий в результатах.

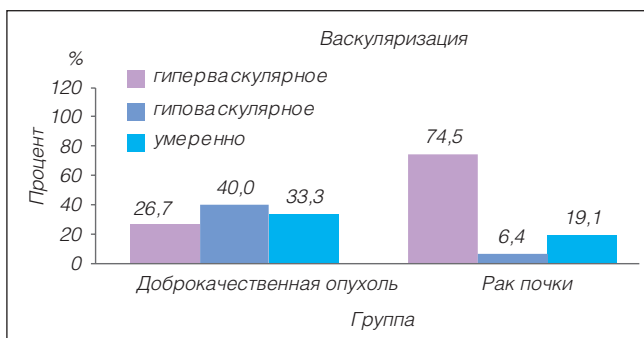


Рисунок 1. Процентное соотношение показателей васкуляризации.

Figure 1. Percentage of vascularization indicators.

Анализ сравнения результатов КТ показал, что единственный показатель, по которому различаются группы, — это результаты васкуляризации. В группе пациентов с раком почки гораздо чаще диагностировали гиперваскулярное образование, чем в группе с доброкачественными опухолями — 69,5% и 26,7% соответственно (рисунок 1). Уровень P ($df=1$) составил 0,0016.

Согласно представленным на рисунке 1 данным оценки васкуляризации опухолей, можно отметить, что в группе пациентов с раком почки преобладали гиперваскулярные образования — 74,5%, у 6,4% пациентов данной группы выявлено гиповаскулярное образование, у 19,1% выявлено образование умеренной васкуляризации.

Среди доброкачественных опухолей отмечено преобладание гиповаскулярных образований — 40,0%, гиперваскулярные образования выявлены у 26,7% пациентов данной группы и у 33,3% пациентов с доброкачественной опухолью выявлено умеренно выраженное образование.

Проведенный анализ сравнения двух групп по плотности и контрастированию опухоли показал отсутствие статистически значимых различий.

На следующем этапе исследования нами был проведен гистологический анализ опухолей. На рисунке 2

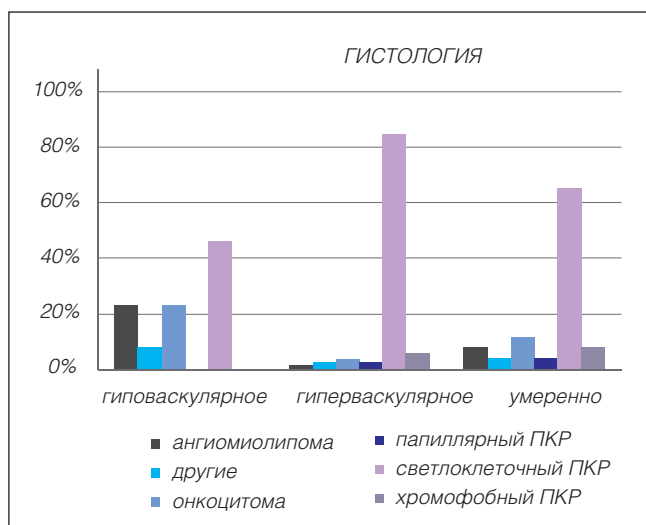


Рисунок 2. Соотношение различных гистологических картин для всех типов васкуляризации.

Figure 2. Correlation of different histological patterns for all types of vascularization.

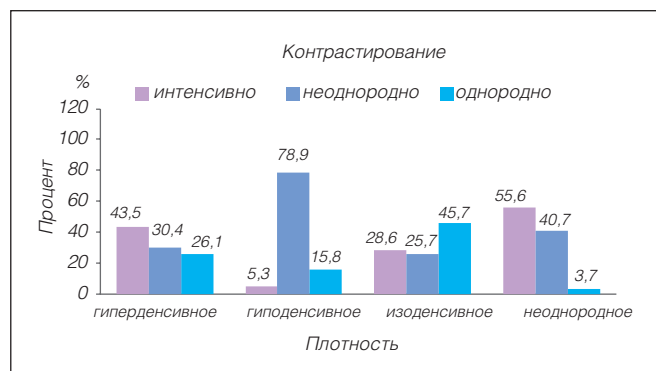


Рисунок 3. Процентное соотношение показателей характера контрастирования для всех уровней плотности.
Figure 3. Percentage of contrast character indicators for all density levels.

представлены результаты статистического анализа сравнения различных значений васкуляризации в зависимости от гистологического строения опухоли.

Васкуляризация связана с морфологическим диагнозом: светлоклеточный ПКР в основном соответствовал гиперваскулярным образованиям, ангиомиолипома — гиповаскулярным образованиям и онкоцитомы — гиповаскулярным либо умеренным образованиям.

На следующем этапе исследования нами был проведен анализ данных сравнения различных значений переменной «плотность».

Выделенные группы различаются только по наличию признаков рака, определенных с помощью контрастирования, что говорит о связи результатов показателя «плотность» и «контрастирование»: неоднородные образования обычно выявляют признаки рака при контрастировании (в 96,3% случаев), а изоденсивные образования выявляют признаки рака при контрастировании значительно реже (всего 52,8% случаев).

Результаты статистического анализа сравнения различных значений плотности и контрастирования представлены на **рисунке 3**.

Контрастирование и плотность, определенные с помощью КТ, взаимосвязаны между собой: гиподенсивное образование в основном соответствует неоднородному контрастированию при контрастировании, изоденсивное чаще всего соответствует однородному контрастированию, а неоднородное образование при определении плотности чаще всего соответствует интенсивному накоплению контраста при контрастировании.

Результаты статистического анализа сравнения различных значений плотности и гистологического строения опухоли показали, что статистически значимых различий между выделенными группами не наблюдается:

патоморфологический диагноз с результатами определения плотности на КТ никак не связан.

Далее представлены результаты статистического анализа трех показателей контрастирования по всем переменным, измеренным в исследовании. Так, при сравнении трех групп пациентов, выделенных на основании типа контрастирования, между группами по полу, возрасту пациентов, по размерам опухоли, определенным на КТ, по гистологическому строению и по показателям $TuPKM_2$ и VEGF никаких различий не обнаружено.

По результатам статистического анализа сравнения различных значений контрастирования по бинарным переменным выявлено различие групп по показателям VEGF более 95 пг/мл, таких значений больше в группе интенсивного контрастирования, значительно меньше — в группе неоднородного и еще меньше — в группе однородного. Также выявлено, что признаков рака, выделенных на основании определения плотности на КТ, больше всего в группе неоднородного контрастирования, немногим меньше — в группе интенсивного и существенно, практически в 2 раза, меньше — в группе однородного, $p < 0,05$.

В соответствии с полученными данными проведенного анализа по формированию важнейших факторов риска выявления рака почки было высказано предположение, что важнейшими признаками рака почки являются гиперваскулярность новообразования, интенсивное либо неоднородное контрастирование опухоли, уровень $TuPKM_2$ более 15 Ед/л, уровень VEGF более 95 пг/мл.

В результате анализа можно заключить, что наиболее важными показателями для диагностики рака почки являются гиперваскулярность новообразования (относительный риск = 1,24), повышение уровня $TuPKM_2$ более 15 Ед/л (относительный риск = 1,24), характер контрастирования (относительный риск = 1,13) (**таблица 1**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск оптимального онкомаркера почечно-клеточного рака, удовлетворяющего потребности современных клиницистов, является важной задачей современной медицины. Несмотря на активные исследования, направленные на выявление новых универсальных диагностических или прогностических средств, которые можно использовать при диагностике ПКР, раннее выявление и диагностика данной патологии остаются проблемой для онкологов. Частота поздней диагностики данного заболевания является относительно высокой по сравнению с другими

Фактор	Доброкачественные опухоли	Рак почки	Всего	Относительный риск	Уровень Р (df=1)
Гиперваскулярная опухоль	36 (76,6%)	82 (95,3%)	47/86	1,24 (1,06-1,47)	0,0011
$TuPKM_2 \geq 15$ Ед/л	8 (72,7%)	110 (90,2%)	11/122	1,24 (0,86-1,79)	0,0800
Неоднородное контрастирование	30 (81,1%)	88 (91,7%)	37/96	1,13 (0,96-1,34)	0,0837
Гиперденсивное новообразование	41 (93,2%)	77 (86,5%)	44/89	0,93 (0,83-1,04)	0,2529
VEGF ≥ 95 пг/мл	29 (85,3%)	89 (89,9%)	34/99	1,05 (0,9-1,23)	0,4640

Таблица 1. Важнейшие факторы риска выявления рака почки
Table 1. The key risk factors for detecting kidney cancer

урологическими опухолями. Это обусловлено бессимптомным течением, характерным для ранних стадий болезни. Существующая насущная необходимость в биомаркерах, пригодных для раннего распознавания ПКР, определила цель настоящего исследования.

На сегодня существует ряд серологических маркеров, которые вызывают интерес как средства совершенствования ранней диагностики ПКР. К таким маркерам относятся $TuPKM_2$ и VEGF. В результате проведенного сравнения эквивалентных по возрасту исследуемых групп выявлено существенное повышение уровня опухолевой пируваткиназы у пациентов с раком почки, практически в два раза превышающего показатели пациентов с доброкачественными опухолями, — $46,3 \pm 27,2$ Ед/л и $27,8 \pm 16,4$ Ед/л соответственно, $p < 0,05$. Сходные данные получены и другими исследователями. В. Nisman и соавторы отметили, что $TuPKM_2$ является предиктором рецидива заболевания, и она также была значительно выше у пациентов с подозрением на метастазы по сравнению с теми, у кого их не было [15]. Интересен анализ уровня этого онкомаркера, проведенный у пациентов без метастазов после хирургического лечения, который обнаружил нормализацию высокого уровня $TuPKM_2$ через 11 недель после лечения. В зависимости от того, оставался уровень онкомаркера постоянным или рос, диагностировали рецидив или появление метастазов [16].

Также различия выявлены и для другого исследуемого биомаркера — фактора роста эндотелия сосудов. В группе пациентов с раком почки уровень VEGF составлял $330,0 \pm 42,91$ пг/мл, тогда как в группе пациентов с доброкачественными опухолями — $266,3 \pm 26,39$ пг/мл, $p < 0,05$. Известно, что чрезмерная экспрессия ангиогенных факторов, в том числе VEGF, индуцирует рост новых сосудов. Таким образом, он является ключевым медиатором инвазии при раке почки. Проведенные исследования показывают, что уровень VEGF в сыворотке крови коррелирует со степенью ядерной атипии и стадией рака почки, а также с развитием метастазов [17]. Недостатком этого маркера является его высокое присутствие в тромбоцитах в норме, поэтому во время тромболизиса уровень VEGF в крови возрастает. Этот факт ограничивает его использование в качестве самостоятельного маркера опухолевого неоангиогенеза и соответственно в качестве маркера рака почки [18].

Сегодня компьютерная томография является рутинным лучевым исследованием при опухолях почки, которое позволяет с высокой точностью проводить стадирование новообразования, определять характер его роста и наличие некротических участков. Исследователи получили обнадеживающие результаты по дифференциации гистологических субтипов рака почки и опухолей с разной степенью ядерной атипии [19].

В проведенном нами исследовании результатов КТ статистически значимых различий в группах по размерам опухоли не обнаружено. На основании сравнения групп по бинарным переменным можно сказать, что единственный показатель, по которому группы

различаются, — это результаты показания васкуляризации КТ. В группе пациентов с раком почки гораздо чаще диагностируется гиперваскуляризация, чем в группе с доброкачественными опухолями (69,5% и 26,7% соответственно), $p < 0,05$. При рассмотрении качественных результатов определения васкуляризации у большинства пациентов с раком почки диагностируется гиперваскулярное образование 74,5%, тогда как у пациентов с доброкачественной опухолью таких диагнозов всего 26,7%. У пациентов с доброкачественной опухолью гораздо чаще встречаются гиповаскулярные образования (40%) или умеренные образования (33,3%).

Самые высокие значения уровней $TuPKM_2$ и VEGF наблюдаются у пациентов с гиперваскуляризацией, а самые низкие — у пациентов с умеренной васкуляризацией. Также выявлено, что гиповаскулярное новообразование соответствует по большей части доброкачественным опухолям, реже — первой стадии рака почки; а гиперваскуляризация в большинстве случаев соответствует 1 стадии, реже — 3 стадии; умеренная васкуляризация в большинстве случаев соответствует 1 стадии, реже — доброкачественной патологии. Гистологический тип новообразования связан с характером васкуляризации: светлоклеточный ПКР в основном выявлялся при гиперваскулярных образованиях, ангиомиолипома — при гиповаскулярных образованиях, а онкоцитомы — при гиповаскулярном образовании либо умеренной васкуляризации. Различий между группами по контрастированию и плотности, а также по результатам УЗИ не обнаружено.

Для оценки диагностической точности маркеров рака почки был выполнен ROC-анализ для каждого из показателей всех категорий. Результаты анализа позволяют заключить, что наиболее важными переменными для диагностики рака почки являются васкуляризация (относительный риск = 1,24), повышение уровня $TuPKM_2$ более 15 Ед/л (относительный риск = 1,24), характер накопления контраста и уровень фактора роста эндотелия сосудов имеют меньшее диагностическое значение.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее важными данными для диагностики рака почки по результатам исследования являются $TuPKM_2$ и характер васкуляризации опухоли. Группы с разными новообразованиями статистически значимо различаются по показателям $TuPKM_2$ и VEGF. Васкуляризация связана с гистологией новообразований. Характер контрастирования и плотность, определенные с помощью КТ, взаимосвязаны между собой.

В клинической практике диагностики опухолей почки рациональным является комплексное исследование, включающее определение опухолевой пируваткиназы в сочетании с ультразвуковым исследованием почек и компьютерной томографией. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lanchon C, Fiard G, Long JA. Management of cystic renal masses: Review of the literature. *Prog Urol*. 2015;25(12):675–82. (In French). [Lanchon C, Fiard G, Long JA. Prise en charge des lésions kystiques du rein: revue de la littérature. *Prog Urol*. 2015;25(12):675–82]. doi: 10.1016/j.purol.2015.05.013
2. Hines JJ Jr, Eacobacci K, Goyal R. The Incidental Renal Mass-Update on Characterization and Management. *Radiol Clin North Am*. 2021;59(4):631–646. doi: 10.1016/j.rcl.2021.03.011
3. McGuire BB, Fitzpatrick JM. The diagnosis and management of complex renal cysts. *Curr Opin Urol*. 2010;20(5):349–54. doi: 10.1097/MOU.0b013e32833c7b04
4. Maelle R, Jean-Philippe R, Jochen W, et al. Gastrointestinal Metastases From Primary Renal Cell Cancer: A Single Center Review. *Front Oncol*. 2021;11:644301. doi: 10.3389/fonc.2021.644301
5. Edenberg J, Gløersen K, Osman HA, et al. The role of contrast-enhanced ultrasound in the classification of CT-indeterminate renal lesions. *Scand J Urol*. 2016;50(6):445–451. doi: 10.1080/21681805.2016.1221853
6. Chen Y, Wu N, Xue T, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography with MRI in the diagnosis of complex cystic renal masses. *J Clin Ultrasound*. 2015;43(4):203–209. doi: 10.1002/jcu.22232
7. Snegovoj AV, Manzyuk LV. The value of biomarkers for determining the tactics of treatment and prognosis of malignant tumors. *Prakticheskaya onkologiya*. 2011;12(4):166–70. (In Russ.). [Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей. *Практическая онкология*. 2011;12(4):166–70].
8. Granov AM, Yakubovich EI, Evtushenko VI. Bispecific protein kinase dusp9 as a new diagnostic marker of kidney cancer and prospects for its use in gene therapy. *Medical Academic Journal*. 2012;12(3):7–14. (In Russ.). [Гранов А.М., Якубович Е.И., Евтушенко В.И. Биспецифическая протеинкиназа dusp9 как новый диагностический маркер рака почки и перспективы ее использования для генотерапии. *Медицинский академический журнал*. 2012;12(3):7–14].
9. Park Y, Yeom J, Kim Y, et al. Identification of plasma membrane glycoproteins specific to human glioblastomamultiforme cells using lectin arrays and LC-MS/MS. *Proteomics*. 2017;14. doi: 10.1002/pmic.201700302
10. Popkov VM, Zaharova NB, Nikol'skij YuE. Biomarkers in the development of modern methods of diagnosis and treatment of kidney cancer. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;1(4):5–6. (In Russ.). [Попков В.М., Захарова Н.Б., Никольский Ю.Е. Биомаркеры в развитии современных методов диагностики и лечения рака почки. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2014;1(4):5–6].
11. Banyra OB, Stroj AA, Shulyak AV. Tumor markers in kidney cancer diagnosing. *Experimental and clinical urology*. 2011;(4):72–78. (In Russ.). [Баньра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;(4):72–78].
12. Nikol'skij YuE, Chekhonackaya ML, Zaharova NB. Magnetic resonance imaging and biomarkers of serum and urine wile diagnostics of kidney cancer. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2016;12(1):52–56. (In Russ.). [Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б. Магнитно-резонансная томография и биомаркеры сыворотки крови и мочи в диагностике рака почки. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(1):52–56].
13. Noujaim J, Thway K, Sheri A, et al. Histology-Driven Therapy: The Importance of Diagnostic Accuracy in Guiding Systemic Therapy of Soft Tissue Tumors. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(1):5–15. doi: 10.1177/1066896915606971
14. Ashuba SA, Solomko ESh, Hochenkov DA, et al. Biomarkers for renal cell carcinoma. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(4):45–51. (In Russ.). [Ашуба С.А., Соломко Э.Ш., Хоченков Д.А., и др. Биомаркеры почечно-клеточного рака. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(4):45–51]. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-4-45-51>
15. Nisman B, Yutkin V, Nechushtan H, et al. Circulating tumor M2 pyruvate kinase and thymidine kinase 1 are potential predictors for disease recurrence in renal cell carcinoma after nephrectomy. *Urology*. 2010;76(2):513.e1–6. doi: 10.1016/j.urology.2010.04.034
16. Oremek GM, Sapoutzis N, Kramer W, et al. Value of tumor M2 (Tu M2-PK) in patients with renal carcinoma. *Anticancer Res*. 2000;20(6D):5095–8.
17. Golovastova MO, Korolev DO, Tsoy LV, et al. Biomarkers of Renal Tumors: the Current State and Clinical Perspectives. *Curr Urol Rep*. 2017;18(1):3. doi: 10.1007/s11934-017-0655-1
18. Veselaj F, Manxhuka-Kerliu S, Neziri A, et al. Prognostic Value of Vascular Endothelial Growth Factor A in the Prediction of the Tumor Aggressiveness in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(2):167–172. doi: 10.3889/oamjms.2017.035
19. Krishna S, Leckie A, Kiear A, Hartman R, et al. Imaging of Renal Cancer. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2020;41(2):152–169. doi: 10.1053/j.sult.2019.12.004