

УДК 616.66/.67-002.4-08

Ю. О. Мицик✉, Ю. Б. Борис, І. В. Дац, Л. В. Манюк, О. С. Ільчишин, О. Я. Солдатенко, І. В. Данилейченко, І. О. Макогонов, Н. М. Скалецька

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010, Україна

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДІЮ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ХВОРИХ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ І ШЛЯХИ ЙОГО УНИКНЕННЯ

Одним із результатів дії іонізуючого випромінювання на клітину є поява генетичних мутацій, які в свою чергу можуть призводити до розвитку злоякісних захворювань. Доза опромінення хворого при абдомінальному КТ-обстеженні під час діагностики нирково-клітинного раку (НКТ) становить близько 5 мГр (5 мЗв) при звичайному обстеженні і може зростати до 50 мГр (50 мЗв) при мультифазному. До недавнього часу вважалося недоцільним напряму оцінювати ризик виникнення онкологічної патології під впливом таких відносно малих доз опромінення. В останні роки підтверджено важливу роль іонізуючого опромінення, отриманого хворими під час діагностичних процедур, у розвитку злоякісних новоутворень багатьох органів. При мультифазному КТ-скануванні, яке рутинно застосовується при діагностиці НКТ, 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку припадає на 250 (180–370) сканувань у жінок і на 330 (240–490) у чоловіків. Доведений зв'язок між проведенням комп'ютерної томографії з дозою опромінення > 7,5 мЗв і ушкодженням ДНК хворих. Одним із шляхів уникнення променевого навантаження на хворого при діагностиці НКТ є ширше застосування магнітно-резонансної томографії і використання рентген-трубок зі зниженим вольтажем, проте, необхідні подальші дослідження у цьому напрямку.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, діагностика, нирково-клітинний рак, шкідливість.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2017. Вип. 22. С. 69–78.

Yu. O. Mytsyk✉, Yu. B. Borys, I. V. Datz, L. V. Manyuk, O. S. Ilchyshyn, O. Ya. Soldatenko, I. V. Danyleychenko, I. O. Makogonov, N. M. Skaletska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Pekarska str., 69, 79010, Ukraine

A modern view on the effect of radiation exposure of patients during diagnostic evaluation of renal cell carcinoma and ways to avoid it

One of the effects of the ionizing radiation on the cell is the emergence of genetic mutations which may lead to cancer development. The patients' exposure dose during diagnostics of renal cell carcinoma (RCC) by means of ordinary CT amounts to 5 mGy (5 mSv) and it can rise up to 50 mGy (5mSV) in the setting of multiphase scan. Until recent times, the evaluation of a risk for the cancer development caused by such relatively small doses of radiation exposure has been considered unnecessary. Nowadays, the influence of ionizing radiation during diagnostic procedures has been proved to increase the risk of cancer development significantly. The multiphase CT, routinely used in RCC diagnostics, results in 1 case of radiation-induced cancer per 250 (180–370) scans in female and per 330 (240–490) scans in male individuals. There is a proved association between CN scans in dose > 7,5 mSv and patients' DNA damage. Thus, one of the ways to avoid radiation exposure of the patients with RCC is wider application of MRI and X-ray tubes of decreased voltage, however, further investigations in this field are still required.

Key words: ionizing radiation, diagnostics, renal-cell carcinoma, harmfulness.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2017;22:69-78.

✉ Мицик Юліан Олегович, e-mail: mytsyk.yulian@gmail.com

ВСТУП

На сучасному етапі діагностика нирково-клітинного раку (НКР) ставить перед клініцистом ряд питань, без відповіді на які неможливе оптимальне планування лікувальної тактики, а також передбачення онкологічних результатів лікування. Ключове місце у діагностичному процесі при НКР належить крос-секційним (cross-sectional) методам променевої діагностики, в першу чергу тим, за допомогою яких можливе проведення стадіювання захворювання, та які дозволяють характеризувати фактори, що мають ключовий вплив на вибір клінічної стратегії, а саме: променеві ознаки злоякісності при диференціації з доброякісними пухлинами нирки; розмір і поширеність пухлинного процесу; наявність некротичних змін, вираженої мікровазуляризації, кальцифікацій, кістозних компонентів, вузлового варіанту контрастного посилення. Сьогодні існує два основні методи променевої діагностики, які володіють вищевказаними властивостями – це комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ).

Давно доведеним є негативний вплив іонізуючого випромінювання, (такого як X-промені, які застосовуються при КТ, чи γ -хвилі при радіонуклідних методах обстеження) на організм людини. Одним із результатів дії іонізуючого випромінювання на клітину є поява генетичних мутацій, які в свою чергу можуть призводити до розвитку злоякісних захворювань [1, 2]. Доза опромінення хворого при абдомінальному КТ-обстеженні під час діагностики НКР становить близько 5 мГр (5 мЗв) при звичайному обстеженні і може зростати до 50 мГр (50 мЗв) при мультифазному [3]; при позитронно-емісійній томографії (ПЕТ) вона складає в середньому 6 мГр (6,3 мЗв) та при ПЕТ/КТ – 9–30 мГр (9–30 мЗв) [4]. До недавнього часу вважалось недоцільним напряму оцінювати ризик виникнення онкологічної патології під впливом таких відносно малих доз опромінення, це виконувалось непрямым шляхом, аналізуючи ризики, які спостерігаються при великих дозах опромінення, як у дослідженні Life Span Study, до якого входили особи, які вижили після атомних бомбардувань в Японії [5]. Проте, в останні роки велику увагу науковців привертає ризик розвитку раку внаслідок радіаційного опромінення хворих під час КТ та радіонуклідних методах обстеження.

Комп'ютерна томографія є «золотим стандартом» у діагностиці і визначенні характеристик НКР, з чутливістю в межах від 88 % до 96 % [6]. Проведення КТ для діагностики НКР повинно включати в себе візу-

INTRODUCTION

Physicians have currently faced a number of unsolved problems concerned with the diagnostics of renal cell carcinoma (RCC). The following situation hinders the development of optimal therapeutic planning and tactics, as well as the prediction of oncologic treatment outcomes. The dominant role in the diagnostic process of RCC belongs to the cross-sectional imaging methods mainly to those enabling the performance of the disease staging and allowing to characterize the factors having a key influence on the selection of clinical strategy, namely: imaging hallmarks of malignancy in differentiating from benign kidney tumors, the size and extension of the tumor, the presence of necrotic changes, expressed microvascularization, calcifications, cystic components, nodular architecture of contrast enhancement. Today, there are two main methods of imaging having the mentioned above capabilities. These are – computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).

The negative influence of ionizing radiation (X-rays used in CT or γ -waves in radionuclide examination methods) on the human organism was proved long ago. The appearance of genetic mutations is known as one of the resulting actions of ionizing radiation on the cell that can subsequently cause the development of malignant diseases [1, 2]. The dose of patient's radiation exposure during the abdominal CT examination aimed at RCC diagnosis approximates 5 mGy (5 mSv) during casual examination and can increase up to 50 mGy (50 mSv) in a multiphase setting [3]; in case of positron emission tomography (PET) its medium amount is 6 mGm (6.3 mSv) and in case of PET/CT – 9–30 mGy (9–30 mSv) [4]. Until recently it has been considered pointless to perform direct risk evaluation of the oncologic pathology development under the influence of such relatively insignificant radiation doses. The procedure was performed indirectly by the estimation of risks monitored in cases of high dose radiation. The Life Span Study which included individuals who survived after the bombing attacks in Japan is one of the examples [5]. However, currently the attention of scientists has been attracted by the risk of cancer development as the result of patient radiation exposure during the CT and radionuclide examination methods.

Computed tomography is a «golden standard» in the diagnostics of RCC with the sensitivity ranging from 88 % up to 96 % [6]. The CT scanning for the diagnosis of RCC has to include the visualization

алізацію до і після внутрішньовенного введення йодовмісної контрастної речовини (якщо це можливо), оскільки ниркові пухлини, як правило, є ізоеатенуйовані (ослаблені в тій же мірі, що й здорові оточуючі тканини) до нормальної паренхіми на непідсиленних контрастом зображеннях, тоді як контрастне підсилення новоутворення є ключовою ознакою злоякісності. Трифазне КТ вважається оптимальним методом для виявлення і характеристики НКР, а також визначення стадії пухлини. Було проведено ряд досліджень, які однозначно підтвердили важливу роль іонізуючого опромінення хворого, отриманого під час КТ, у розвитку злоякісних новоутворень багатьох органів. Так, за даними Berrington de Gonzalez et al. [7], у США прогнозована річна кількість випадків нововиявленого раку різних органів, що виник внаслідок проведення КТ, становила близько 29 000 (95% ДІ=15 000–45 000), при цьому найбільшу частку склали сканування черевної порожнини та тазу (n = 14 000). Третина випадків припадала на вікову групу 35–54 років і лише 15 % – на хворих віком до 18 років; 66 % становили особи жіночої статі [7]. Такі дані були підтвердженні дослідженням Smith-Bindman та колег [8], в якому було доведено, що проведення мультифазного КТ-сканування черевної порожнини при середній ефективній дозі 31 мЗв призводить до позиттивного ризику розвитку раку до 11,1 випадку на 1000 хворих (в середньому 4 випадки на 1000 хворих). Також було встановлено, що на кожні 470 (380–700) звичайних КТ-сканувань черевної порожнини з контрастом у жінок і на 620 (510–930) у чоловіків, припадає 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку. Такі показники ставали ще критичнішими при мультифазному КТ-скануванні (яке рутинно застосовується при діагностиці НКР) і становили 1 випадок розвитку радіаційно-індукованого раку на 250 (180–370) сканувань у жінок і на 330 (240–490) у чоловіків [8].

Нещодавнє дослідження до якого увійшло 180 000 осіб молодого віку (до 22 років), яким проводилась КТ, показало, що опромінення у кумулятивній дозі 50 мГр майже втричі підвищувало ризик розвитку лейкемії, а в кумулятивній дозі 60 мГр потроювало ризик розвитку раку головного мозку [9]. У масштабному австралійському дослідженні групи австралійських дослідників на чолі з Mathews J. [10], до якого увійшло майже 10,9 мільйона хворих молодого віку з різною патологією (з них 680 000 було проведено КТ), було виявлено, що у пацієнтів, яким хоч один раз була проведена КТ, ризик виникнення он-

before and following the intravenous injection of the iodine contrasting substance (if it is possible), since the renal tumors are mainly isoattenuated (attenuated to the same degree as the healthy surrounding tissues) to normal parenchyma on the pre-contrast images; increased contrast enhancement of the renal lesion is the key indicator of its malignant nature. A 3-phase CT is considered the most optimal method in the detection and characterization of the RCC as well as the tumor staging. There are a number of studies proving adverse effect of ionizing radiation on the patient during the CT contributing to the development of cancer in multiple organs. Thus, the paper of Berrington de Gonzalez et al. [7] makes the prognosis about the annual number of newly detected cases in the USA of multiorgan cancer which resulted from the CT scanning and accounted 29,000 (95 % CI = 15,000–45,000). The abdominal and pelvic CT scanning (n = 14,000) composed the biggest share among these CT examinations. The third of the cases included the patients aged 35–54 and only 15 % of patients were aged 18; a total of 66 % were female individuals [7]. Such data were approved by the research of Smith-Bindman and his colleagues [8]. The study shows that the multi-phase CT scan of the abdominal cavity with the medium effective dose 31 mSv causes the lifelong risk of cancer development in up to 11.1 cases among 1000 patients (in average 4 cases per 1000 patients). In addition, it has been determined that at least 1 case of radiation-induced cancer is found in every group of 470 (380–700) ordinary abdominal CT scans with the contrast in women and in each group of 620 (510–930) in men. The indexes tended to become more critical in the multi-phase CT scanning (routinely used for the diagnostics of RCC) and accounted 1 case of the development of radiation-induced cancer in 250 (180–370) female scans and in 330 (240–490) male ones [8].

One of the recent studies which included 180,000 young individuals (up to 22 year old) who had experienced the CT scanning showed that the radiation in the cumulative dose 50 mGy was associated with the increase of leukemia development in almost three times. The cumulative dose of 60 mGy increased the risk of brain cancer [9]. The massive Australian research by the group of scientists headed by J. Mathews [10] included 10.9 million young patients with different pathologies (a total of 680,000 of them underwent CT scanning). The study revealed that the risk of oncologic pathology

кологічної патології був на 24 % вищим, ніж у неопромінених пацієнтів. При цьому, злоякісні неопластичні процеси найчастіше уражали шлунково-кишковий тракт, м'які тканини, жіночі репродуктивні органи, сечовивідну систему, мозок, часто викликали меланому, лейкомію, мієлодисплазію та рак щитоподібної залози при середній ефективній дозі за одне сканування – 4,5 мЗв (еквівалент 4,5 мГр) [10]. Існують дані, що додатковий ризик розвитку летального випадку раку внаслідок типової дози опромінення, отриманої під час КТ, становить 1 на 2000 [11]. В інших дослідженнях також повідомлялось про вищий ризик розвитку раку при багаторазових КТ-обстеженнях [12] та у дітей і осіб молодого віку у порівнянні з дорослими особами [9]. Ще більш значне підвищення ризику розвитку радіаційно-індукованого раку спостерігалось при проведенні ПЕТ/КТ, внаслідок вищих доз і комбінованої дії джерел іонізуючого випромінювання [13, 14]. В 2015 р. Nguyen та колеги [15] за допомогою білкових і генетичних біомаркерів довели зв'язок між проведенням КТ з дозою опромінення > 7,5 мЗв та ушкодженням ДНК хворих [15].

У світі, людина внаслідок дії природних джерел іонізуючого випромінювання (радон, космічна радіація) щорічно отримує ефективну дозу опромінення в середньому 3 мЗв. В результаті проведення одного стандартного КТ-сканування черевної ділянки хворий отримує опромінення у дозі в середньому 7 мЗв, що відповідає 2-річній дозі від природного опромінення [16]. Проте, слід зазначити, що доза опромінення від природних джерел є вищою у осіб, які проживають на територіях з природним підвищеним радіаційним фоном (Івано-Франківська, Закарпатська та інші), а також на радіоактивно забруднених територіях (доза, отримана від техногенно посиленних природних джерел), що є вкрай актуальним для областей України, які найбільше постраждали внаслідок катастрофи на ЧАЕС (Рівненська, Волинська, Київська, Житомирська, Чернігівська, Черкаська тощо) [17]. Логічно, що у таких осіб опромінення, отримане при КТ чи ПЕТ, додатково підвищує ризик розвитку онкологічної патології, в тому числі НКР.

В останні роки у сучасній медицині сформувалась парадигма зменшення доз іонізуючого опромінення хворого, отриманих під час променевих методів обстеження, шляхом впровадження нових методик реконструкції зображення і технічних засобів (таких, як рентген-трубки зі зниженим вольтажем) [18–20]. Проте, достеменно невідома мінімальна доза опромінення, при якій ризик виникнення радіаційно-індукованого раку був би несуттєвим (чи нульовим),

development was 24 % higher among patients who had experienced CT at least once compared with non-scanned individuals. Thus, the malignant neoplastic processes affected gastro-intestinal tract, soft tissues, female reproductive organs, urinary system, brain and induced melanoma, leukemia, myelodysplasia and thyroid cancer in case of medium effective dose 4.5 mSv (equals to 4.5 mGy) during one scanning procedure [10]. There is an evidence that additional risk of lethal cancer outcomes caused by the typical radiation dose received during the CT procedure accounts 1 per 2000 persons [11]. Other studies also inform about higher risk of cancer development in case of multiple CT procedures [12] in children and young individuals in comparison with adults [9]. The procedure of PET/CT was associated with much higher risk of radiation-induced cancer development caused by higher doses and combined action of ionizing radiation sources [13, 14]. In 2015 Nguyen et al. used the protein and genetic biomarkers to prove the relationship between the carried out CT with the dose of >7,5 mSv and patients' DNA damage [15].

An average person in the world annually receives effective radiation dose of 4 mSv as a result of natural sources of ionizing radiation (radon, space radiation). As a result of one standard abdominal CT scanning a patient receives an average radiation dose of 7 mSv which corresponds to the dose received naturally for the 2-year period [16]. However, the received natural dose is higher in persons living in radiation polluted territories which is very important for the Ukrainian regions that suffered most after the Chernobyl nuclear accident (Rivne, Volyn, Kyiv, Zhytomyr, Chernihiv, Cherkasy etc) and with naturally increased radiation background (Ivano-Frankivsk, Zakarpattia etc) [17]. Logically, in such individuals the radiation received during CT or PET additionally increases the risk of oncologic pathology development including RCC.

In recent years medicine has developed a paradigm to decrease the ionizing radiation dose received by the patient during the radiation examination methods through the implementation of new methods of image reconstruction and technical tools (such as X-ray tubes with of decreased voltage) [18–20]. However, the minimal dose of radiation which would be decrease the risk of radiation-induced cancer to the minimal or zero point has been uncertain yet.

а новітні методики зі зниження дози опромінення все ще не дозволяють радикально її мінімізувати. Так, за даними Wahi-Anwar et al. [21], зниження дози опромінення більш ніж на 50 % під час КТ-діагностики НКР, спричиняло зростання кількості хибно-позитивних результатів [21].

Одним зі шляхів уникнення опромінення хворих з НКР є застосування МРТ. Проведено чимало досліджень для порівняння ефективності МРТ та КТ при діагностиці НКР. Згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Урології (EAU) з НКР, виданими у 2017 р. [6], магнітно-резонансна томографія може використовуватися для характеристики і визначення стадії цього захворювання і є методом вибору для хворих з алергією на внутрішньовенні контрастні йодовмісні речовини, початковим ступенем ниркової недостатності, вагітних жінок (без ниркової недостатності), а також при спадкових формах НКР для зменшення променевого навантаження на хворого [6]. Однак, існує чимало досліджень, у яких висвітлена висока ефективність МРТ у діагностиці НКР, яка не поступається, а інколи навіть випереджає КТ. Так, за результатами ґрунтового дослідження Д. В. Щукіна [22], чутливість, специфічність і точність МРТ при діагностиці НКР ($n = 138$) були високими і становили відповідно 89 %, 90 % і 90 %, а точність при диференціації кістозних, жирових та солідних ниркових мас складала 91 % [22], тоді як чутливість КТ для діагностики цього злоякісного новоутворення за даними Європейської Асоціації Урології коливається в межах 88–96 %. Крім цього, МРТ має переваги у порівнянні з КТ при характеристиці венозного ураження внаслідок НКР (чутливість і специфічність 90–100 % для МРТ і близько 87 % для мультиспіральної КТ) [6]. Подібно до КТ, магнітно-резонансна томографія при підозрі на НКР виконується до і після введення контрасту на основі гадолінію. Вважається, що в клінічних дозах контрастні речовини для МРТ на основі гадолінію не мають істотних нефротоксичних ефектів [23]. Проте деякими авторами був описаний зв'язок між застосуванням гадоліній-вмісних контрастів і розвитком нефрогенного системного фіброзу (НСФ) у пацієнтів з порушеною функцією нирок, проте доказова база щодо такого зв'язку ще наразі слабка. Слід зазначити, що розвиток НСФ пов'язують з введенням відносно високих доз гадоліній-вмісних контрастів ($> 0,2$ ммоль/кг) [24, 25]. Федеральне управління з лікарських засобів США (FDA) рекомендує не призначати контрастні речовини на основі гадолінію пацієнтам з гострою або вираженою

Moreover, the new techniques of radiation dose decrease do not allow minimizing it radically. Thus, according to the data of Wahi-Anwar et al., the decrease of radiation dose up to more than 50% during the CT imaging of RCC caused the significant increase in the number of false positive results [21].

One of the ways to avoid radiation exposure in patients with RCC is the usage of MRI. Numerous studies comparing the effectiveness of MRI and CT in the diagnostics of RCC have been already carried out. According to the recommendations of the European Association of Urology (EAU) on RCC issued in 2017, MRI can be used to characterize and determine the stage of this disease and can be the choice method for patients with allergy to intravenous contrast iodine-rich substances, primary stages of kidney failure, pregnant women (who do not have kidney failure) as well as for the hereditary forms of RCC aimed to lessen the radiation effect on patient [6]. There are also many studies highlighting high effectiveness of MRI in the diagnostics of RCC which is the same effective and in some cases even superior than CT. Thus, according to the data of the fundamental research carried out by D. V. Shukin [22] the sensitivity, specificity and accuracy of MRI in diagnostics of RCC ($n = 138$) were high and accounted 89 %, 90 % and 90 % respectively, while the accuracy in differentiation of cystic, adipose and solid kidney masses accounted 91 % [22]. According to the data of EAU the sensitivity of CT for the diagnostics of this malignant disease balanced between 88–96 %. Moreover, MRI benefits from CT in characteristics of venous involvement caused by RCC (the sensitivity and specificity 90–100 % for MRI and approximately 87 % for multispiral CT) [6]. MRI is performed before and after the injection of the gadolinium-based contrast if the RCC is suspected. It is believed that the gadolinium-based contrasting substances for MRI do not possess significant nephrotoxic effects [23]. However, some researchers described the relationship between the application of the gadolinium-based contrasts and the development of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) in patients with kidney failure, while the evidence for this phenomenon is still insufficient. It is worth noting that the development of NSF is associated with the injection of relatively high doses of the gadolinium-based contrasts (> 0.2 mmol/kg) [24, 25]. The Food and Drug Association in the USA, recommends avoiding the administration of the gadolinium-based contrast

хронічною хворобою нирок, при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м; недавньою трансплантацією печінки, нирок або гепаторенальним синдромом, якщо користь від введення конкретному пацієнту такого контрасту явно переважає потенційний ризик [26, 27]. З часу впровадження цих принципів, захворюваність на НСФ значно зменшилась [28]. За даними EAU така модальність МРТ, як дифузійно-зважені зображення (ДЗЗ) володіє потенціалом для диференційної діагностики НКР [6], проте у жодному з досліджень не було наведено даних, достатніх для використання променевих біомаркерів НКР на основі МРТ-зображень в широкій медичній практиці [29–32]. У наших попередніх публікаціях нами була продемонстрована висока ефективність застосування вимірюваного коефіцієнта дифузії ДЗЗ МРТ у якості променевого біомаркеру НКР, що дозволяло не тільки достовірно діагностувати дану патологію, але й проводити її диференціацію з доброякісними нирковими новоутвореннями, уникаючи використання контрастних речовин [33, 34].

Важливу роль у зменшенні чи уникненні променевого навантаження на хворого є застосування молекулярних біомаркерів у ранній діагностиці, скринінгу і післяопераційному веденні хворих із НКР. Так, виявлення аберантного гіперметилування генів-онкосупресорів APC, P16, RARbeta2, ARF продемонструвало досить високу чутливість при скринінгу НКР [35]. У великому дослідженні (n = 720) Morrissey та ін. [36], було встановлено, що скринінг НКР, використовуючи зразки сечі і визначення в них в концентрації aquaporin-1 (AQP1) та perilipin-2 (PLIN2), дозволив виявляти дане захворювання з чутливістю 95 % і специфічністю 91 % (AUC – 0,990). За даними опублікованого у 2017 р. дослідження Chan зі співавторами [37], визначення каскаду мутацій фумаратгідратази дозволило виявити НКР на ранній стадії. О. О. Строй та співавтори [38] визначили, що експресія мікроРНК-508-3р в крові хворих з НКР є достовірно нижчою, ніж у хворих з доброякісними пухлинами нирок і здорових осіб, що дозволило діагностувати НКР з чутливістю 84 % та специфічністю 91 %. Незважаючи на значну кількість проведених досліджень, пошук циркулюючого біомаркеру НКР, який би дозволяв точно діагностувати дане захворювання на ранній стадії і міг би бути використаний для скринінгу все ще триває. В результаті нашого дослідження вперше було виявлено, що визначення у сечі хворих рівнів експресії miR-15a при диференційній діагностиці НКР і доб-

stances in patients with acute or expressed kidney diseases and the glomerular filtration rate (GFR) < 30 ml/m/1,73 m; recent liver or kidney transplant or hepatorenal syndrome unless the advantages of the injection of such contrast are obviously higher than potential risk in specific patients [26, 27]. Since the implementation of these principles the morbidity of NSF has decreased significantly [28]. By the data of EAU such modality of MRI as diffusion-weighted imaging (DWI) possesses a potential for the differential diagnostics of RCC [6]. However, none of the studies presents the data that are sufficient to apply radiological biomarkers of RCC based on the MRI in common medical practice [29–32]. Our previous publications demonstrated high efficacy of the measuring of apparent diffusion coefficient of DWI. Its application as the radiological biomarker of RCC allows to diagnose this pathology accurately and correctly as well as to carry out its differentiation from the benign kidney lesions avoiding the application of contrast substances [33, 34].

The application of molecular biomarkers in early diagnostics, screening and post-surgical monitoring of patients with RCC play an important role in the decreasing or avoiding radiation exposure of the patient. Thus, the detection of aberrant hypermethylation of onco-suppressant genes APC, P16, RARbeta2, ARF demonstrated high sensitivity in the screening of RCC [35]. The massive study of (n = 720) Morrissey et al., defined that the RCC screening having used the urine samples and detected concentrations of aquaporin-1 (AQP1) and perilipin-2 (PLIN2) permitted to detect this disease with the percentage sensitivity of 95% and specificity 91 % (AUC – 0.990) [36]. According to the paper of Chan et al. published in 2017 the detection of the fumarate hydratase mutation cascade allowed the detection of RCC in the early stage [37]. Stroy et al. determined that the expression of microRNA-508-3p in the blood samples of patients with RCC is apparently lower compared to the patients with benign tumors and in healthy individuals. It allowed to diagnose the RCC with the sensitivity of 84% and specificity of 91 % [38]. Despite the significant number of performed studies, the circulating biomarker of RCC allowing the correct early diagnosis of this disease and which could be used for the screening is still not found. In a result our research it was found that the detection of the expression levels of miR-15a in urine samples of patients allows to differentiate RCC from benign

роякісних пухлин нирки за допомогою ROC-аналізу, чутливість та специфічність при пороговому значенні експресії $5,00E-06$ умовних одиниць, становили 98,1 % та 100 % відповідно (95 % ДІ 0,9–1,0), при цьому площа під кривою (AUC) складала 0,955 [39]. Чимало досліджень в цьому керунку все ще триває (NCT02499458, NCT01339975, NCT01224288, NCT01926990, NCT03097601, NCT02570789).

ВИСНОВКИ

Враховуючи наведені вище дані, одним із пріоритетних завдань сучасної медицини є зменшення доз, а також по можливості уникнення радіаційного опромінення хворих із НКР під час променевого обстеження, у зв'язку з високим ризиком розвитку радіаційно-індукованого раку. Беручи до уваги еквівалентність, а у деяких випадках перевагу МРТ в діагностиці НКР у порівнянні з КТ, а також відсутність радіаційного опромінення хворого під час виконання цього обстеження, ширше застосування МРТ дозволить знизити частоту виникнення радіаційно-індукованого раку. Потенціал використання молекулярних біомаркерів НКР для скринінгу, ранньої діагностики і раннього виявлення рецидиву даного захворювання, поруч з уникненням променевого навантаження на хворого створює обнадійливу клінічну перспективу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Holmberg K., Meijer A. E., Harms-Ringdahl M., Lambert B. Chromosomal instability in human lymphocytes after low dose rate gamma-irradiation and delayed mitogen stimulation. *Int. J. Radiat. Biol.* 1998. Vol. 73, no. 1. P. 21-34.
- Genotoxic effects of high dose rate X-ray and low dose rate gamma radiation in Apc(Min/+) Mice /A. Graupner, D. M. Eide, D. A. Brede, M. Ellender, E. Lindbo Hansen, D. H. Oughton, et al. *Environ. Mol. Mutagen.* 2017. Vol. 58(8). P. 560-569. doi:10.1002/em.22121.
- Brenner D., Elliston C., Hall E., Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2001. Vol. 176, no. 2. P. 289-296. doi:10.2214/ajr.176.2.1760289.
- Willowson K. P., Bailey E. A., Bailey D. L. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. *Australas. Phys. Eng. Sci. Med.* 2012. Vol. 35, no. 1. P. 49-53. doi:10.1007/s13246-011-0119-8.
- Shimizu Y., Kato H., Schull W. J. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat. Res.* 1990. Vol. 121, no. 2. P. 120-141.
- EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update /B. Ljungberg, K. Bensalah, S. Canfield, S. Dabestani, F. Hofmann, M. Hora, et al. *Eur. Urol.* 2015. Vol. 67(5). P. 913-924. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.

kidney tumors with the sensitivity and specificity 98,1 % and 100 % respectively (95% CI 0.9–1.0) at the threshold expression value of $5,00E-06$ relative units. Simultaneously the area under the curve (AUC) accounted 0,955 [39]. A lot of studies dedicated to this problem are still being performed (NCT02499458, NCT01339975, NCT01224288, NCT01926990, NCT03097601, NCT02570789).

CONCLUSIONS

Taking into account the data presented above the reduction of the radiation doses and possible avoiding of the radiation exposure in patients with RCC during radiological examinations as it increases the risk of radiation-induced cancer development are the priority tasks of modern medicine. The accuracy of MRI compared to CT in the diagnostics of RCC is equivalent or even superior in some cases, while the radiation exposure on the patient is absent during MRI. Thus, the widespread usage of MRI will allow decreasing the frequency of radiation-induced cancer development. The potential usage of RCC molecular biomarkers for the screening, early diagnostics and early detection of recurrent RCC together with the zero radiation exposure on the patient form the basis for the encouraging clinical perspective.

REFERENCES

- Holmberg K, Meijer AE, Harms-Ringdahl M, Lambert B. Chromosomal instability in human lymphocytes after low dose rate gamma-irradiation and delayed mitogen stimulation. *Int J Radiat Biol.* 1998;73(1):21-34.
- Graupner A, Eide DM, Brede DA, Ellender M, Lindbo HE, Oughton DH, et al. Genotoxic effects of high dose rate X-ray and low dose rate gamma radiation in Apc(Min/+) Mice. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(8):560-9. doi:10.1002/em.22121.
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR. Am J Roentgenol.* 2001;176(2):289-96. doi:10.2214/ajr.176.2.1760289.
- Willowson KP, Bailey EA, Bailey DL. A retrospective evaluation of radiation dose associated with low dose FDG protocols in whole-body PET/CT. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2012;35(1):49-53. doi:10.1007/s13246-011-0119-8.
- Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985: Part 2. Cancer mortality based on the recently revised doses (DS86). *Radiat Res.* 1990;121(2):120-41.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014

7. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007 / A. Berrington de Gonzalez, M. Mahesh, K. P. Kim, M. Bhargavan, R. Lewis, F. Mettler, C. Land. *Archives of Internal Medicine*. 2009. Vol. 169, no. 22. P. 2071-2077. doi:10.1001/archinternmed.2009.440.
8. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer / R. Smith-Bindman, J. Lipson, R. Marcus, K.-P. Kim, M. Mahesh, R. Gould, et al. *Arch. Int. Med*. 2009. Vol. 169, no. 22. P. 2078-2086. doi:10.1001/archinternmed.2009.427.
9. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study / M. S. Pearce, J. A. Salotti, M. P. Little, K. McHugh, C. Lee, K. P. Kim, N. L. Howe, et al. *Lancet (London, England)*. 2012. Vol. 380, no. 9840. P. 499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million australians / J. D. Mathews, A. V. Forsythe, Z. Brady, M. W. Butler, S. K. Goergen, G. B. Byrnes, et al. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2013. Vol. 346. P. f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. U.S. Food and Drug Administration. What are the Radiation Risks from CT? URL: <https://www.fda.gov/radiation-emittingproducts/radiationemittingproductsandprocedures/medicalimaging/medicalx-rays/ucm115329.htm> (Retrieved July 19, 2013).
12. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults / A. Sodickson, P. F. Baeyens, K. P. Andriole, L. M. Prevedello, R. D. Nawfel, R. Hanson, R. Khorasani. *Radiology*. 2009. Vol. 251, no. 1. P. 175-184. doi:10.1148/radiol.2511081296.
13. Estimated radiation exposure and cancer risk from CT and PET/CT scans in patients with lymphoma / R. Guttikonda, B. R. Herts, F. Dong, M. E. Baker, K. B. Fenner, B. Pohlman. *Eur. J. Radiol*. 2014. Vol. 83, no. 6. P. 1011-1015. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.015.
14. Huang B., Law M. W., Khong P. L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009. Vol. 251, no. 1. P. 166-174. doi:10.1148/radiol.2511081300.
15. Assessment of the radiation effects of cardiac CT angiography using protein and genetic biomarkers / P. K. Nguyen, W. H. Lee, Y. F. Li, W. X. Hong, S. Hu, et al. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 8, no. 8. P. 873-884. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.016.
16. American College of Radiology and Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in X-ray and CT exams. URL: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray>. (Retrieved July 19, 2013)
17. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. Рак в Україні, 1999-2016. Бюлетень національного канцер-реєстру України. Київ, 2017. С.1-126.
18. Contrast agent and radiation dose reduction in abdominal CT by a combination of low tube voltage and advanced image reconstruction algorithms / N. Buls, G. Van Gompel, T. Van Cauteren, K. Nieboer, I. Willekens, G. Verfaillie, et al. *Eur. Radiol*. 2015. Vol. 25, no. 4. P. 1023-1031. update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-24. doi: 10.1016/j.eururo.2015.01.005.
7. Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, Kim KP, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, Land C. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(22):2071-7. doi:10.1001/archinternmed.2009.440.
8. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K-P, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Int Med*. 2009;169(22):2078-86. doi:10.1001/archinternmed.2009.427.
9. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9840):499-505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0.
10. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million australians. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 2013;346:f2360. doi: 10.1136/bmj.f2360.
11. U.S. Food and Drug Administration. What are the Radiation Risks from CT? URL: <https://www.fda.gov/radiation-emittingproducts/radiationemittingproductsandprocedures/medicalimaging/medicalx-rays/ucm115329.htm> (Retrieved July 19, 2013).
12. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, Prevedello LM, Nawfel RD, Hanson R, Khorasani R. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009;251(1):175-4. doi:10.1148/radiol.2511081296.
13. Guttikonda R, Herts BR, Dong F, Baker ME, Fenner KB, Pohlman B. Estimated Radiation Exposure and Cancer Risk from CT and PET/CT Scans in Patients with Lymphoma. *Eur J Radiol*. 2014;83(6):1011-15. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.015.
14. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009;251(1):166-74. doi:10.1148/radiol.2511081300.
15. Nguyen PK, Lee WH, Li YF, Hong WX, Hu S, Chan C, et al. Assessment of the radiation effects of cardiac CT angiography using protein and genetic biomarkers. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(8):873-84. doi:10.1016/j.jcmg.2015.04.016.
16. American College of Radiology and Radiological Society of North America. Patient safety: radiation dose in X-ray and CT exams. URL: <https://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray>. (Retrieved July 19, 2013)
17. Fedorenko ZP, Mykhaylovych YY, Gulak LO. [Cancer in Ukraine 1999-2016]. *Bulletin of the National Chancer Register of Ukraine*. Kyiv; 2017. p.1-126. Ukrainian.
18. Buls N, Van Gompel G, Van Cauteren T, Nieboer K, Willekens I, Verfaillie G., et al. Contrast agent and radiation dose reduction in

doi:10.1007/s00330-014-3510-5.

19. Estimating patient dose from ct exams that use automatic exposure control: development and validation of methods to accurately estimate tube current values / K. McMillan, M. Bostani, C. H. Cagnon, L. Yu, S. Leng, C. H. McCollough, M. F. McNitt-Gray. *Medical Physics*. 2017. Vol. 44, no. 8. P. 4262-4275. doi:10.1002/mp.12314.
20. Evaluation of kidney stones with reduced-radiation dose CT: Progress from 2011-2012 to 2015-2016-not there yet / K. Weisenthal, P. Karthik, M. Shaw, D. Sengupta, M. Bhargavan-Chatfield, J. Bureson, et al.. *Radiology*. 2017. P. 170285. doi:10.1148/radiol.2017170285.
21. SU-F-R-39: Effects of Radiation Dose Reduction On Renal Cell Carcinoma Discrimination Using Multi-Phasic CT Imaging / M. Wahi-Anwar, S. Young, P. Lo, S. Raman, H. Kim, M. Brown et al. *Medical Physics*. 2016. Vol. 43, no. 6. P. 3381-3382. doi:10.1118/1.4955810.
22. Щукін Д. В. Магнітно-резонансна томографія в диференційній діагностиці нирково-клітинного раку, плануванні органозберігаючих та розширених хірургічних втручань : автореф. дис. ... канд. мед. наук, Київ, 2001. 14 с.
23. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency / N. M. Rofsky, J. C. Weinreb, M. A. Bosniak, R. B. Libes, B. A. Birnbaum. *Radiology*. 1991. Vol. 180. P. 85-89.
24. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned / D. R. Broome, M. S. Girguis, P. W. Baron, A. C. Cottrell, I. Kjellin, G. A. Kirk. *Am. J. Roentgenol.* 2007. Vol. 188(2). P. 586-592.
25. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation / E. A. Sadowski, L. K. Bennett, M. R. Chan, A. L. Wentland, A. L. Garrett, R. W. Garrett, A. Djamali. *Radiology*. 2007. Vol. 243(1). P. 148-157.
26. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013 / Expert Panel on MR Safety, E. Kanal, A. J. Barkovich, C. Bell, J. P. Borgstede, W. G. Bradley, J. W. Froelich et al. *J. Magn. Reson. Imaging: JMRI*. 2013. Vol. 37, no. 3. P. 501-530. doi:10.1002/jmri.24011.
27. ACR guidance document for safe MR practices: 2007 / E. Kanal, A. J. Barkovich, C. Bell, J. P. Borgstede, W. G. Jr. Bradley, J. W. Froelich et al. ; ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. *Am. J. Roentgenol.* 2007. Vol. 188. P. 1447-1474.
28. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy - report from two U.S. universities / E. Altum, D. R. Martin, R. Wertman, A. Lugo-Somolinos, E. R. Fuller 3rd, R. C. Semelka. *Radiology*. 2009. Vol. 253. P. 689-96.
29. Dynamic contrast-enhanced MRI in renal tumors: common subtype differentiation using pharmacokinetics / H. Y. Wang, Z. H. Su, X. Xu, N. Huang, Z. P. Sun, Y. W. Wang, et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 3117. doi:10.1038/s41598-017-03376-7.
30. Tumor vascularity in renal masses: correlation of arterial spin-labeled and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessments / Y. Zhang, P. Kapur, Q. Yuan, Y. Xi, I. Carvo, S. Signoretti et al. *Clin. Genitourinary Cancer*. 2016. Vol. 14, no. 1. P. e25-36. doi:10.1016/j.clgc.2015.08.007.
31. Monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-abdominal CT by a combination of low tube voltage and advanced image reconstruction algorithms. *Eur Radiol*. 2015;25(4):1023-31. doi:10.1007/s00330-014-3510-5.
19. McMillan K, Bostani M, Cagnon CH, Yu L, Leng S, McCollough CH, McNitt-Gray MF. Estimating patient dose from ct exams that use automatic exposure control: development and validation of methods to accurately estimate tube current values. *Medical Physics*. 2017;44(8):4262-75. doi:10.1002/mp.12314.
20. Weisenthal K, Karthik P, Shaw M, Sengupta D, Bhargavan-Chatfield M, Bureson J, et al. Evaluation of kidney stones with reduced-radiation dose CT: Progress from 2011-2012 to 2015-2016-not there yet. *Radiology*. 2017:170285. doi:10.1148/radiol.2017170285.
21. Wahi-Anwar M, Young S, Lo P, Raman S, Kim H, Brown M, et al. «SU-F-R-39: Effects of radiation dose reduction on renal cell carcinoma discrimination using multi-phasic CT imaging». *Medical Physics*. 2016;43(6):3381-82. doi:10.1118/1.4955810.
22. Shukin DV. [Magnetic resonance tomography in differential diagnosis of renal cell carcinoma, planing of nephron-sparing and extended surgical operation [thesis of dissertation]. Kyiv Ukrainian Scientific Research Institute of Oncology and Radiology, Ministry of Health of Ukraine; 2001. 14 p. Ukrainian.
23. Rofsky NM, Weinreb JC, Bosniak MA, Libes RB, Birnbaum BA. Renal lesion characterization with gadolinium-enhanced MR imaging: efficacy and safety in patients with renal insufficiency. *Radiology*. 1991;180:85-9.
24. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol*. 2007;188(2):586-92.
25. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology*. 2007;243(1):148-57.
26. Expert Panel on MR Safety, Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG, Froelich JW, et al. ACR Guidance Document on MR Safe Practices: 2013. *J Magn Reson Imaging: JMRI*. 2013;37(3):501-30. doi:10.1002/jmri.24011.
27. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr, Froelich JW, et al.; ACR Blue Ribbon Panel on MR Safety. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *Am J Roentgenol*. 2007;188:1447-74.
28. Altum E, Martin DR, Wertman R, Lugo-Somolinos A, Fuller 3rd ER, Semelka RC. Nephrogenic systemic fibrosis: change in incidence following a switch in gadolinium agents and adoption of a gadolinium policy - report from two U.S. universities. *Radiology*. 2009;253:689-96.
29. Wang HY, Su ZH, Xu X, Huang N, Sun ZP, Wang YW, Li L, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in renal tumors: common subtype differentiation using pharmacokinetics. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3117. doi:10.1038/s41598-017-03376-7.
30. Zhang Y, Kapur P, Yuan Q, Xi Y, Carvo I, Signoretti S, et al.

- weighted imaging models: quantitative biomarkers for differentiating renal clear cell carcinoma and minimal fat angiomyolipoma / H. Li, L. Liang, A. Li, Y. Hu, D. Hu, Z. Li, I. R. Kamel. *J. Magn. Reson. Imaging: JMRI*. 2016. Vol. 46, no. 1. P. 240-247. doi:10.1002/jmri.25524.
32. Is multiparametric MRI useful for differentiating oncocytomas from chromophobe renal cell carcinomas? / C. Galmiche, J. C. Bernhard, M. Yacoub, A. Ravaud, N. Grenier, F. Cornelis. *AJR. Am. J. Roentgenol*. 2016. Vol. 208, no. 2. P. 343-350. doi:10.2214/AJR.16.16832.
33. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade / Y. Mytsyk, I. Dutka, Y. Borys, I. Komnatska, I. Shatynska-Mytsyk, A. A. Farooqi et al. *Int. Urol. Nephrol*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1460-3>.
34. Value of the diffusion-weighted MRI in the differential diagnostics of malignant and benign kidney neoplasms - our clinical experience / Y. Mytsyk, Y. Borys, I. Komnatska, I. Dutka, I. Shatynska-Mytsyk. *Polish J. Radiol*. 2014. Vol. 79. P. 290-295. <https://doi.org/10.12659/PJR.890604>.
35. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer / M. O. Hoque, S. Begum, O. Topaloglu, C. Jeronimo, E. Mambo, W. H. Westra et al. *Cancer Res*. 2004. Vol. 64(15). P. 5511-5517.
36. Evaluation of urine aquaporin-1 and perilipin-2 concentrations as biomarkers to screen for renal cell carcinoma: a prospective cohort study / J. J. Morrissey, V. M. Mellnick, J. Luo, M. J. Siegel, R. S. Figenschau, S. Bhayani, E. D. Kharasch. *JAMA Oncology*. 2015. Vol. 1, no. 2. P. 204-212. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0213.
37. Cascade fumarate hydratase mutation screening allows early detection of kidney tumor: a case report / M. M. Y. Chan, A. Barnicoat, F. Mumtaz, M. Aitchison, L. Side, H. Brittain, A. W. H. Bates, D. P. Gale. *BMC Medical Genetics*. 2017. Vol. 18, no. 1. P. 79. doi:10.1186/s12881-017-0436-1.
38. Строй О. О., Банира О. Б., Шуляк О. В. Цінність Мікро-РНК-508-3р у діагностиці раку нирки. *Український медичний часопис*. 2012. № 2. С. 1-3.
39. Роль МікроРНК-15а у діагностиці нирково-клітинного раку / Ю. О. Мицик, В. Є. Досенко, Ю. Б. Борис, Т. І. Древицька. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2017. № 2/1. С. 11-20.
- Tumor vascularity in renal masses: correlation of arterial spin-labeled and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessments. *Clin Genitourinary Cancer*. 2016;14(1):e25-36. doi:10.1016/j.clgc.2015.08.007.
31. Li H, Liang L, Li A, Hu Y, Hu D, Li Z, Kamel IR. Monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted imaging models: quantitative biomarkers for differentiating renal clear cell carcinoma and minimal fat angiomyolipoma. *J Magn Reson Imaging: JMRI*. 2016;46(1):240-7. doi:10.1002/jmri.25524.
32. Galmiche C, Bernhard JC, Yacoub M, Ravaud A, Grenier N, Cornelis F. Is multiparametric MRI useful for differentiating oncocytomas from chromophobe renal cell carcinomas? *AJR. Am J Roentgenol*. 2016;208(2):343-50. doi:10.2214/AJR.16.16832.
33. Mytsyk Y, Dutka I, Borys Y, Komnatska I, Shatynska-Mytsyk I, Farooqi AA, et al. Renal cell carcinoma: applicability of the apparent coefficient of the diffusion-weighted estimated by MRI for improving their differential diagnosis, histologic subtyping, and differentiation grade. *Int Urol Nephrol*. 2017. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1460-3>.
34. Mytsyk Y, Borys Y, Komnatska I, Dutka I, Shatynska-Mytsyk I. Value of the diffusion-weighted MRI in the differential diagnostics of malignant and benign kidney neoplasms - our clinical experience. *Polish J Radiol*. 2014;79:290-5. <https://doi.org/10.12659/PJR.890604>.
35. Hoque MO, Begum S, Topaloglu O, Jeronimo C, Mambo E, Westra WH, et al. Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer. *Cancer Res*. 2004;64(15):5511-7.
36. Morrissey JJ, Mellnick VM, Luo J, Siegel MJ, Figenschau RS, Bhayani S, Kharasch ED. Evaluation of urine aquaporin-1 and perilipin-2 concentrations as biomarkers to screen for renal cell carcinoma: a prospective cohort study. *JAMA Oncology*. 2015;1(2):204-12. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0213.
37. Chan MMY, Barnicoat A, Mumtaz F, Aitchison M, Side L, Brittain H, Bates AWH, Gale DP. Cascade fumarate hydratase mutation screening allows early detection of kidney tumor: a case report. *BMC Medical Genetics*. 2017;18(1):79. doi:10.1186/s12881-017-0436-1.
38. Stroy OO, Banyra OB, Dosenko VE, Stroy DO, Shulyak OV. [The value of miR-508-3p in kidney cancer diagnosis]. *Ukrainian Medical Journal*. 2012;(2):1-3. Ukrainian.
39. Mytsyk YuO, Dosenko VE, Borys YuB, Drevytska TI. [The role of miRNA-15a in diagnostics of renal cell carcinoma]. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2017;(2/1):11-20.

Стаття надійшла до редакції 10.10.2017

Received: 10.10.2017