

Ki-67、CAIX、VEGF三种生物标志物与肾透明细胞癌的相关研究进展

马锦容¹, 武超越¹, 刘振华¹, 胡耀强¹, 靳永胜^{2*}

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院泌尿外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年8月4日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月8日

摘要

肾透明细胞癌(ccRCC)是最常见的肾癌亚型, 其发病机制复杂且预后差异显著, 给临床治疗带来了挑战。近年来, 生物标志物在ccRCC的诊断、治疗及预后评估中逐渐显现出重要价值。特别是Ki-67、CAIX和VEGF这三种生物标志物, 已经被广泛研究并应用于临床实践。Ki-67作为细胞增殖的指标, 其表达水平与肿瘤的增殖活性及恶性程度密切相关; CAIX则在肾癌细胞的缺氧适应中发挥重要作用, 其表达水平与肿瘤的侵袭性和预后密切相关; VEGF则是肿瘤血管生成的重要因子, 其水平不仅影响肿瘤生长, 还与患者的生存期相关。本文将综述这三种生物标志物在ccRCC中的表达特征及作用机制, 旨在为ccRCC的精准诊疗提供理论依据, 推动该领域的进一步研究和发展。

关键词

肾透明细胞癌, Ki-67, CAIX, VEGF, 生物标志物

Research Progress on the Correlation between Three Biomarkers, Ki-67, CAIX and VEGF and Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Jinrong Ma¹, Chaoyue Wu¹, Zhenhua Liu¹, Yaoqiang Hu¹, Yongsheng Jin^{2*}

¹Yan'an Medical College, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Urology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 4th, 2025; accepted: Aug. 28th, 2025; published: Sep. 8th, 2025

Abstract

Clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) is the most common subtype of renal cell carcinoma. Its

*通讯作者。

文章引用: 马锦容, 武超越, 刘振华, 胡耀强, 靳永胜. Ki-67、CAIX、VEGF 三种生物标志物与肾透明细胞癌的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 326-334. DOI: 10.12677/acm.2025.1592493

pathogenesis is complex and the prognosis varies significantly, which brings challenges to clinical treatment. In recent years, biomarkers have gradually demonstrated significant value in the diagnosis, treatment and prognosis evaluation of ccRCC. Especially the three biomarkers, Ki-67, CAIX and VEGF, have been widely studied and applied in clinical practice. Ki-67, as an indicator of cell proliferation, its expression level is closely related to the proliferative activity and malignancy degree of tumors. CAIX plays an important role in the hypoxia adaptation of renal cancer cells, and its expression level is closely related to the invasiveness and prognosis of the tumor. VEGF is an important factor in tumor angiogenesis. Its level not only affects tumor growth but is also related to the survival period of patients. This article will review the expression characteristics and mechanism of action of these three biomarkers in ccRCC, aiming to provide a theoretical basis for the precise diagnosis and treatment of ccRCC and promote further research and development in this field.

Keywords

Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Ki-67, CAIX, VEGF, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

肾透明细胞癌(ccRCC)是肾癌中最常见的类型, 占所有肾癌病例的 70%~80%。其发病机制与 VHL 基因突变密切相关, VHL 基因作为肿瘤抑制基因, 主要通过调控缺氧诱导因子(HIF)通路影响肿瘤的生长和转移。研究表明, VHL 基因的突变会导致 HIF 通路的激活, 进而引发下游靶基因如 CAIX (碳酸酐酶 IX) 和 VEGF (血管内皮生长因子)的过表达, 这些因子在肿瘤的浸润和转移中起着重要作用[1] [2]。

近年来, Ki-67 作为细胞增殖的标志物, 在肾透明细胞癌中的研究逐渐增多。Ki-67 的高表达通常与肿瘤的侵袭性和不良预后相关, 这使其成为评估 ccRCC 患者预后的重要生物标志物。研究发现, Ki-67 的表达水平与肿瘤的病理特征如组织学分级、肿瘤大小和淋巴结转移密切相关[3] [4]。

此外, CAIX 和 VEGF 也被认为是 ccRCC 潜在的生物标志物。CAIX 在缺氧环境中表达, 并与肿瘤细胞的代谢变化密切相关, 其表达水平可以作为肾透明细胞癌患者预后的指标。而 VEGF 则与肿瘤的血管生成密切相关, 影响肿瘤的生长和扩散[5] [6]。研究表明, CAIX 和 VEGF 的高表达与肾透明细胞癌的侵袭性、转移潜力和患者的不良预后相关联。

通过对这三种生物标志物的研究, 学者们希望能够为肾透明细胞癌的早期诊断和个体化治疗提供新的思路。当前, 针对 Ki-67、CAIX 和 VEGF 的联合检测在临床上逐渐受到重视, 可能会为改善患者的生存率和生活质量提供新的机会。本文旨在系统回顾这三种标志物在 ccRCC 中的分子机制、临床相关性及其治疗意义, 为未来的研究提供参考和借鉴。

2. 主体

2.1. Ki-67 在 ccRCC 中的表达及临床意义

2.1.1. Ki-67 的分子功能与检测方法

Ki-67 是一种核蛋白, 广泛用于评估细胞增殖, 尤其在肿瘤生物标志物的研究中具有重要意义。Ki-67 在细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期均有表达, 但在静止期(G0)则不表达, 因此 Ki-67 的存在被认为是细胞增殖活性的一个可靠指标。通过检测 Ki-67 的表达水平, 可以反映肾透明细胞癌(ccRCC)的增殖状态,

进而为临床提供肿瘤生长速度的评估依据。

目前,免疫组化(IHC)是检测 Ki-67 表达的主要方法,常用的抗体为 MIB-1。检测时,评分标准如阳性细胞百分比直接影响结果的一致性。研究表明, Ki-67 的阳性细胞比例与肿瘤的恶性程度及预后密切相关。例如,高 Ki-67 指数(>10%)通常与肿瘤的进展阶段及不良预后相关联。这使得 Ki-67 不仅在肾癌的诊断中扮演重要角色,也为临床治疗方案的制定提供了重要依据[7]。

2.1.2. Ki-67 与 ccRCC 病理分级和预后的关系

多项研究表明, Ki-67 指数的升高与 ccRCC 的病理分级及临床分期密切相关。具体而言,高 Ki-67 指数(通常设定为>10%)与 Fuhrman 分级的升高及肿瘤晚期(如 T3/T4 期)显著相关。这一发现表明 Ki-67 不仅是肿瘤增殖的标志,更是预后评估的重要指标。

例如,一项回顾性研究显示, Ki-67 的高表达不仅与肿瘤的直径、病理阶段及 TNM 分期相关,还被确认是独立的预后因素,与无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)呈负相关[3]。此外, Ki-67 的表达水平可以帮助临床医生更好地预测患者的生存率与治疗反应,从而制定个体化的治疗方案。

2.1.3. Ki-67 在治疗反应预测中的价值

在靶向治疗的背景下, Ki-67 被认为是评估患者对治疗反应的潜在生物标志物。研究指出, Ki-67 高表达的 ccRCC 患者在接受靶向治疗如舒尼替尼时,可能表现出较低的敏感性。这提示了 Ki-67 在预测治疗效果方面的潜在应用价值,但也强调了需要更多前瞻性研究来验证这一观点[8]。

此外,结合影像学数据与 Ki-67 的检测,能够更全面地评估肾透明细胞癌患者的治疗预后。因此,未来的研究可进一步探索 Ki-67 与其他生物标志物结合使用的可能性,以提高对 ccRCC 患者治疗反应的预测准确性。通过整合多种生物标志物,能够为患者提供更为精准的个体化治疗方案,进而改善患者的预后。

2.2. CAIX 在 ccRCC 中的双重角色：从诊断到治疗

2.2.1. CAIX 的生物学特性与 VHL-HIF 通路调控

碳酸酐酶 IX (CAIX)是一种在缺氧环境中高度表达的转膜金属酶,其表达受到缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α)的调控。CAIX 的主要功能是维持细胞内 pH 值的稳态,帮助肿瘤细胞在低氧环境中生存和适应[9]。在肾透明细胞癌(ccRCC)中,由于 VHL 基因的缺失,CAIX 的表达呈现出持续的上升,成为该病特异性的生物标志物,其敏感性超过 90% [10]。这种持续的 CAIX 表达不仅是肿瘤细胞对缺氧微环境的适应机制,还可能促进肿瘤的侵袭性和转移能力。通过调节细胞的酸碱平衡,CAIX 在肿瘤的生长和进展中扮演了重要角色,尤其是在 ccRCC 的发生发展过程中,其生物学特性为临床提供了潜在的诊断和治疗靶点。

2.2.2. CAIX 的预后争议：保护因子还是风险因子？

CAIX 在 ccRCC 的预后作用存在争议。早期研究表明,高表达的 CAIX (膜染色 $\geq 85\%$)与较好的预后相关,尤其是在早期肿瘤中,患者的癌症特异性生存率(CSS)明显高于低表达组[10]。然而,近年来的研究发现,CAIX 的低表达可能指示出更具侵袭性的肿瘤亚群,例如肉瘤样分化,提示其不同肿瘤分型中的预后作用可能存在差异[11]。因此,CAIX 的预后作用应结合其他生物标志物进行综合分析,以便为临床治疗提供更准确的指导。

2.2.3. CAIX 靶向治疗的探索

针对 CAIX 的靶向治疗近年来受到广泛关注。尽管单克隆抗体 Girentuximab 在 III 期 ARISER 试验中未能显示出显著的疗效,但这一结果提示临床研究需要优化患者选择策略,以提高治疗效果[12]。此外,

新型的 CAIX-CAR-T 细胞疗法在临床前模型中展示了良好的抗肿瘤活性,证明了 CAIX 作为免疫治疗靶点的潜力[13]。随着对 CAIX 靶向治疗的深入研究,未来有望开发出更有效的治疗手段,改善 ccRCC 患者的预后。研究表明,结合 CAIX 靶向治疗与其他疗法,如放疗或免疫检查点抑制剂,可能会显著提高治疗效果,尤其是在面对复杂肿瘤微环境时[14]。通过这些研究,CAIX 不仅作为早期诊断的生物标志物,也为个体化治疗方案的设计提供了新的可能性。

2.3. VEGF 在 ccRCC 血管生成中的作用及靶向治疗

2.3.1. VEGF 家族及其受体信号通路

血管内皮生长因子(VEGF)家族是调节血管生成的重要因子,尤其是 VEGF-A 被认为是肾透明细胞癌(ccRCC)血管增生的关键驱动因子。VEGF-A 通过与其主要受体 VEGFR-2 结合,激活下游信号通路,促进内皮细胞增殖、迁移和管腔形成,这些过程对于肿瘤的血管生成至关重要[15]。在 ccRCC 中,VEGF 的表达通常显著上调,相关研究表明,VEGF 的高水平与肿瘤的侵袭性和不良预后密切相关。通过调节肿瘤微环境中的血管生成,VEGF 不仅促进肿瘤生长,也为肿瘤细胞提供了所需的营养和氧气,从而加速了病理进展[16]。因此,针对 VEGF-A 及其信号通路的靶向治疗成为 ccRCC 治疗策略的重要组成部分。

循环中的 VEGF 水平被认为可以作为 ccRCC 肿瘤负荷的生物标志物。研究显示,血清中 VEGF 浓度的升高与肿瘤的大小和转移相关[17]。然而,当前的检测方法缺乏标准化,导致不同实验室之间的结果可能不一致,限制了其在临床中的广泛应用。尽管如此,VEGF 水平的变化仍可以为医生提供肿瘤负担变化的实时信息,有助于调整治疗方案并评估治疗效果[18]。因此,未来需要制定统一的检测标准,以提高 VEGF 作为生物标志物的临床应用价值。

2.3.2. VEGF 抑制剂的作用机制与耐药问题

靶向 VEGF 的酪氨酸激酶抑制剂(TKI),如舒尼替尼和帕唑帕尼,已成为治疗 ccRCC 的重要药物。它们通过抑制 VEGFR-2 以及其他相关受体,阻断肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤生长和转移[19]。这些药物在临床试验中显示出显著的疗效,能够提高患者的生存率。然而,随着治疗的进行,许多患者会出现药物耐药,这限制了 TKI 的长期有效性。研究表明,耐药机制可能包括替代通路的激活,如成纤维生长因子(FGF)通路的上调,以及肿瘤微环境的重塑,特别是肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)分泌促血管因子的能力增强[20]。因此,深入研究耐药机制并探索联合治疗策略成为了当前研究的热点。

在 ccRCC 患者接受 TKI 治疗后,耐药的发生率不容忽视,尤其是在治疗后期,许多患者的肿瘤会再次进展。研究表明,FGF 信号通路的激活是 TKI 耐药的主要机制之一。此外,肿瘤微环境的变化也扮演了重要角色,特别是肿瘤相关巨噬细胞的激活和促血管因子的分泌,这些都促进了肿瘤的血管生成和生长[18]。因此,针对这些替代通路的靶向治疗和联合免疫治疗的策略被提上日程,旨在克服 TKI 耐药,提升治疗的有效性和持续性。

2.3.3. VEGF 表达与免疫治疗的协同效应

近年来,抗 VEGF 治疗与免疫检查点抑制剂联合应用的研究逐渐增多,显示出良好的临床前景。例如,在 KEYNOTE-426 试验中,贝伐珠单抗与 PD-1 抑制剂的联合治疗显著延长了患者的无进展生存期(PFS),并提高了总体生存率(OS)。这种联合治疗的机制可能与 VEGF 抑制后肿瘤微环境的改善有关,增强了抗肿瘤免疫反应。VEGF 的抑制有助于降低肿瘤微环境中的免疫抑制因素,提高 T 细胞的浸润和活性,从而增强免疫治疗的效果[21]。因此,VEGF 与免疫治疗的联合策略成为了 ccRCC 治疗的重要研究方向,未来可能会为患者带来更好的预后。

2.4. 三大标志物的生物学互作与协同调控

Ki67、CAIX 与 VEGF 在肾透明细胞癌(ccRCC)中构成“缺氧感知-代谢适应-增殖-血管生成”协同轴[22]。VHL 失活→HIF-2 α 持续活化, 同步上调 CAIX 与 VEGF [22]; CAIX 通过调控胞内 pH 稳态, 增强 Ki67 高表达细胞的糖酵解效率与增殖活性[23]; Ki67 阳性克隆进一步分泌 VEGF, 促进血管生成与免疫逃逸[22]。临床可见三指标共高表达者肿瘤分级高、微血管密度大、易转移[23], 提示三者互作可作为联合预后及抗 VEGF/CAIX 双靶治疗的生物标志物[24]。

2.5. 三种标志物的联合分析策略

在肾透明细胞癌的研究中, 建立多标志物评分系统对于改进患者的预后评估具有重要意义。国际预后联盟(IMDC)已经整合了多个临床指标, 未来可能需要将 Ki-67、CAIX 和 VEGF 等分子特征纳入评分体系。Ki-67 作为细胞增殖的标志物, 其表达水平与肿瘤的生长速度和预后密切相关, 而 CAIX 和 VEGF 则在肿瘤的代谢适应和血管生成中起到关键作用。这三种标志物的联合分析能够提供更全面的生物学信息, 帮助医生制定个体化的治疗方案。通过整合这些标志物的表达水平, 研究者可以构建出更具预测能力的评分系统, 从而提高临床治疗的精准性和有效性[25]。

此外, 随着机器学习技术的发展, 基于 TCGA 数据构建的机器学习模型被证明能够显著提高预测的准确性。这些模型通过分析大量的临床数据和分子特征, 能够识别出与肾透明细胞癌预后相关的重要变量。机器学习方法在处理高维数据方面的优势, 使其成为现代医学研究中的重要工具, 能够为多标志物评分系统的建立提供强有力的支持[26]。这种新型的评分体系不仅可以提高对肾透明细胞癌患者预后的判断, 还能为临床决策提供有价值的信息。

2.6. 分子亚型与精准治疗

近年来, 肾透明细胞癌(ccRCC)的分子分型研究逐渐深入, 尤其是基于癌症基因组图谱(TCGA)的分类方法, 提供了对 ccRCC 不同亚型的系统理解。根据 TCGA 的研究结果, ccRCC 可分为多个分子亚型, 其中包括增殖型和血管生成型两种重要类型。增殖型通常表现为高 Ki-67 水平, 这一特征与细胞增殖活跃相关, 因此可能对 CDK4/6 抑制剂(如 palbociclib)的治疗反应较好。这类抑制剂通过干扰细胞周期, 抑制肿瘤细胞的增殖, 已在其他类型癌症中显示出良好的疗效[27]。另一方面, 血管生成型 ccRCC 通常表现出较高的 VEGF 水平, 这提示该亚型更依赖于血管生成途径, 通常对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的治疗响应更佳, 如 sunitinib 或 pazopanib。研究表明, VEGF 高表达的肿瘤在接受 TKI 治疗时, 患者的生存期和无进展生存期均显著延长[28]。因此, 根据肿瘤的分子特征进行精准治疗, 能够显著提高患者的治疗效果和生存预后。

3. 推进标志物研究的前沿方法学

3.1. 空间多组学技术的应用

空间多组学技术的引入为肾透明细胞癌的研究提供了新的视角。多重免疫荧光(mIF)技术的应用, 使得研究人员能够同时检测 Ki-67、CAIX、VEGF 等标志物在肿瘤微环境中的空间分布。这种技术的优势在于, 它不仅可以提供各个标志物的表达水平, 还能够揭示肿瘤的异质性和不同细胞类型之间的相互作用。通过分析不同区域的标志物表达情况, 研究者能够更好地理解肿瘤的生物行为及其对治疗的反应[29]。

空间多组学技术的应用还能够帮助识别肿瘤微环境中不同细胞群体的功能状态和相互关系, 进而揭示肿瘤的复杂生物学特征。这种技术的综合应用为生物标志物在肾透明细胞癌中的临床应用提供了更为

丰富的数据支持,不仅提高了对肿瘤异质性的认识,还可能发现新的治疗靶点,从而推动个体化治疗的发展。随着技术的不断进步,未来的研究将更加依赖于空间多组学技术,以实现肾透明细胞癌的全面理解和管理[30]。

3.2. 液体活检中的标志物动态监测

液体活检作为一种新兴的非侵入性检测手段,能够实时监测肿瘤相关生物标志物的动态变化,尤其在 ccRCC 的管理中展现出重要价值。ctDNA (循环肿瘤 DNA) 分析可以揭示与 VEGF 和 Ki-67 相关的基因突变谱,这些突变谱可以反映肿瘤对治疗的反应。例如,液体活检可以在患者接受 TKI 治疗期间,及时检测到肿瘤负担的变化,从而为医生提供动态的治疗反馈信息。这种监测能够帮助识别患者的耐药机制,并调整治疗策略,以应对疾病进展。研究表明,ctDNA 中 VEGF 相关突变的持续监测可以预测 TKI 治疗的有效性,并为后续治疗提供依据,帮助医生制定更为精准的个体化治疗方案[31]。此外,液体活检的应用还可以用于评估免疫治疗的反应,尤其是在与免疫检查点抑制剂联合使用的情况下,ctDNA 的变化能够反映肿瘤微环境的变化和免疫反应的状态,为临床提供更全面的治疗指导[32]。

3.3. 实验模型中的机制研究进展

3.3.1. 类器官模型的应用

患者来源类器官(Patient-Derived Organoids, PDO)作为一种新兴的生物模型,已经在肾透明细胞癌(RCC)的研究中展现出了巨大的潜力。这些类器官不仅能够体外模拟肿瘤微环境,还能保留原发肿瘤的基因特征和生物标志物的表达模式,包括 Ki-67、CAIX 和 VEGF 等重要标志物。研究表明,PDO 能够真实反映肿瘤的生物行为与个体患者的肿瘤特征,为个性化治疗提供了良好的平台[33]。

具体而言,Ki-67 作为细胞增殖的标志,常用于评估肿瘤的生长速率;CAIX (碳酸酐酶 IX)与肿瘤细胞的缺氧状态密切相关;而 VEGF (血管内皮生长因子)则在肿瘤的血管生成中发挥重要作用。在 PDO 模型中,这些生物标志物的表达特征得以有效保留,且与患者的原发肿瘤相似,从而使得研究者能够通过这些模型进行更为真实的药物筛选和疗效评估[34]。

此外,PDO 的建立和应用为新药研发提供了重要的实验基础。通过在这些类器官上进行药物筛选,研究者可以快速评估不同药物的疗效和毒性,甚至可以根据患者的具体情况进行个性化的治疗方案。而且,由于 PDO 能够在体外长期培养,因此在药物开发的早期阶段就能够提供大量的数据支持,有助于加快临床转化的速度[35]。

总之,患者来源类器官在肾透明细胞癌研究中的应用,不仅帮助我们深入理解肿瘤的生物特性,还为新药开发和个性化医疗提供了创新的研究平台,展现出广阔的应用前景。

3.3.2. 基因编辑技术(如 CRISPR)

基因编辑技术,特别是 CRISPR/Cas9 系统,在肾透明细胞癌的研究中提供了强有力的工具,允许研究者对关键基因进行精准的敲除或编辑。其中,HIF-2 α (缺氧诱导因子 2 α)作为肾透明细胞癌的重要调控因子,其敲除能够显著下调 CAIX 和 VEGF 的表达,这些都是与肿瘤生长和转移密切相关的生物标志物[36]。HIF-2 α 在肾透明细胞癌的病理生理过程中发挥着重要作用,其激活能够促进肿瘤细胞的缺氧适应和新生血管形成。研究发现,HIF-2 α 的过度表达与肿瘤的侵袭性和预后不良密切相关。因此,针对 HIF-2 α 的靶向治疗被视为一种潜在的治疗策略。通过使用 CRISPR 技术敲除 HIF-2 α ,可以有效降低 CAIX 和 VEGF 的表达,从而抑制肿瘤的生长和转移[37]。不仅如此,HIF-2 α 的敲除还可以通过影响相关信号通路,改变肿瘤微环境,进一步抑制肿瘤细胞的增殖和存活。这一发现强调了 HIF-2 α 作为治疗靶点的必要性,特别是在肾透明细胞癌患者中,能够为临床治疗提供新的方向和策略[38]。

综上所述, 基因编辑技术的应用, 尤其是对 HIF-2 α 的研究, 不仅验证了其作为潜在治疗靶点的重要性, 还为肾透明细胞癌的个性化治疗提供了新的思路, 具有重要的临床意义。

4. 结论

在近年来的研究中, Ki-67、CAIX 和 VEGF 作为肾细胞癌(ccRCC)的关键生物标志物, 展现出在评估肿瘤生物学特性方面的重要性。Ki-67 作为细胞增殖标志物, 能够有效反映肿瘤细胞的增殖活性, 为肿瘤的生长速度和预后评估提供了重要信息; CAIX 则在肿瘤缺氧适应中发挥着核心作用, 其表达水平与肿瘤的微环境适应性密切相关, 能够影响治疗效果; 而 VEGF 作为血管生成因子, 直接参与肿瘤的血管生成过程, 对肿瘤的营养供应和生长具有重要影响。

通过联合分析这三种生物标志物, 可以更全面地评估 ccRCC 患者的肿瘤特性, 实现更为精准的风险分层和个体化治疗选择。总而言之, Ki-67、CAIX 和 VEGF 在 ccRCC 的研究中展现出极大的潜力, 未来的研究应当关注于优化标准化检测流程, 强化临床验证, 并推动多组学数据的整合与应用。只有在科学、临床与技术的协同发展下, 才能真正实现 ccRCC 的个体化诊疗, 为患者提供更为精准和有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Tian, Q., Tang, W. and Cao, X. (2025) Mutational Landscape and Clinical Implications of VHL in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Multi-Dataset Analysis of 1377. *Clinical and Translational Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03954-6>
- [2] Wang, R., Uzzo, N., Chelluri, R., Mackrides, N., Ehya, H., Pei, J., *et al.* (2024) Genomic Evolution of Oligometastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma Presenting Two Decades Following Radical Nephrectomy. *Urology*, **184**, 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.urolology.2023.12.006>
- [3] Zhao, J., Ding, X., Peng, C., Tian, X., Wang, M., Fu, Y., *et al.* (2024) Assessment of Ki-67 Proliferation Index in Prognosis Prediction in Patients with Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Tumor Thrombus. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **42**, 23.e5-23.e13. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.11.001>
- [4] Masui, T., Yane, K., Ota, I., Kakudo, K., Wakasa, T., Koike, S., *et al.* (2025) Low Ki-67 Labeling Index Is a Clinically Useful Predictive Factor for Recurrence-Free Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, **59**, 115-124. <https://doi.org/10.4132/jptm.2024.11.08>
- [5] Guo, T., Wang, T., Zhang, J., Chen, S. and Wang, X. (2022) HIF1A Predicts the Efficacy of Anti-Pd-1 Therapy in Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Translational Oncology*, **26**, Article ID: 101554. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101554>
- [6] Xue, Y., Wang, B., Tao, Y., Xia, J., Yuan, K., Zheng, J., *et al.* (2022) Patient-Derived Organoids Potentiate Precision Medicine in Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Precision Clinical Medicine*, **5**, pbac028. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbac028>
- [7] Yang, J., Gong, C., Zhao, J., Chen, L., Mei, X., Li, G., *et al.* (2020) Effects of BAP1, Ki-67 Index, and Id-1 in Patients with Clear Cell Renal Carcinoma and Their Correlation with Clinical Features and Prognosis. *Translational Andrology and Urology*, **9**, 2242-2250. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1258>
- [8] Li, B., Zhu, J., Wang, Y., Xu, Y., Gao, Z., Shi, H., *et al.* (2024) Radiomics Nomogram Based on CT Radiomics Features and Clinical Factors for Prediction of Ki-67 Expression and Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Two-Center Study. *Cancer Imaging*, **24**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s40644-024-00744-1>
- [9] Aldera, A.P. and Govender, D. (2021) Carbonic Anhydrase IX: A Regulator of pH and Participant in Carcinogenesis. *Journal of Clinical Pathology*, **74**, 350-354. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207073>
- [10] Wang, Y., Yin, L., Cui, Y., Wang, L., Wu, J., Wang, J., *et al.* (2022) Prognostic Significance of Membranous Carbonic Anhydrase IX Expression in Patients with Nonmetastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma of Different Tumor Stages. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **37**, 494-502. <https://doi.org/10.1089/cbr.2020.3948>
- [11] Shao, H.G., *et al.* (2024) Immunohistochemical Co-Expression of PAX2 and CAIX Predicts Better Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma after Nephrectomy: A Retrospective Observational Study. *Cellular and Molecular Biology*, **70**, 129-134. <https://doi.org/10.14715/cmb/2024.70.6.20>
- [12] de Campos, N.S.P., de Oliveira Beserra, A., Pereira, P.H.B., Chaves, A.S., Fonseca, F.L.A., da Silva Medina, T., *et al.* (2022) Immune Checkpoint Blockade via PD-L1 Potentiates More Cd28-Based than 4-1BB-Based Anti-Carbonic

- Anhydrase IX Chimeric Antigen Receptor T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 5448. <https://doi.org/10.3390/ijms23105448>
- [13] Massière, F., Wiedemann, N., Borrego, I., Hoehne, A., Osterkamp, F., Paschke, M., *et al.* (2024) Preclinical Characterization of DPI-4452: A $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ Theranostic Ligand for Carbonic Anhydrase IX. *Journal of Nuclear Medicine*, **65**, 761-767. <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266309>
 - [14] He, C., Liu, F., Tao, J., Wang, Z., Liu, J., Liu, S., *et al.* (2024) A CAIX Dual-Targeting Small-Molecule Probe for Noninvasive Imaging of ccRCC. *Molecular Pharmaceutics*, **21**, 3383-3394. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00104>
 - [15] Pal, K., Madamsetty, V.S., Dutta, S.K., Wang, E., Angom, R.S. and Mukhopadhyay, D. (2019) Synchronous Inhibition of mTOR and VEGF/NRP1 Axis Impedes Tumor Growth and Metastasis in Renal Cancer. *NPJ Precision Oncology*, **3**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0105-2>
 - [16] Teranishi, R., Takahashi, T., Kurokawa, Y., Saito, T., Yamamoto, K., Momose, K., *et al.* (2024) Pimitepsib, a Novel Heat Shock Protein 90 Inhibitor, Is Effective in Treating Renal Cell Carcinoma by Anti-Angiogenetic Signaling. *Anti-cancer Research*, **44**, 3343-3348. <https://doi.org/10.21873/anticancer.17154>
 - [17] H. Chou, W., H. Chakiryan, N. and V. Thomas, G. (2025) Cabozantinib-Exposed Renal Cell Carcinoma Organoids Suggest Transcriptomic Associations with Treatment Resistance in Clear Cell and Nonclear Cell Tumors. *Journal of Kidney Cancer*, **12**, 37-45. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.v12i2.386>
 - [18] Rataan, A.O., Xu, Y., Geary, S.M., Zakharia, Y., Kamel, E.S., Rustum, Y.M., *et al.* (2024) Targeting Transforming Growth Factor- β 1 by Methylseleninic Acid/Seleno-L-Methionine in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Cancer Treatment and Research Communications*, **42**, Article ID: 100864. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2025.100864>
 - [19] Principe, D.R., Schulte, B.C., Kamath, S.D. and Munshi, H.G. (2021) Glandular Metastases from Renal Cell Carcinoma Show Poor Clinical Responses to Immune Checkpoint Inhibition but Durable Responses to Angiogenesis Inhibitors. *BMJ Case Reports*, **14**, e243259. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243259>
 - [20] Chipuc, S., Bogdan, H., Serban, D., Badiu, D.C., Zgura, A. and Anghel, R. (2024) Immunotherapeutic Innovations in Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Current Strategies and Future Directions. *Cancer Diagnosis & Prognosis*, **4**, 558-562. <https://doi.org/10.21873/cdp.10363>
 - [21] Lee, K.S., Yun, S., Lee, K., Moon, S. and Choe, G. (2020) Clinicopathological Implications of the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Programmed Death Ligand 1 in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Human Pathology*, **99**, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.03.013>
 - [22] Bui, M.H., Seligson, D., Han, K.R., *et al.* (2003) Carbonic Anhydrase IX Is an Independent Predictor of Survival in Advanced Renal Clear Cell Carcinoma: Implications for Prognosis and Therapy. *Clinical Cancer Research*, **9**, 802-811.
 - [23] Bui, M.H.T., Visapaa, H., Seligson, D., Kim, H., Han, K., Huang, Y., *et al.* (2004) Prognostic Value of Carbonic Anhydrase IX and KI67 as Predictors of Survival for Renal Clear Cell Carcinoma. *Journal of Urology*, **171**, 2461-2466. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000116444.08690.e2>
 - [24] Leibovich, B.C., Sheinin, Y., Lohse, C.M., Thompson, R.H., Chevile, J.C., Zavada, J., *et al.* (2007) Carbonic Anhydrase IX Is Not an Independent Predictor of Outcome for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4757-4764. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.1087>
 - [25] Rasmussen, J.H., Olin, A.B., Lelkaitis, G., Hansen, A.E., Andersen, F.L., Johannesen, H.H., *et al.* (2021) Intratumor Heterogeneity Is Biomarker Specific and Challenges the Association with Heterogeneity in Multimodal Functional Imaging in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *European Journal of Radiology*, **139**, Article ID: 109668. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109668>
 - [26] Stevens, C.A., Lyons, A.R., Dharmayat, K.I., Mahani, A., Ray, K.K., Vallejo-Vaz, A.J., *et al.* (2023) Ensemble Machine Learning Methods in Screening Electronic Health Records: A Scoping Review. *Digital Health*, **9**. <https://doi.org/10.1177/20552076231173225>
 - [27] Qiu, Z., Zhang, D., Garcia-Marques, F.J., Bermudez, A., Zhao, H., Peehl, D.M., *et al.* (2025) Identification of Molecular Subtypes of Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in Patient-Derived Xenografts Using Multi-Omics. *Cancers*, **17**, Article No. 1361. <https://doi.org/10.3390/cancers17081361>
 - [28] Li, H., Chen, L., Ke, Z., Chen, S., Xue, X., Zheng, Q., *et al.* (2021) Angiogenesis-Related Molecular Subtypes and a Novel Prognostic Signature in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients. *International Journal of General Medicine*, **14**, 6325-6342. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s332732>
 - [29] Ghosalkar, J., Sonawane, V., Achrekar, S. and Joshi, K. (2025) Pharmacological Inhibition of Hypoxia Induced Acidosis Employing a CAIX Inhibitor Sensitizes Gemcitabine Resistant PDAC Cells. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 16782. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-93388-5>
 - [30] Corbacho-Alonso, N., Rodríguez-Sánchez, E., Sastre-Oliva, T., Mercado-García, E., Perales-Sánchez, I., Juárez-Alia, C.,

- et al.* (2023) Global Oxidative Status Is Linked to Calcific Aortic Stenosis: The Differences Due to Diabetes Mellitus and the Effects of Metformin. *Antioxidants*, **12**, Article No. 1024. <https://doi.org/10.3390/antiox12051024>
- [31] Lin, P., Lin, Y., Gao, R., Wen, R., Qin, H., He, Y., *et al.* (2021) Radiomic Profiling of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Reveals Subtypes with Distinct Prognoses and Molecular Pathways. *Translational Oncology*, **14**, Article ID: 101078. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101078>
- [32] Guan, B., Ren, F., Shan, W. and Zhang, S. (2022) Molecular Subtypes of M6a RNA Methylation Modification Patterns and Their Clinical Significance in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Translational Cancer Research*, **11**, 508-518. <https://doi.org/10.21037/tcr-22-117>
- [33] Siegbahn, P.E.M. (2024) Computational Model Study of the Experimentally Suggested Mechanism for Nitrogenase. *The Journal of Physical Chemistry B*, **128**, 985-989. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c07675>
- [34] Guo, J., Zhang, Y., Li, Y., Zhang, X., Zheng, J., Shi, H., *et al.* (2024) Model Experimental Study on the Mechanism of Collapse Induced by Leakage of Underground Pipeline. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 17717. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68824-7>
- [35] Sun, Y., Zhang, H., Huang, F., Gao, Q., Li, P., Li, D., *et al.* (2025) Deliod a Lightweight Detection Model for Intestinal Organoids Based on Deep Learning. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 5040. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89409-y>
- [36] Han, Y., Jia, Z., Xu, K., Li, Y., Lu, S. and Guan, L. (2024) CRISPR-Cpf1 System and Its Applications in Animal Genome Editing. *Molecular Genetics and Genomics*, **299**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1007/s00438-024-02166-x>
- [37] Israr, J. and Kumar, A. (2025) Current Progress in Crispr-Cas Systems for Rare Diseases. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 163-203. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2024.07.019>
- [38] Kim, D., Lim, H., Youn, J., Park, T. and Kim, D.S. (2024) Scalable Production of Uniform and Mature Organoids in a 3D Geometrically-Engineered Permeable Membrane. *Nature Communications*, **15**, Article No. 9420. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53073-z>