

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В СТАДИРОВАНИИ И ПРОГНОЗЕ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

**А. Н. Понукалин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела реконструктивной уронефрологии НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Г. Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, зам. директора по научной работе НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, профессор, доктор медицинских наук; **Е. Н. Цмокалюк** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, начальник морфологического отдела НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.

## EFFICACY EVALUATION OF VARIOUS IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN STAGE DEFINITION AND PROGNOSIS OF MUSCLE INVASIVE URINARY BLADDER CANCER

**A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Department of Reconstructive Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Deputy Director of Scientific Work, Doctor of Medical Science; **E. N. Tsmokalyuk** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Head of Morphological Department.

Дата поступления — 21.11.2013 г.

Дата принятия в печать — 3.03.2014 г.

**Понукалин А.Н., Маслякова Г.Н., Цмокалюк Е.Н.** Оценка эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 124–128.

**Цель:** провести сравнительную оценку эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного РМП. **Материал и методы.** Операционный материал от 80 пациентов с новообразованиями мочевого пузыря. Клинические, гистологические, иммуногистохимические и статистические методы исследования. **Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании среди 12 онкомаркеров выделены только 4 (Ki-67, p63, p53 и EGFR), которые дают возможность установить стадию рака мочевого пузыря и прогноз заболевания. **Заключение.** Маркер пролиферативной активности Ki-67 может быть использован в качестве вспомогательного маркера при выборе объема оперативного лечения и в 81,2% может предсказать неблагоприятный исход заболевания.

**Ключевые слова:** мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, стадирование и прогноз, Ki-67.

**Ponukalin AN, Maslyakova GN, Tsmokalyuk EN.** Efficacy evaluation of various immunohistochemical markers in stage definition and prognosis of muscle invasive urinary bladder cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 124–128.

**Objective:** to carry out the comparative efficacy evaluation of various immunohistochemical markers in stage definition and prognosis of muscle-invasive urinary bladder cancer. **Material and methods.** Surgical material has included 80 patients with urinary bladder neoplasms. Clinical, histological, immunohistochemical and statistical methods of research has been used. **Results.** The immunohistochemical investigation has showed that only 4 markers from the 12 (Ki-67, p63, p53 and EGFR) make possible to determine the stage of urinary bladder cancer and the disease prognosis. **Conclusion.** The proliferative activity of marker Ki-67 can be used as an auxiliary marker in the choice of volume of surgical treatment, which could predict an unfavorable outcome of disease in 81,2% of cases.

**Key words:** muscle invasive urinary bladder cancer, stage definition, prognosis, Ki-67.

**Введение.** Диагностика и лечение больных раком мочевого пузыря (РМП) — одна из актуальных проблем урологии, так как он встречается наиболее часто среди онкологических заболеваний мочевыделительной системы. В 2011 г. в Российской Федерации диагностировано 13784 случаев РМП, прирост этого

заболевания за последние 10 лет составил 15,26%. Летальность от РМП на первом году с момента установления диагноза составляет 19,5% [1, 2].

По клиническому течению выделяют поверхностный (Tis, Ta, T1), инвазивный (T2-T4) и метастатический РМП. Поверхностные и мышечно-инвазивные опухоли мочевого пузыря в 90–95% представлены уротелиальной карциномой, но отличаются по целому ряду молекулярно-генетических, морфологических и иммуногистохимических признаков.

**Ответственный автор** — Маслякова Галина Никифоровна  
Тел.: (8452) 669751.  
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru

Мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП) — потенциально смертельное заболевание, так как без лечения больные погибают в течение 24 месяцев. У 50% больных МИРМП, оперированных радикально, развивается рецидив, что связано с морфологической стадией первичной опухоли и состоянием регионарных лимфатических узлов. Наиболее распространенная локализация метастазов уротелиального рака — регионарные лимфатические узлы (78%), печень (38%), легкие (36%), кости (27%), надпочечники (21%) и кишечник (13%), реже (1–8%) развиваются метастазы в сердце, головном мозге, почках, селезенке, поджелудочной железе, мозговых оболочках, матке, яичниках, простате и яичках [3–5]. Следует отметить, что в течение первого года течения заболевания группу МИРМП пополняют еще 15–30% больных с поверхностным РМП, у которых возникает рецидив опухоли с мышечной инвазией [6].

В России в 2011 г. среди впервые зарегистрированных больных РМП в 45,8% случаев диагностируются I–II, в 37,6% — III и в 16,6% — IV стадии заболевания по системе TNM. В большинстве случаев органосохраняющее лечение удается провести только в случае T1-T2 стадий заболевания. В T3-T4 стадиях выполняется цистэктомия или паллиативное лечение.

Результаты лечения РМП непосредственно связаны со стадией заболевания. Так, пятилетняя выживаемость в T1 стадии составляет 90–80%, в T2–70–63%, в T3–53–32% и в T4–28–5% [7, 8]. Вместе с тем частота ошибок в предоперационном периоде при определении стадии рака мочевого пузыря достигает 73% [9]. Даже морфологическое исследование может давать ошибку в определении глубины инвазии опухоли в 20–50% [10].

Правильно выбранная тактика лечения является принципиальным моментом для дальнейшей жизни больного. Так, после удаления мочевого пузыря качество жизни больных значительно снижается, и им устанавливается 1–2-я группа инвалидности. В то же время неоправданно длительное консервативное лечение может привести к гибели больных [7].

Сегодня изучено влияние на течение РМП более 30 прогностических факторов и установлено, что независимыми критериями, влияющими на общую выживаемость, являются только стадия опухоли и поражение метастазами регионарных лимфатических узлов (EAU-2009).

Однако компьютерная томография позволяет выявить только 35–40% метастатически пораженных лимфатических узлов, а тонкоигольная аспирационная биопсия лишь незначительно улучшает диагностику, так как ее чувствительность не превышает 60%, а выполняется эта процедура лишь при увеличенных лимфоузлах [11].

Поражение регионарных лимфатических узлов при инвазивном раке мочевого пузыря является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Показано, что 50% больных умирают в течение 12 месяцев с регионарными метастазами в лимфатические узлы и 87% в течение 24 месяцев после цистэктомии; пятилетняя выживаемость составляет менее 7%. Расширенная лимфодиссекция и системная химиотерапия достоверно улучшают выживаемость этих больных. Поэтому дооперационная диагностика метастазирования в лимфоузлы может существенно повлиять на выбор тактики лечения в этой группе [12].

Кроме глубины инвазии опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов, на прогноз МИРМП влияет степень злокачественности переходной-клеточной карциномы. Однако при мышечно-инвазивном РМП, как правило, не встречаются уротелиальные опухоли с низким злокачественным потенциалом или высокодифференцированные (G1) карциномы. В большинстве случаев определяется уротелиальный рак высокой степени злокачественности (G2 или G3 по классификации ВОЗ, 2004).

Ошибки в стадировании заболевания на основании клинических и рутинных гистологических исследований стимулировали интерес к иммуногистохимии, позволяющей прогнозировать характер течения болезни у каждого конкретного больного на основании изучения молекулярных маркеров. Наиболее изученными генами, вовлеченными в регуляцию клеточного цикла, являются гены-супрессоры опухоли p53 и p21. Ген p53 регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома. Активируясь в ответ на самые разные неблагоприятные воздействия, p53 осуществляет на транскрипционном уровне одновременно и активацию гена bax, и супрессию гена bcl-2, отвечающих за апоптоз. При развитии неоплазий, в том числе и переходной-клеточных карцином, часто отмечаются соматические мутации гена p53. Мутации p53 при карциномах уротелия выявляют в 29–53% случаях, однако мнения авторов о прогностической ценности этого показателя противоречивы [13].

Пролиферативная активность клетки может быть оценена при помощи различных методик. К ним относятся подсчет количества митозов, подсчет количества Ki67-позитивных клеток, выявление антигена ядра пролиферирующей клетки (PCNA), p63. Исследование Ki-67 позволяет прогнозировать темп роста опухоли и реакцию опухоли на проводимую химиотерапию (Наша). Ki-67 также является независимым прогностическим фактором в отношении рецидивирования у больных с поверхностными формами РМП, имеющих высокий риск [6]. Сведения о влиянии Ki-67 на течение МИРМП у больных противоречивы и изучены недостаточно.

**Цель:** провести сравнительную оценку эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного РМП.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужил операционный материал 80 пациентов с новообразованиями мочевого пузыря, проходивших лечение в НИИ клинической и фундаментальной урологии СГМУ, и группы контроля (табл. 1).

Операционный и биопсийный материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм,

Таблица 1

## Характеристика исследуемых больных

Показатель	Количество больных	
	абс.	%
Общее число РМП	80	100
Средний возраст, годы	63±0,5	
Мужчин	68	85
Женщин	12	15

Показатель	Количество больных	
	абс.	%
Стадия заболевания		
T0N0M0 — группа сравнения	14	17,5
TaN0M0	15	18,7
T1N0M0	9	11,2
T2N0M0	23	28,7
T3aN0M0	6	7,5
T3bN1M0	2	2,5
T4aN0M0	7	7,5
T4a-bN1M0	2	2,5
T4a-bN1M1	2	2,5
Гистологический диагноз		
Переходно-клеточный рак	66	82,5
Цистит	14	17,5
Гистологическая степень злокачественности у больных РМП		
G- 1	24	36,3
G- 2	22	33,3
G- 3	20	30,4

окрашенные гематоксилином и эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому анализу, при котором стадию рака определяли в соответствии с классификацией TNM, а степень дифференцировки опухолевых клеток оценивали в соответствии с рекомендациями ВОЗ, 2004.

Изучение препаратов проводили с применением бинокулярного микроскопа «Micros MC100» при 600-кратном увеличении (объектив 40x, бинокулярная насадка 1,5x, окуляры 10x). Материал был разделен по группам с учетом клинической стадии рака. Всего исследовано 94 образца, 3120 срезов. Для иммуногистохимического исследования использованы 12 коммерческих моноклональных антител, разделенных на группы по функциональной значимости:

маркеры пролиферативной активности — Ki-67, PCNA, p63;

супрессор опухолевого роста — p53;

маркер апоптоза — Bcl-2;

рецептор эпидермального фактора роста — EGFR;

цитокератиновый профиль — ЦК7, ЦК8, ЦК10/13, ЦК17, ЦК18, ЦК19.

Иммуногистохимические реакции ставили на серийных парафиновых срезах (5 мкм), используя стрептавидин-биотиновый метод. В качестве детекционной системы применяли систему LSAB2 System, HRP (K0675), Dako, в качестве хромогена — диаминобензидин (Dako).

Интенсивность реакций, локализованных в цитоплазме (цитокератины 7, 8, 13, 17, 18, 19) и на мембранах клеток (EGFR) оценивали полуколичественным способом по балльной шкале от 0 до 3 с помощью светового бинокулярного микроскопа «Micros MC100», учитывая выраженность реакции и ее локализацию: 0 — отсутствие реакции, 1 — слабая реакция, 2 — умеренная реакция, 3 — сильная реакция.

Результаты реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию (PCNA, Ki-67, p53, p63, bcl-2), оценивали, подсчитывая количество окрашенных ядер на 100 ядер в 3 полях зрения, выражая полученные результаты в процентах.

Система оценки результатов реакций с антигенами, имеющими ядерную локализацию (PCNA, Ki-67, p53, p63, bcl-2), включала интенсивность иммуногистохимической окраски по 3-балльной шкале и долю (%) окрашенных клеток.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SSPS 13.0 for Windows.

**Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании 12 онкомаркеров установлено, что для диагностики стадии рака мочевого пузыря и прогноза заболевания рационально использовать только 4 маркера: Ki-67, p63, p53 и EGFR. В табл. 2 дана сравнительная оценка эффективности иммуногистохимических маркеров для определения стадии РМП.

Таблица 2

**Сравнительная оценка эффективности иммуногистохимических маркеров при мышечно-неинвазивном и мышечно-инвазивном РМП**

Исследуемые группы	Иммуногистохимические маркеры			
	p53	Ki-67	p63	EGFR
Группа сравнения T0N0M0 n=14	0	0	0	0
МНРМП Ta-1N0M0 n=24	3 (12,5%)	12 (50%)	7 (29%)	1 (4,1%)
МИРМП T2-4N0-1M0-1 n=42	19 (45,2%)	32 (76,1%)	23 (54,7%)	7 (16,6%)

Из табл. 2 видно, что данные маркеры не дают положительной экспрессии в группе сравнения, что может использоваться при дифференциальной диагностике РМП и других неоплазий. Кроме этого, процент экспрессирующих клеток указанных маркеров позволяет судить о степени инвазии РМП, что является важным моментом для определения стадии заболевания, а следовательно, и прогноза.

При анализе показателей экспрессии маркеров в каждую из стадий РМП, представленной в табл. 3, установлено, что маркер Ki-67 показал 100%-ную экспрессию у пациентов со стадией РМП T3 и T4, в то время как в стадию T2 его экспрессия составила только 56,5%, что является достоверным различием.

Исследования показали: Ki-67 можно весьма перспективно использовать для дифференциальной диагностики между T2 и T3-T4, что является очень важным, так как выход опухоли за пределы органа свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Именно поэтому этот маркер может быть использован как прогностический, способный повлиять на выбор тактики лечения у больных МИРМП.

С целью определения прогностической значимости изучены отдаленные результаты лечения 27 больных РМП, чью судьбу удалось проследить на протяжении 5 лет. У всех пациентов при иммуногистохимическом исследовании ткани опухоли Ki-67 дал положительную экспрессию. Эти данные представлены в табл. 4.

Из 27 больных РМП 11 пациентам выполнено органосохраняющее комплексное лечение, включающее в себя трансуретральную электрорезекцию стенки мочевого пузыря вместе с опухолью и системную полихимиотерапию по схеме M-VAC (метотрексат, винбластин, доксорубин, цисплатин). У 13

больных произведена цистэктомия, а шесть пациентов признаны иноперабельными, им осуществлялась только симптоматическая терапия.

Из табл. 5 видно, что из 27 больных РМП 16 (59,2%) умерли. Из них 10 (62,5%) в первый год. Из 10 умерших в первый год 9 (90%) пациентов имели

Таблица 3

Показатели экспрессии иммуногистохимических маркеров РМП у больных в зависимости от стадии заболевания

Маркер Стадия	Количество больных в группе	Положительный результат				
		p53	Ki-67	PCNA	p63	EGFR
T0N0M0	14	0	0	9 (64,2%)	0	0
TaN0M0	15	13%	46,6%	13%	13%	0
T1N0M0	9	11%	55,5%	11%	55%	11,1%
T2N0M0	23	43%	56,5%	43%	52%	8,6%
T3N0-1M0	8	50%	100%	50%	75%	25%
T4N0-1M0-1	11	45%	100%	45%	45,4%	27,2%
Всего больных РМП	66	22	44	31	30	8

Таблица 4

Прогнозирование исходов лечения с помощью Ki-67 у пациентов РМП

№	Возраст	Категория pTNMG	Лечение	Ki-67, %	Продолжительность жизни
1	63	T36N1M0G2	ЦЭ	33	До 1 года
2	66	T4N1M0G2	ЦЭ	45	До 1 года
3	54	T4N1M0G3	ХТ+ЦЭ	30	До 1 года
4	69	T36N1M0G3	ЦЭ	70	До 1 года
5	57	T36N0M0G2	ХТ+ЦЭ	40	До 1 года
6	61	T2N0M0G3	ТУР, Л+Х	35	До 1 года
7	75	T4N1M1G2	Паллиативное	50	До 1 года
8	54	T4N0M0G3	ХТ+ЦЭ	80	До 1 года
9	59	T3N0M0G3	ХТ+ЦЭ	15	До 1 года
10	61	T4N1M1G2	Паллиативное	40	До 1 года
11	82	T3N0M0G3	Паллиативное	36	До 1 года
12	71	R1TaN0M0G1	ТУР	15	До 1 года
13	51	T2N0M0G2	ТУР	35	До 2 лет
14	75	T3N0M0G2	ТУР	80	До 2 лет
15	58	R1T2N0M0G3	ЦЭ	24	До 2 лет
16	74	R1T2N0M0G3	ТУР	80	До 2 лет
17	44	T2N0M0G2	ХТ+ЦЭ	11	Более 5 лет
18	68	T2N0M0G2	ЦЭ	25	Более 5 лет
19	71	R1T2N0M0G2	ТУР	5	Более 5 лет
20	72	T1N0M0G1	ТУР	25	Более 5 лет
21	46	T3N0M0G2	ХТ+ЦЭ	10	Более 5 лет
22	56	T2N0M0G2	ХТ+ЦЭ	50	Более 5 лет
23	76	T1N0M0G1	ТУР	20	Более 5 лет
24	45	T1N0M0G1	ТУР	20	Более 5 лет
25	44	R1T2N0M0G2	ТУР	34	Более 5 лет
26	47	T1N0M0G1	ТУР	44	Более 5 лет
27	57	R7T2N0M0G2	ЦЭ	12	Более 5 лет

Примечание: ТУР — трансуретральная резекция мочевого пузыря; ЦЭ — цистэктомия; ХТ — системная полихимиотерапия; ЛТ — лучевая терапия.

экспрессию Ki-67  $\geq 30\%$ . У всех 9 больных стадия заболевания была T3b-T4N0-1M0-1.

Таблица 5

**Методы лечения у больных РМП с положительной экспрессией Ki-67**

% экспрессирующих клеток Ki-67	Метод лечения (n=27)			Выживаемость (n=27)	
	Резекция МП, ТУР+ХТ	Цистэктомия	Паллиативная	Умерли в течение 2 лет	Живы 5 лет и более
Ki-67 $\leq 30\%$	5	6	-	3	8
Ki-67 $\geq 30\%$	6	7	3	13	3

В то же время из 11 больных РМП, которые прожили более 5 лет, в 73% случаев экспрессия Ki-67 составила  $<30\%$ . Стадия заболевания у выживших больных: T1N0M0-4; T2N0M0-6; T3N0M0-1.

**Обсуждение.** При мышечно-инвазивном РМП T2N0M0-T3-4N0-1M0-1 (22 больных) в первые 24 месяца умерло 14 (62%). Экспрессия Ki-67 у этих больных колебалась от 30 до 80%.

При органосохраняющем лечении больных в стадии T1-T2 (11 пациентов) в первые два года умерло 5 (45,4%) больных, у которых экспрессия Ki-67 составляла  $\geq 30\%$ . После цистэктомии (n=13) умерли 8 (61,5%), у 7 (87,5%) из них Ki-67 был  $>30\%$ . Из 11 пациентов, проживших 5 лет и более, только в двух случаях Ki-67 был  $>30\%$  (34% и 44%), у остальных 9 (82%) Ki-67 был менее 30%.

Проведенная сравнительная оценка эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного РМП показала, что наиболее эффективным маркером является маркер пролиферативной активности Ki-67. Установлено, что при экспрессии Ki-67  $>30\%$ , независимо от способа лечения, в 81,2% возможен рецидив заболевания и летальный исход в течение 24 месяцев. В то же время при значениях Ki-67  $<30\%$  пятилетняя выживаемость составляет 70%.

**Заключение.** Таким образом, маркер пролиферативной активности Ki-67 может быть использован в качестве вспомогательного маркера при выборе объема оперативного лечения (органосохраняющая операция или цистэктомия). Независимо от способа лечения в 81,2% случаев Ki-67 может предсказать неблагоприятный исход заболевания в течение 24 месяцев.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии: «Разработка новых технологий и алгоритмов диагностики и лечения больных с различной патологией органов мо-

чоловой системы на основе фундаментальных исследований». Номер государственной регистрации 0120.0959766.

**References (Литература)**

1. Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, et al. Analysis of morbidity and mortality from urological diseases in the Russian Federation in 2010–2011. *Experimental & clinical urology* 2013; (2): 10–17. (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010–2011 годах. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013; (2): 10–17.)
2. Dzherom PR, Entoni VD, Amiko. *Onkourology M.: BINOM*, 2011; 896 p. (Джером П. Рич, Энтони В.Д., Амико. *Онкоурология / пер. с англ. под ред. член-кор. РАМН, проф. Лорана О.Б. М.: БИНОМ*, 2011; 896 с.)
3. Matveev BP. *Clinical onkourology. M., 2011; 934 p.* (Матвеев Б.П. *Клиническая онкоурология. М., 2011; 934 с.*)
4. Mikich DH. Organ-preserving treatment at an invasive cancer of a bladder. *Onkourology* 2005; 2: 27–32. (Микич Д.Х. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке мочевого пузыря. *Онкоурология* 2005; (2): 27–32.)
5. *Onkourology: nacional management / pod red. akad. RAMN Chisova VI., Alekseeva BYa., Rusakova IG. M.: GEOTAR-Media*, 2012; 688 p. (Онкоурология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Чисова В.И., проф. Алексева Б.Я., проф. Русакова И.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 688 с.)
6. Maslyakova GN, Ponukalin AN, Tsmokalyuk EN, et al. Significance of Immunohistochemical Markers in Diagnostics. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2009; 5 (4): 608–611. (Маслякова Г.Н., Понукалин А.Н., Цмокалюк Е.Н. и др. Роль иммуногистохимических маркеров в диагностике рака мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2009; 5 (4): 608–611.)
7. Safiullin KN. Lechenie nemyshechno-invazivnogo рака мочевого пузыря: Dsc abstract. *Obninsk*, 2012; 48 s. (Сафиуллин К.Н. Лечение немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: автореф. дис... д-ра мед. наук. Обнинск, 2012; 48 с.)
8. Habalov RV, Matveev VB, Volkova MI, et al. Treatment and the forecast of patients with a perekhodnokletochny cancer of a bladder with metastasises in regional lymph nodes. *Onkourology* 2007; (4): 30–36. (Хабалов Р.В., Матвеев В.Б., Волкова М.И., Носов Д.А. Лечение и прогноз больных переходноклеточным раком мочевого пузыря с метастазами в регионарные лимфоузлы. *Онкоурология* 2007; (4): 30–36.)
9. Chissov VI, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant new growths in Russia in 2011 (incidence and mortality). *Moscow: FGBU «MNIОI im. P. A. Gercena»*, 2013; 289 p. (Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.)
10. Babaian RJ, Johnson DE, Llamas L, Ayala AG. Metastases from transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Urology* 1980; 16 (2): 142–144.
11. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, et al. Biology and management of bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322 (16): 1129–1138.
12. Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J. Urology* 2000; 163 (6): 1693–1696.
13. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3): 666–675.
14. Tiguert R, Lessar A, So A, Fradet Y. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. *Word J Urol* 2002; 20: 190–195.