

Диагностика рецидивов рака мочевого пузыря с помощью FISH-метода, осуществляемого на клетках осадка мочи

И.Е. Воробцова, З.Ж. Васильева, Е.Д. Коузова, Д.А. Тимофеев,
М.И. Школьник, М.В. Одинцова, Г.М. Жаринов
ФГУ «РНЦ радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Контакты: Ирина Евгеньевна Воробцова radgenetika@mail.ru

В выборке из 63 больных раком мочевого пузыря (РМП) оценивали информативность неинвазивного UroVysion-теста, проводившегося до цистоскопии на клетках осадка мочи, при диагностике рецидивов заболевания. У 19 пациентов в разные сроки после лечения первичного РМП (1–36 мес) были выявлены рецидивы либо обоими методами (цистоскопия и FISH), либо одним из них. При этом методом цистоскопии выявлено 13 случаев рецидивов РМП, FISH-анализом — 17 и в более ранние сроки. Общая чувствительность FISH-метода составила 84,6 %. На выборке из 20 «FISH-положительных» первичных больных обнаружена прямая корреляция между стадией заболевания (pT), степенью злокачественности (G) опухоли и количеством аномальных (в соответствии с UroVysion-тестом) клеток в осадке мочи.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидивы, клетки осадка мочи, FISH-метод

Diagnosis of recurrent bladder cancer by fluorescence in situ hybridization assay on urine sediment cells

I.E. Vorobtsova, Z.Zh. Vasilyeva, E.D. Kouzova, D.A. Timofeyev, M.I. Shkolnik, M.V. Odintsova, G.M. Zharinov
Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

A sample of 63 patients with bladder cancer (BC) was used to estimate the informative value of a noninvasive UroVysion test carried out prior to cystoscopy on urine sediment cells when diagnosing BC recurrences. The latter were detected by either the two techniques (cystoscopy and fluorescence in situ hybridization (FISH) assay) or one of them in 19 patients in different periods after treatment for primary BC (1–36 months). Cystoscopy revealed 13 recurrent BC cases; FISH assay identified 17 cases and in earlier periods. The total sensitivity of the FISH assay was 84.6%. The sample of 20 FISH-positive primary patients showed a direct correlation between BC stage, grade, and the number of abnormal cells (as indicated the UroVysion test) in the urine sediment.

Key words: urinary bladder cancer, recurrences, urine sediment cells, fluorescence in situ hybridization assay

Ежегодно в мире диагностируется более 300 тыс. новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). Наиболее распространенной (70 %) клинической формой заболевания является поверхностная, неинвазирующая в мышечный слой опухоль (pTa, pT1), которая часто (70 %) рецидивирует. До 30 % таких опухолей в процессе рецидивирования превращается в инвазивную метастазирующую форму. При этом каждая следующая опухоль характеризуется большей инвазивностью, более низкой степенью дифференцировки и худшим прогнозом [1]. От стадии заболевания и степени злокачественности опухоли зависит характер лечения: трансуретральная резекция (ТУР), внутривезикулярная химио- и/или иммунотерапия. После любого вида лечения проводится периодическое цистоскопическое обследование пациентов для выявления возможных рецидивов. Даже в случае полного удаления мочевого пузыря возможен рецидив, при котором опухоль локализуется в мочеточниках [2].

Обследование должно проводиться через каждые 3 мес в течение 2 лет после лечения, через каждые 6 мес — в следующие 2 года и далее — 1 раз в год [3]. При обнаружении рецидива протокол возобновляет-

ся. Болезненность и травматичность процедуры цистоскопического исследования часто приводит к нежеланию больных следовать предписанной схеме наблюдения, что увеличивает вероятность неблагоприятного исхода болезни. В связи с этим продолжается поиск новых неинвазивных методов диагностики опухолей мочевого пузыря, пригодных для систематического мониторинга больных. Международная группа экспертов по вопросам маркеров РМП предложила для повышения эффективности диагностики рецидивов использовать одновременно несколько тестов: NMP22, BTA-stat, ImmunoCyt, UroVysion [4]. Последний представляет собой метод, позволяющий с помощью набора флуоресцентных ДНК-зондов к хромосомам 3, 7, 17, 9p21 на цистоскопическом препарате слущенного уротелия осадка мочи определять опухолевые клетки по наличию в них генетических нарушений, характерных для переходного-клеточного карцином мочевого пузыря [5]. Чувствительность UroVysion-теста достаточно высока [6, 7], и зачастую превышает чувствительность других неинвазивных методов.

В большинстве работ информативность FISH-метода диагностики РМП оценивается лишь по качественному показателю (положительный или отрицательный результат анализа). В то же время данные немногочисленных исследований свидетельствуют о том, что и количественная оценка результатов FISH-метода немаловажна для прогнозирования динамики опухолевого процесса [8]. В предыдущей работе мы наблюдали хорошее соответствие данных цистоскопического обследования и результатов UroVysion-теста при обследовании в основном больных с первичными опухолями мочевого пузыря [7]. **Целями** настоящего исследования являлись оценка информативности данного метода при диагностике рецидивов РМП, а также изучение связи между количеством генетически аномальных клеток в осадке мочи, стадией и степенью злокачественности опухоли у «FISH-положительных» пациентов.

Материалы и методы

Выборка состояла из 63 пациентов (57 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 32 до 87 лет (средний возраст $65,5 \pm 1,4$ года), проходивших обследование в клинике ФГУ РНЦРХТ Минздравсоцразвития России на предмет выявления рецидивов РМП в интервале от 1 до 36 мес после проведенного лечения.

Пациентам перед цистоскопией проводилось микроскопическое исследование смывов уротелиальных клеток в осадке мочи FISH-методом. Методика приготовления, окрашивания препаратов с использованием набора флуоресцентных ДНК-зондов «UroVysion» (Abbott Molecular Inc. Des Plaines, IL, USA), специфичных к перичентромерным участкам хромосом 3, 7, 17 и к локусу 9p21, а также критерии оценки результатов микроскопического анализа были описаны ранее [7, 9].

FISH-обследование проходили неоднократно 17 пациентов: 11 — как при первичном обращении (на стадии установления диагноза), так и в разные сроки после лечения, 6 — в разные сроки после лечения (при обследовании по поводу рецидива).

На выборке из 20 первичных «FISH-положительных» пациентов, обследованных ранее [7], была изучена связь между стадией, степенью злокачественности опухоли и количеством генетически измененных клеток в образце мочи. Для этого на препарате осадка мочи каждого больного анализировали 100 последовательно встречавшихся уротелиальных клеток, среди которых определяли количество гиперплоидных клеток по хромосомам 3, 7 и 17, количество клеток с делецией 9p21 и суммарное число аномальных вариантов. При статистической обработке данных использовали статистический пакет Statistica, достоверность различий оценивали с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика выборки пациентов и индивидуальные результаты цистоскопического и FISH-обследований. По гистологическим типам первичной опухоли больные распределились следующим образом: T₁LG — 17, T₁HG — 9, T₂LG — 19, T₂HG — 17 пациентов. В табл. 2 сопоставлены результаты цистоскопии и FISH-анализа, проведенных в разные сроки после лечения РМП.

В первые 6 мес после лечения контрольное обследование прошли 32 пациента, из них № 108 обследовался 3 раза, а № 119 — 2 раза. У 28 больных результаты обоих методов совпали (у 23 — оба результата были отрицательными, у 5 — положительными).

В период от 7 до 12 мес после лечения было обследовано 14 пациентов, у 12 — данные цистоскопии и FISH-анализа совпали (у 8 — оба результата были отрицательными, у 4 — положительными).

Из 16 больных, обследовавшихся через 13–36 мес после лечения, у 14 результаты цистоскопии и FISH-анализа совпали (12 — отрицательные и 2 — положительные). Таким образом, из 63 больных у 55 (87,3 %) обследованных в разные сроки после лечения, результаты цистоскопии и FISH-метода совпали: у 44 не было обнаружено рецидивов, у 11 были выявлены рецидивы. В 6 случаях тест UroVysion показал наличие рецидива при отрицательном результате визуального осмотра полости мочевого пузыря; у 2 — при положительном результате цистоскопии FISH-анализ не выявил опухолевых клеток. Всего из 63 пациентов, прошедших контрольное обследование, у 19 (30 %) были выявлены рецидивы либо обоими, либо одним из методов, при этом цистоскопически было выявлено только 13 случаев рецидива РМП, в то время как FISH-анализом — 17 случаев.

В табл. 3 отдельно представлены результаты повторных обследований одних и тех же больных. Из 11 пациентов, у которых первичная опухоль была выявлена нами цистоскопически, у 2 (№ 19 и № 78) результат FISH-анализа оказался отрицательным. У пациента № 2, при отрицательном результате цистоскопии, проведенной через 12 мес после лечения, тест UroVysion показал наличие рецидива. Повторные обследования прошли еще 6 пациентов, первичная диагностика и лечение которых осуществлялись в других медицинских учреждениях, а обследование по поводу возможного рецидива — в клинике ФГУ РНЦРХТ. У 4 больных по результатам обоих методов рецидивы не были обнаружены в интервале от 1 до 9 мес после лечения, у 1 (№ 108) рецидив был обнаружен обоими методами через 9 мес, при отрицательном результате — через 3 мес. У пациента № 45 в 3 обследованиях (через 24, 30 и 34 мес после лечения) при отрицательном результате цистоскопии результаты FISH-анализа были положительными. Таким образом, в группе больных, об-

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов, обследованных по поводу рецидива РМП и результаты цистоскопии и FISH-анализа

№	Код пациента	Возраст, лет	pT первичной опухоли	G	Характер лечения	Срок после лечения, мес	Цистоскопия	FISH
1	76	82	pT1	LG	ТУР	9	—	—
2	186	67	pT1	LG	ТУР	3	—	—
3	246	64	pT1	LG	ТУР	13	—	—
4	41	64	pT1	LG	ТУР, л/т	6	+	+
5	42	68	pT1	LG	ТУР, х/т	18	—	—
6	50	60	pT1	HG	х/т	48	—	—
7	51	56	pT1	LG	ТУР, х/т	21	—	—
8	53	75	pT1	LG	ТУР, х/т, л/т	12	+	+
9	546	76	pT1	HG	ТУР, х/т	3	—	—
	54в					18	—	—
10	58	57	pT1	HG	ТУР	6	—	+
11	62	70	pT1	HG	ТУР	6	—	—
12	646	73	pT1	HG	ТУР	3	—	—
	64в			9		+	+	
13	69	65	pT1	LG	ТУР	9	—	—
14	71	63	pT1	LG	ТУР	7	—	—
15	74	73	pT1	LG	ТУР, х/т	22	—	—
16	79	63	pT1	LG	ТУР, х/т	22	—	—
17	96	45	pT1	HG	ТУР	36	—	—
18	97	32	pT1	LG	ТУР	5	—	—
19	103	69	pT1	HG	ТУР, л/т	7	—	—
20	106	87	pT1	HG	ТУР	12	—	+
21	107	76	pT1	LG	ТУР, х/т	18	—	—
22	1086	53	pT1	LG	ТУР	3	—	—
	108в					4	—	—
	108г					5	—	—
23	109	61	pT1	HG	ТУР, х/т	3	—	—
24	114	60	pT1	LG	ТУР, х/т	4	не делали	—
25	118	63	pT1	LG	ТУР	6	—	—
26	1196	74	pT1	LG	ТУР, л/т	2	—	—
	119в					3,5	—	—
27	26	44	pT2	LG	ТУР, х/т	12	—	+
28	116	67	pT2	LG	ТУР, л/т	9	+	+
29	196	61	pT2	HG	ТУР, х/т	11	—	—
30	256	78	pT2	LG	ТУР, л/т	12	—	—
31	306	64	pT2	HG	ТУР	3	—	—
32	34	65	pT2	LG	ТУР	3	+	+
33	35	66	pT2	LG	ТУР	6	—	—
34	36	67	pT2	HG	ТУР, л/т	1	—	—
35	43	80	pT2	LG	ТУР	24	+	+
36	44	83	pT2	LG	ТУР	6	—	—

Таблица 1. Характеристика выборки пациентов, обследованных по поводу рецидива РМП и результаты цистоскопии и FISH-анализа (окончание)

№	Код пациента	Возраст, лет	рТ первичной опухоли	G	Характер лечения	Срок после лечения	Цистоскопия	FISH
37	45б	57	pT2	LG	ТУР, л/т	24	—	+
	45в					30	—	+
	45г					34	—	+
38	46	66	pT2	LG	ТУР	5	—	—
39	49	61	pT2	LG	ТУР, л/т	3	—	—
40	52	62	pT2	HG	ТУР	3	—	—
41	55	50	pT2	HG	ТУР	3	+	+
42	57	62	pT4	LG	ТУР, х/т	5	—	—
43	60	51	pT2	HG	ТУР, х/т	4	—	—
44	63	58	pT2	HG	ТУР, л/т	7	+	+
45	65	67	pT2	HG	ТУР	6	+	+
46	68	43	pT2	HG	ТУР, х/т	24	—	—
47	72	77	pT2	LG	ТУР	1	—	—
48	73	75	pT2	HG	ТУР, х/т, л/т	3	—	+
49	77	55	pT2	LG	ТУР, х/т	36	—	—
50	78б	72	pT2	LG	ТУР	3	+	—
51	83	75	pT2	LG	ТУР, л/т	6	+	+
52	84б	62	pT2	HG	ТУР, л/т	3	—	—
	84в					9	—	—
53	87	59	pT2	HG	ТУР, х/т	10	—	—
54	89	76	pT2	HG	ТУР, л/т	4	не делали	—
55	90	76	pT2	HG	ТУР, л/т	3	+	—
56	91б	66	pT2	LG	ТУР, л/т	6	+	+
57	93	76	pT2	LG	ТУР, л/т	18	—	—
58	94	82	pT2	HG	ТУР	5	—	—
59	98	56	pT2	HG	ТУР	20	—	+
60	100	47	pT2	HG	ТУР	3	—	—
61	111б	62	pT2	LG	ТУР, л/т, х/т	4	—	—
	111в					7	—	—
62	117	75	pT2	LG	ТУР	3	—	—
63	121	56	pT2	HG	ТУР, х/т	7	—	—

Примечание. «б» — пациенты, проходившие FISH-обследование и на этапе первичной диагностики; «б», «в», «г» — пациенты, проходившие неоднократное FISH-обследование по поводу рецидива; ТУР — трансуретральная резекция, л/т — лучевая терапия, х/т — химиотерапия.

следованных неоднократно ($n = 17$), результаты цистоскопии и UroVysion-теста не совпали в 4 случаях: у пациентов № 19 и № 78 — при первичном обследовании и у пациентов № 2 и № 45 — при повторных.

В табл. 4 представлены предварительные результаты анализа связи между стадией (pT), степенью анаплазии (G) и количеством аномальных клеток в осадке мочи у «FISH-положительных» первичных больных. При стадии опухоли pT2 и степени анапла-

зии HG доля генетически аномальных клеток оказалась достоверно выше, чем при стадии pT1 и степени анаплазии LG.

Обсуждение

В многочисленных работах было показано, что неинвазивный UroVysion-метод может с успехом применяться для диагностики первичных опухолей мочевого пузыря. В то же время работ с использованием FISH-

Таблица 2. Сопоставление результатов цистоскопии и FISH-анализа у пациентов, обследованных по поводу рецидива в разные сроки после лечения

Срок после лечения, мес	Число больных	Цистоскопия (-) FISH-анализ (-)	Цистоскопия (+) FISH-анализ (+)	Цистоскопия (+) FISH-анализ (-)	Цистоскопия (-) FISH-анализ (+)
< 6	32	23	5	2	2
7–12	14	8	4	0	2
13–36	16	11	2	0	3
36	1	1	0	0	0
Всего	63	44	11	2	6

метода для диагностики рецидивов РМП относительно немного [10]. В настоящем исследовании метод UroVysion был апробирован нами на выборке из 63 пациентов, проходивших обследование на предмет выявления рецидивов. Чувствительность FISH-метода, рассчитанная по результатам UroVysion-теста у больных с цистоскопически верифицированными рецидивами РМП составила 84,6 %, что соответствует данным литературы [11].

Для своевременной диагностики рецидивов РМП очень важным является соблюдение больными установленного протокола урологического мониторинга.

Однако, как показывает опыт различных клиник, этому протоколу следует не более 40 % пациентов [12]. В нашей выборке установленной схемы мониторинга практически не придерживался ни один из пациентов (19 пациентов было обследовано через 1–3 мес после лечения, 13 – через 4–6 мес, 10 – через 7–9 мес, 5 – через 10–12 мес, 12 – через 13–24 мес, 4 – через 25–36 мес и 1 – через 48 мес). Только 6 больных прошли повторное обследование в разные произвольные сроки после лечения. Несоблюдение больными общепринятого протокола наблюдения, как правило, связано

Таблица 3. Результаты обследования пациентов при первичном и повторных обращениях

	№	Код	Первичные опухоли		Первичное обследование		Повторное обследование, мес (цистоскопия/ FISH-анализ)				
			Стадия (pT)	Степень (G)	Цистоскопия	FISH-анализ	1–3	4–6	7–9	10–12	>12
Первичные	1	7	pT1	LG	+	+			–/–		
	2	19	pT1	LG	+	–				–/–	
	3	24	pT1	LG	+	+					–/–
	4	54	pT1	HG	+	+	–/–				–/–
	5	2	pT2	LG	+	+				–/+	
	6	11	pT2	LG	+	+				+/+	
	7	18	pT2	LG	+	+	–/–				
	8	25	pT2	LG	+	+				–/–	
	9	30	pT2	HG	+	+					–/–
	10	91	pT2	LG	+	+		+/+			
	11	78	pT2	LG	+	–	–/–				
Рецидивы	12	64	pT1	HG			–/–		+/+		
	13	108	pT1	LG			–/–	–/–			
	14	119	pT1	LG			–/–	–/–			
	15	45	pT2	LG							3–/3+
	16	84	pT2	HG			–/–		–/–		
	17	111	pT2	LG				–/–	–/–		

Таблица 4. Зависимость количества генетически аномальных клеток от стадии (pT) и степени злокачественности (G) опухоли (по первичным больным)

Количество аномальных клеток, M ± SE %			
Стадия (pT)		Степень злокачественности (G)	
T1	T2	LG	HG
25,8±1,41 (800) n = 8	32,8±1,95* (1200) n = 12	25,1±1,04 (1770) n = 17	50,6±2,9* (300) n = 3

* Различия достоверны, $p > 0,05$ (критерий χ^2), $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента). В скобках указано количество проанализированных клеток, n — число обследованных пациентов.

с субъективными причинами (нежелание пациентов подвергаться болезненной и травматичной процедуре). В то же время в ряде случаев существуют и объективные противопоказания к цистоскопии (инфекции мочевых путей, гематурия, сужение уретры, низкий порог болевой чувствительности и др.). В обоих случаях UroVysion-тест является методом выбора для диагностики рецидивов, так как он неинвазивен и обладает значительно более высокой чувствительностью по сравнению с другими, в частности с обычным цитологическим исследованием мочи [13].

Иногда при отсутствии признаков рецидива по данным цистоскопии FISH-метод дает положительный результат [14]. Такие случаи квалифицируются как «предварительно положительные». В ряде случаев позже опухоль обнаруживается и при визуальном осмотре мочевого пузыря. В нашей выборке у 6 пациентов (см. табл. 2) при отрицательном результате цистоскопии FISH-анализ показал наличие опухолевых клеток в моче. У пациента № 45 цистоскопически рецидив был обнаружен лишь через 36 мес после лечения, в то время как UroVysion-тест показал наличие опухоли на год раньше (через 24 мес). Поскольку генетическая трансформация в клетках уротелия предшествует анатомическим изменениям ткани, «FISH-положительные» пациенты при отрицательном результате цистоскопии должны, по-видимому, рассматриваться как потенциальная группа риска и дополнительно обследоваться, в частности, с помощью флуоресцентной цистоскопии.

У некоторых больных при цистоскопически выявленной опухоли — первичной (№ 19 и № 78), или рецидива (№ 78 и № 90) — результаты UroVysion-теста оказались отрицательными. В литературе описаны аналогичные случаи [14]. Известно, что при сканировании препарата одним из критериев отбора уротелиоцитов для подсчета флуоресцентных сигналов является увеличенный размер ядра, обусловленный гиперплоидией [15]. В то же время ядра некоторых опухолевых клеток (например, имеющие только делецию 9p21) могут не отличаться по размеру от нормальных и вследствие это-

го упускаться при сканирующем методе просмотра препарата. В этом случае результаты UroVysion-теста могут оказаться ложноотрицательными.

Как показывают наши предварительные данные, существует положительная связь между стадией развития опухоли (pT), степенью ее злокачественности (G) и количеством генетически аномальных клеток в осадке мочи. Аналогичные результаты были получены в работе [16] на большей, чем наша, группе больных. Авторы установили, что большое количество аномальных клеток ($\geq 30\%$) коррелирует с высоким риском рецидивирования опухоли и ее прогрессии в мышечно-инвазивную форму.

Эти результаты свидетельствуют о том, что, помимо качественной оценки препарата слушенных клеток мочи (+ или —), необходимо оценивать и количество аномальных клеток, так как это увеличивает информативную ценность FISH-метода. Количественный FISH-анализ может оказаться полезным при «предварительно положительных» результатах UroVysion-теста. Предложено считать такие результаты истинно положительными при обнаружении аномальных клеток в осадке мочи в количестве $\geq 5\%$ [16]. У 6 пациентов нашей выборки, имевших FISH-положительный результат (при отрицательном результате цистоскопии), количество аномальных клеток варьировало от 7 до 97 %. У пациента № 45 при отсутствии видимого рецидива количество аномальных клеток при каждой последующей анализе (через 24, 30 и 34 мес) прогрессивно увеличивалось с 27 до 79 %. Когда через 36 мес опухоль была обнаружена цистоскопически, больной был прооперирован. С учетом цитогенетических данных лечение следовало начать значительно раньше.

Количественный FISH-анализ может помочь врачу при отсутствии гистологической характеристики рецидивирующей опухоли, поскольку при повторных цистоскопических осмотрах не всегда делается биопсия, что имело место и в нашей выборке больных. По проценту аномальных клеток в моче можно косвенно идентифицировать стадию (pT) и степень злокачественности (G) опухоли.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности UroVysion-теста для диагностики рецидивов РМП, а также о необходимости не только качественного ответа FISH-анализа («положительный» против «отрицательного»), но и его количественной оценки (процент аномальных клеток). Это позволит улучшить диагностику рецидивов с точки зрения оценки вероятности их прогрессии в инвазивную форму, выделить группы с относительно высоким и низким рисками развития болезни с целью более персонализированного подхода к назначению схем мониторинга, а также применить превентивную терапию при «предварительно положительном» FISH-результате, если при этом наблюдается увеличенное количество аномальных клеток в моче пациента.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Parekh D.J., Bochner B.H., Dalbagni G. Superficial and muscle-invasive bladder cancer: principles of management for outcomes assessment. *J Clin Oncol* 2006;24:5519–27.
2. D.A. Levy. Surveillance for Recurrent Bladder Cancer. *eMedicine* 2008. <http://emedicine.medscape.com/article/458825-overview>
3. Hall M.C., Chang S.S., Dalbagni G. et al. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis). *J Urol* 2007;178(6):2314–30.
4. Halling K.C., King W., Sokolova I.A. et al. A comparison of BTA stat, hemoglobin dipstick, telomerase and Vysis UroVysion assays for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Urol* 2002;167(5):2001–6.
5. Sokolova I.A., Halling K.C., Jenkins R.B. et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn* 2000;(3):116–23.
6. Слозина Н.М., Никифоров А.М., Неронова Е.Г. и др. Молекулярно-цитогенетическая диагностика рака мочевого пузыря. *Онкология* 2007;8:268–82.
7. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж., Школьник М.И. и др. Применение метода флуоресцентной гибридизации *in situ* на клетках осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов. *Онкоурология* 2011;1:73–8.
8. Kipp B.R., Karnes R.J., Brankley S.M. et al. Monitoring intravesical therapy for superficial bladder cancer using fluorescence in situ hybridization. *J Urol* 2005;173:401–4.
9. Воробцова И.Е., Васильева З.Ж. Способ диагностики переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Патент РФ №2456607 от 20.07.2012.
10. Halling K.C., King W., Sokolova I.A. et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164(5):1768–75.
11. Башкатов С.В., Севаньяев А.В., Карякин О.Б. и др. Флуоресцентная гибридизация *in situ*: практическое применение в онкоурологии. *Онкоурология* 2008;3:9–15.
12. Schrag D., Hsieh L.J., Rabbani F. et al. Adherence to surveillance among patients with superficial bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(8):588–97.
13. Halling K.C. Vysis UroVysion for the detection of urothelial carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2003;3(4):507–19.
14. Yoder B.J., Skacel M., Hedgepeth R. et al. Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 2007;127:295–301.
15. Sokolova I.A., Halling K.C., Jenkins R.B. et al. The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine. *J Mol Diagn* 2000;2(3):116–23.
16. Kipp B.R., Tanasescu M., Else T.A. et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization and its ability to predict bladder cancer recurrence and progression to muscle-invasive bladder cancer. *J Molec Diagn* 2009;2:148–54.