

жирование и внутрисосудистый гемолиз в микроциркуляторном русле, очаговые мелкие кровоизлияния в просветы альвеол и строму легких. ДВС-синдром: тром-

боцитопения, мелкоочечные кровоизлияния в коже туловища, слизистой желудка, паренхиматозных органах, головном мозге. Отек головного мозга и легких.

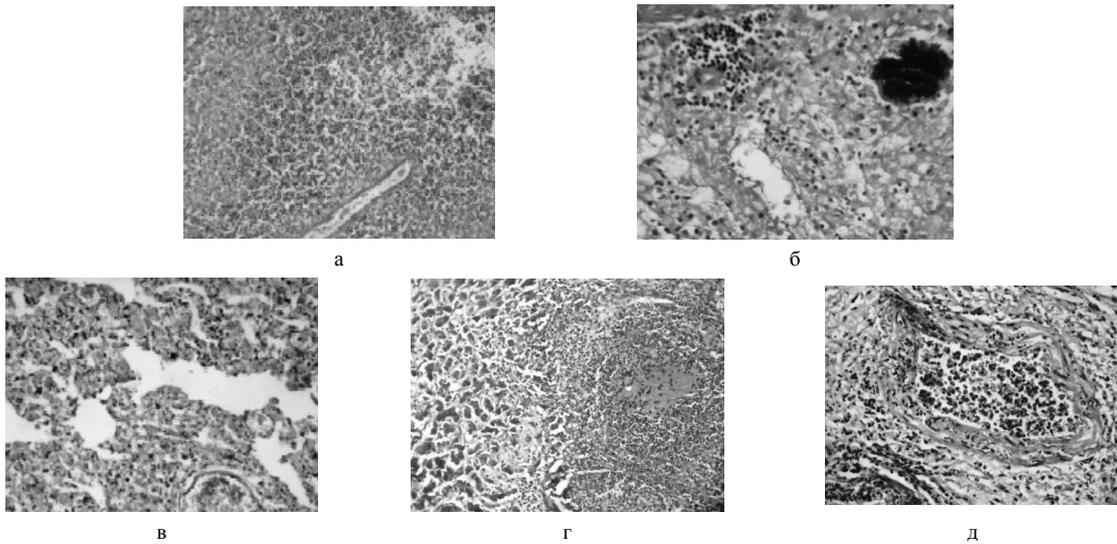


Рис. 6. Морфологические изменения в органах б-го А. при инфекционном миокардите. а – анемический инфаркт селезенки. $\times 200$; б – бактериальный тромб в сосудах головного мозга с развитием гнойного энцефалита. $\times 400$; в – очаги дистелектаза, гиалиновые мембраны, выстилающие внутреннюю поверхность альвеол. $\times 200$; г – острый эмболический абсцесс печени. $\times 200$; д – в коже – альтернативно-экссудативный флебит. $\times 200$. а–д – окраска гематоксилином и эозином.

Патология лечебных мероприятий: 210 мл крови в субдуральном пространстве головного мозга после вентрикулопункции 26.07.06 г. по поводу окклюзионной гидроцефалии.

Таким образом, проведенное клинико-морфологическое сопоставление наблюдений инфекционного эндокардита за последние десять лет позволило выявить определенный патоморфоз заболевания по сравнению с исследованиями, проводившимися ранее. Анализ изученного материала позволяет расширить представление о современном течении инфекционного эндокардита.

Литература

1. Абрикосов А.И. // Бюл. экспер. биол. 1944. № 1–2. С. 3–12.
2. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 1. М., 1956. С. 566–574.
3. Струков А.И. // Всесоюзная конференция патологоанатомов: Труды. М., 1956. С. 147–153.
4. Gregoratis G. // Med. Clin. N. Amer. 1979. Vol. 63. P. 173–201.
5. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. СПб., 1995.
6. Демин А.А., Дробышева В.П., Семенова Ю.В. // Клиническая медицина. 2002. № 4. С. 34–37.
7. Пархоменко Ю.Г. // Арх. патол. 2005. № 4. С. 54–57.
8. Шевченко Ю.Л. и др. // Вестн. хирургии. 1998. № 4. С. 17–22.
9. Колесникова Н.И. // Грудная хирургия. 1991. № 3. С. 57–59.
10. Gahi K. Infekzione Endokarditis. Darmstadt, Hardcover, 1994.
11. Уланова В.И., Цинзерлинг В.А. // Арх. патол. 2006. № 3. С. 14–18.
12. Дорохов И.И. // Арх. патол. 1980. № 8. С. 29–33.
13. Серов В.В. и др. // Арх. патол. 1982. № 3. С. 27–33.
14. Ярошинский Ю.Н. и др. // Арх. патол. 1987. № 11. С. 44–49.
15. Atkinson J., Counor D., Virmani R. // J. hum. Path. 1984. Vol. 15. № 10. P. 935–942; № 6. P. 934–942.
16. Bortolotti U., Thiene G., Milano A. // J. hum. Path. 1981. Vol. 81. № 6. P. 934–942.
17. Carlosdo S. et al. // Rev. Inst. med. trop. S. Paulo. 1981. Vol. 23. № 6. P. 274–279.
18. Агеев А.К., Балябин А.А., Шпилов В.М. // Арх. патол. 1982. № 3. С. 13–18.
19. Демин А.А., Дробышева В.П. // Клиническая медицина. 2004. № 2. С. 32–35.
20. Knigh S.P., Torrel S.A., Hunter R.E. // Amer. J. Cardiol. 1984. Vol. 53. № 2. P. 370–372.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростовский филиал «Патологоанатомическое бюро»

2 ноября 2006 г.

УДК 616.6-006.6

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ (ОБЗОР)

© 2006 г. Д.Г. Пасечник

The review presents the modern literary data related to prognostic factors for renal cell carcinoma. The possibility of modern molecular and cytogenetic markers application for tumor progression estimation is considered beside traditional features (tumor stage, grade, histological type). Prognostic factors for different types and stages of tumor investigation allows for rational patient treatment and management.

Рак почки является одной из наиболее частых форм злокачественных опухолей данной локализации у взрослых. В последние десятилетия сохраняется

тенденция к росту заболеваемости раком почки. Одна из причин, возможно, связана с повышением выявляемости вследствие широкого распространения ме-

тодов прижизненной визуализации почек (УЗИ, КТ, ЯМР). Однако существенного прогресса в лечении этих новообразований до сих пор не достигнуто. Рак почки – опухоль резистентная к традиционным методам лучевой и химиотерапии. Пятилетняя выживаемость больных не превышает 50 %. Оптимизация лечебной тактики во многом связана с определением прогностических факторов, позволяющих выделить группы больных с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

Прогностические факторы можно разделить на две группы: пациент-связанные и опухоль-связанные [1, 2].

1. Пациент-связанные факторы

Пожилой возраст больных заведомо определяет неблагоприятное течение заболевания.

Клинические и лабораторные прогностические признаки обычно отражают влияние опухоли на организм, связанное с ее ростом и распространением, вторичными изменениями, возникающими в новообразовании (некрозы, кровоизлияния, воспаление) и продукцию клетками рака биологически активных веществ. Наличие клинических симптомов у больного уже предполагает менее благоприятный прогноз заболевания, чем при бессимптомном течении новообразования. Однако инцидентальное выявление рака не является независимым прогностическим фактором, и развитие опухоли определяется морфологическими особенностями новообразования [3]. Среди клинических и лабораторных признаков можно выделить следующие показатели, имеющие неблагоприятное прогностическое значение:

- 1) похудание более чем на 10 %;
- 2) увеличение СОЭ более 30 мм/ч;
- 3) снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л у женщин и 120 г/л у мужчин;
- 4) тромбоцитоз;
- 5) гиперкальциемия;
- 6) повышение уровня щелочной фосфатазы;
- 7) снижение уровня микроглобулина β_2 ;
- 8) повышение уровня ферритина и эритропоэтина в крови [2, 4].

2. Опухоль-связанные факторы

2.1. Стадия и размер опухоли

Анатомическое распространение опухоли, выражаемое стадией, имеет большое прогностическое значение. Почечно-клеточный рак имеет репутацию непредсказуемого по течению рака, с нетипичной локализацией метастазов, спонтанной регрессией их, длительной выживаемостью при наличии метастазов в некоторых случаях. Однако это наблюдается нечасто, поэтому не умоляет значения стадии опухоли в оценке ее прогноза [5–7].

Стандартизованная классификация TNM, описывающая распространенность рака почки, является своеобразным итогом совместной работы патологов и клиницистов и отражает представления о прогностическом значении различных этапов развития опухоли. Она позволяет выбирать адекватную стратегию оперативного лечения и послеоперационного наблюдения за пациентами. Классификация по системе TNM претерпела множество модификаций, и последняя редакция ее была принята в 2002 г. Однако дискуссии о

различных подходах к градации стадии новообразования продолжают [8].

Так, обсуждается критерий, разделяющий стадии T1a и T1b. Ряд авторов указывают, что статистически значимые отличия в прогнозе выживаемости начинаются с размера в 5,5 см, а не 4 см, как в существующей классификации [9]. Кроме того, предлагается разделить стадию T2 на две подгруппы опухолей до 10 см и свыше 10 см. Пересматривается прогностическое значение различных стадий инвазивного рака почки. Опухоли, относящиеся к стадии T3a, прорастающие клетчатку почечного синуса, имеющего развитую сосудистую сеть, имеют худший прогноз, чем новообразования, прорастающие в паранефральную клетчатку. Раки, прорастающие в ипсилатеральный надпочечник, предлагается отнести к стадии T3d или T4, а не к T3a, как они расцениваются сейчас. Наличие метастазов в ипсилатеральный надпочечник при отсутствии признаков инвазии могут быть отнесены к стадии M1. D.H. Thomas et al. на основании анализа особенностей края распространения опухоли предложил считать инвазивными опухолями (стадия T3a) только неоплазмы с прямым контактом клеток и клетчатки [10].

Работ, посвященных прогностическому значению стадии опухоли, много, и демонстрируемые показатели выживаемости существенно не отличаются. Ниже приводим пример связи (%) стадии рака почки и 5-летней выживаемости по данным С.М. Lohse et al. [8].

pT1a – 96,8	pT3a – 51,3	pT4 – 14,9
pT1b – 87	pT3b – 44,3	
pT2 – 70,9	pT3c – 32,4	

Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы снижает показатели 5-летней выживаемости до 35 %. Однако необходимость лимфаденэктомии при раке почки до сих пор остается спорной из-за низкой частоты выявления метастазов. Сторонники лимфаденэктомии во время операции указывают на ее целесообразность, несмотря на технические трудности и увеличение длительности оперативного вмешательства, так как это позволяет корректно установить стадию опухоли и оценить ее прогноз. Это положение подтверждается показателями выживаемости, связанными с проведенной лимфаденэктомией при опухолях разной степени дифференцировки, представленными в таблице.

Зависимость прогностических факторов от степени дифференцировки опухоли [2]

Фактор прогноза	Степень дифференцировки, %		
	1	2	3
Вовлечение лимфатических узлов	12	28	34
5-летняя выживаемость при простой нефрэктомии	77	31	8
5-летняя выживаемость при радикальной нефрэктомии	87	64	40

У более половины больных с метастазами в лимфатические узлы имеются и гематогенные метастазы.

Наличие гематогенных метастазов определяет самый худший прогноз, однако встречаются до 20 % пациентов со стабильным длительным течением мета-

стазов (обычно при солитарных метастазах в легкие и появлении метастазов через год после удаления первичной опухоли).

При наличии синхронных множественных и билатеральных опухолей прогноз лучше, чем при метастатических. Это связано с тем, что при синхронных новообразованиях речь обычно идет о небольших папиллярных высокодифференцированных опухолях, имеющих благоприятное течение.

2.2. Гистологический тип опухоли

Известно, что почечно-клеточный рак является морфологически чрезвычайно полиморфной группой опухолей. Последние 10 лет большинство исследований было сконцентрировано вокруг корреляций между гистологическими формами, прогностическими характеристиками рака почки и цитогенетическими изменениями в клетках новообразований. Было установлено, что гетерогенность новообразований почки связана с цитогенетическими различиями основных морфологических вариантов строения почечно-клеточных опухолей [11]. Итогом этих исследований стало принятие новой гистологической классификации эпителиальных опухолей почек, одобренной ВОЗ в 2002 г., согласно которой выделяют светлоклеточный, папиллярный, хромофобный, нейроэндокринный рак, рак из эпителия собирательных протоков, в том числе рак из протоков Беллини и онкоцитарные опухоли.

Однако прогностическое значение различных гистологических форм рака почек остается предметом дискуссии. Ряд исследователей считают, что гистологическая форма не является независимым прогностическим признаком [12]. При светлоклеточных раках пациенты имели пятилетнюю выживаемость от 55 до 70 %, что ниже, чем у больных с папиллярными (90–95 %) и хромофобными (85–90 %) формами почечно-клеточного рака. Прогноз зависел от стадии и степени дифференцировки опухоли. Среди светлоклеточных новообразований чаще, чем при папиллярных и хромофобных раках, встречались местно-распространенные опухоли (стадия T3–T4) низкой степени дифференцировки. Метастазы при светлоклеточном раке встречались в 37 % случаев, папиллярных – 16, хромофобных – 8 %. Среди папиллярных раков благоприятным течением обладали новообразования первого типа с наличием ксантомных клеток и псаммомных телец в строме [11]. Наиболее агрессивными формами опухолей являются рак из собирательных протоков и протоков Беллини. Метастазы в лимфатические узлы и гематогенные встречаются у 35–45 % больных при первом выявлении подобной опухоли. Наличие саркоматоидных структур в опухолях различного гистологического строения обуславливает самый худший прогноз, большинство больных умирает в течение года [13, 14].

В последние годы появились работы, указывающие, что гистологический тип строения опухоли необходимо учитывать не только при оценке прогноза выживаемости, но и чувствительности опухоли к иммунотерапии. Так, M.P. Upton et al. [2] отмечают, что несветлоклеточные раки и светлоклеточные раки с преобладанием папиллярных структур менее чувствительны к терапии IL-2 [15].

2.3. Степень дифференцировки (grade) и ядерный индекс

Оценку степени дифференцировки при почечно-клеточном раке проводят в основном по характеру изменений ядра клеток. Признанным и широко используемым является ядерный индекс, предложенный Fuhrman. Оценивают его следующим образом. Для grade 1 характерно наличие сравнительно мономорфных округлых ядер диаметром до 10 нм без и со слабо заметным ядрышком. При grade 2 отмечают незначительный полиморфизм ядер, размер их от 10 до 15 нм, есть четко очерченное ядрышко. При grade 3 полиморфизм ядер выраженный, размер их достигает 20 нм, ядрышки крупные, четко очерченные. Для grade 4 характерны причудливые, дольчатые, гигантские ядра, многоядерные клетки.

D. Bretheau et al. приводят следующие показатели пятилетней выживаемости, связанные с ядерным индексом Fuhrman: G1 – 76 %, G2 – 72, G3 – 51, G4 – 35 % [2]. Клиника Mayo предлагает модифицировать критерии оценки ядерного индекса, вводя такой критерий, как визуализация ядрышек при различном увеличении микроскопа. Согласно этой модификации, при grade 1 ядрышки не отчетливо видны при увеличении $\times 400$, при grade 2 ядрышки отчетливо видны при увеличении $\times 200$, при grade 3 – при $\times 100$. Для grade 4 характерны гигантские полиморфные ядра с несколькими ядрышками. Пятилетняя выживаемость у пациентов со светлоклеточным раком, согласно модифицированному ядерному индексу, составила при grade 1 – 94,8 %, grade 2 – 90, grade 3 – 56,5, grade 4 – 18,5 %. Однако часть исследователей предлагают сохранить традиционное деление на три степени дифференцировки, указывая на отсутствие существенной разницы в выживаемости опухолей при ядерном индексе 1 и 2.

2.4. Митотический индекс

Митотический индекс низок в большинстве почечных опухолей, но имеет прогностическое значение. Grignon и соавт. обнаружили, что если митотический индекс менее 1 фигуры митоза на 10 полей зрения (малое увеличение), то 10-летняя выживаемость составляет около 67 %, если более 1 – то 16 %. При хромофобных раках значение митотического индекса не определено. Сходным показателем, связанным с митотическим индексом, является время удвоения объема опухоли. Оно рассчитывается по следующей формуле: $T = 0,693 \times [\text{продолжительность митоза}] / \text{митотический индекс}$.

2.5. Характер ангиогенеза опухоли

Для оценки характера ангиогенеза опухоли, фактора, обуславливающего выживаемости опухолевых клеток и их метастатический потенциал, используется такой показатель, как плотность микрососудов в неоплазме. Сообщения об его прогностическом значении спорные и касаются в основном только светлоклеточных раков [16]. Есть указания на связь плотности сосудов и рискам развития метастазов при ранних стадиях опухоли. Отмечено, что при индексе более 30 сосудов в поле зрения $\times 200$ прогноз опухоли лучше [17, 18]. Важным прогностическим признаком, имеющим корреляцию со стадией и степенью дифференцировки опухоли, является инвазия опухоли в мелкие сосуды почечной ткани и клетчатки почечного синуса [19].

2.6. Очаги коагуляционного некроза в опухолях

В публикациях последних лет ряд исследователей указывает на прогностическое значение очагов коагуляционного некроза в светлоклеточных и хромофобных вариантах почечно-клеточного рака. Этот признак является независимым прогностически неблагоприятным фактором. Пятилетняя выживаемость при наличии некроза составила 37,7 % по сравнению с 86,4 при опухолях без некроза [20, 21].

3. Молекулярно-биологические и цитогенетические факторы прогноза

Наиболее существенный прогресс в изучении рака почки появился в связи с применением методов молекулярно-биологического и цитогенетического исследования. Установлено, что в основе неопластической трансформации лежат стабильные генетические повреждения, передающиеся в процессе деления и влияющие на процессы пролиферации, дифференцировки клеток, клеточную смерть, межклеточные взаимодействия, что, несомненно, отражается на морфологии и поведении опухоли [22]. Достижения молекулярной биологии, дающие более глубокое понимание закономерностей опухолевого процесса, открыли возможность для изучения и использования новых прогностических факторов, позволяющих оценить характер течения опухолевого процесса на его ранних стадиях. Молекулярные прогностические факторы можно разделить на следующие группы:

- 1) связанные с пролиферацией клеток;
- 2) обуславливающие инвазию и метастазирование опухолевых клеток.

3.1. Факторы, связанные с пролиферацией клеток ДНК-плоидность

Отклонение от нормальной диплоидности в раковых клетках отражает геномную нестабильность, с которой связано появление агрессивных субклонов клеток. Данные о корреляции плоидности и прогноза спорны, но большинство авторов отмечают положительную корреляцию. Однако анеуплоидия не является прогностическим признаком при некоторых формах раков, например при хромофобных новообразованиях.

Ядрышковый организатор

Ядрышковым организатором называют зону ДНК, связанную с активной транскрипцией рибосомальной РНК. Выявляется он методами серебрения. Этот показатель достаточно хорошо коррелирует с другими факторами пролиферации. Неблагоприятным прогностическим показателем ряд авторов считают коэффициент более 2,5 [23].

Хромосомные аберрации

Хромосомные аберрации отражают структурные поломки генома клеток и дают возможность для последовательного молекулярного клонирования и идентификации генов, локализованных в поврежденных локусах. Кроме того, некоторые хромосомные поломки достаточно специфичны, что позволяет их использовать при диагностике и прогнозировании течения опухолей. Так, отмечено, что наиболее ранними аберрациями для светлоклеточных раков являются делеция 3p, амплификация 5q, для папиллярных раков – три- и полисомия 7 пары хромосом [22]. Поздними

поломками, с неблагоприятным прогностическим значением являются делеции 8p, 9p, 14q24.2.

Экспрессия протоонкогенов

Продуктами экспрессии протоонкогенов обычно являются факторы транскрипции, факторы роста и рецепторы к ним, факторы сигнальной трансдукции, белки-регуляторы клеточного цикла (циклины и циклин-связанные киназы). Трансформация протоонкогена в онкоген осуществляется либо благодаря структурным изменениям гена, связанным с многократным увеличением ДНК-последовательности гена (амплификацией), реже транслокацией или инверсией гена, либо благодаря изменениям в регуляции экспрессии гена, приводящим к повышению его активности.

Работ по исследованию характера экспрессии различных протоонкогенов при раке почки мало. Отмечено, что наибольшее значение в оценке прогноза почечно-клеточных опухолей могут иметь такие известные маркеры пролиферативной активности, как PCNA, Ki67(MIB-1), c-myc, экспрессия ЭФР и его рецепторов. Так, например, индекс PCNA свыше 5 % ассоциируется с плохим прогнозом.

Экспрессия супрессорных онкогенов

Продуктами экспрессии супрессорных генов являются факторы, блокирующие процесс транскрипции, факторы, подавляющие рост клеток и их рецепторы, ингибиторы клеточного цикла, ферменты, участвующие в протеолизе факторов транскрипции, циклинов и т.д. При инактивации исчезает их супрессорное воздействие на процесс пролиферации клеток. В основе инактивации супрессорных генов могут лежать точечные мутации генов, интерстициальной делеции в локусе этого гена, или делеции целой хромосомы, реже транслокация гена, гиперметилиция ДНК-последовательности гена, а также изменения регуляции экспрессии гена, связанные с подавлением его активности.

Сообщения о прогностическом значении изменения экспрессии супрессорных генов при раке почки скудны и достаточно противоречивы. Обсуждается прогностическое значение белка p16, подавляющего экспрессию циклин-связанных киназ. Роль такого важного регулятора пролиферативных процессов при многих опухолях, как белок p53, при раке почки не ясна, большинство авторов считают, что мутации гена p53 не являются ключевыми в прогрессии рака почки. Однако обнаружение мутантных форм белка p53 определяет неблагоприятное течение опухолевого процесса [24–26].

3.2. Факторы, связанные с инвазивными свойствами и метастазированием опухоли

Изучение экспрессии молекул, связанных с инвазивными и метастатическими свойствами опухолевых клеток, при раке почки только начинается. Среди предполагаемых веществ перспективно изучение факторов: роста и их рецепторов (bFGF, HGF, c-met); регулирующих ангиогенез (VEGF, HIF-1 β); межклеточной адгезии (кадгерина, α -, β -катенины, CD44); адгезии клеток и компонентов межклеточного матрикса (интегрины), факторов, разрушающих компоненты межклеточного матрикса (металлопротеиназы, катепсин D, карбоангидраза IX) [27–29].

3.3. Факторы резистентности опухолевых клеток к химиотерапии

Приобретенная резистентность опухолевых клеток к химиотерапевтическим средствам связана с увеличением экспрессии генов семейства *mdr*, кодирующих мембранный гликопротеин Р, который ограничивает проникновение ксенобиотиков в клетку. Кроме того, инактивация лекарственных препаратов происходит при увеличении внутриклеточного уровня глутатиона и экспрессии глутатион-S-трансферазы. Имеются сообщения о связи экспрессии этих веществ в опухолях почек со степенью их дифференцировки и метастатическим потенциалом новообразования [30, 31].

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод о сложности процесса оценки прогноза течения почечно-клеточного рака. До сих пор отсутствует оптимальная оценка прогностического значения стадий распространения опухоли, степени дифференцировки опухолей, гистогенетической формы новообразования. Необходима разработка единого протокола исследования удаленного препарата почки с исследованием отдельных прогностических параметров, разработкой многофакторных прогностических индексов, позволяющих установить индивидуальный прогноз течения рака. Изучение прогностических факторов при различных формах опухолей и ранних стадиях новообразований позволит подобрать индивидуальные схемы терапии больных, в том числе определить показания для проведения органосохраняющих операций.

Литература

1. *Bonsib S.M.* // Clinics North Am. 1999. Vol. 26. № 3. P. 643–660.
2. *Пасечник Д.Г.* // Рак почки: Материалы Европейской школы по онкологии. М., 2001. С. 1–12.
3. *Gudbjartsson T. et al.* // Urology. 2005. Vol. 66. № 6. P. 1186–1191.
4. *Sengupta S. et al.* // Cancer. 2006. Vol. 106. № 2. P. 304–312.
5. *Ганзен Т.Н., Аляев Ю.Г.* // Арх. пат. 1986. Т. 48. № 7. С. 19–23.
6. *Murphy W., Grignon D., Perlman E.* // Atlas of Tumor Pathology. Series IV. Fascicle 1. AFIP. USA, 2004.
7. *Walsh P.C. et al.* // Campbell's Urology. 8th Edition. W.B. Saunders. 2002.
8. *Lohse C.M., Cheville J.C.* // Clin. Lab. Med. 2005. Vol. 25. № 6. P. 433–464.
9. *Ficarra V. et al.* // Cancer. 2005. Vol. 104. № 10. P. 2116–2123.
10. *Thomas D.H. et al.* // Histopathology. 2003. Vol. 43. № 4. P. 374–380.
11. *Пасечник Д.Г.* // Арх. пат. 2001. Т. 63. № 6. С. 50–55.
12. *Patard J.J. et al.* // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 20. № 12. P. 2763–2771.
13. *Delahunt B.* // Semin. Diagn. Pathol. 1998. Vol. 15. № 1. P. 68–76.
14. *Lang H. et al.* // Eur. Urol. 2004. Vol. 46. № 3. P. 331–335.
15. *Upton M.P. et al.* // J. Immunother. 2005. Vol. 28. № 5. P. 488–495.
16. *Delahunt B., Bethwaite P.B., Thornton A.* // Br. J. Urol. 1997. Vol. 80. № 3. P. 401–404.
17. *Imao T. et al.* // Int. J. Urol. 2004. Vol. 11. № 11. P. 948–953.
18. *Yoshino S., Kato M., Okada K.* // Int. J. Urol. 1995. Vol. 2. № 3. P. 156–160.
19. *Goncalves P.D. et al.* // J. Urol. 2004. Vol. 172. № 2. P. 470–474.
20. *Lam J.S. et al.* // Cancer. 2005. Vol. 103. № 12. P. 2517–2525.
21. *Sengupta S. et al.* // Cancer. 2005. Vol. 104. № 3. P. 511–520.
22. *Пасечник Д.Г.* // Урология. 2003. № 5. С. 58–62.
23. *Delahunt B. et al.* // Anal. Cell Pathol. 1989. Vol. 1. № 3. P. 185–190.
24. *Cho D.S. et al.* // Yonsei Med. J. 2005. Vol. 28. № 46(1). P. 133–140.
25. *Shvarts O. et al.* // J. Urol. 2005. Vol. 173. № 3. P. 725–728.
26. *Uzunlar A.K. et al.* // Saudi Med. J. 2005. Vol. 26. № 1. P. 37–41.
27. *Fukata S. et al.* // Cancer. 2005. Vol. 103. № 5. P. 931–942.
28. *Merseburger A.S. et al.* // Eur. Urol. 2005. Vol. 48. № 3. P. 519–526.
29. *Soyupak B. et al.* // Urol. Int. 2005. Vol. 74. № 1. P. 68–73.
30. *Tobe S.W. et al.* // Clin. Cancer Res. 1995. Vol. 1. № 12. P. 1611–1615.
31. *Hoffmann R. et al.* // Br. J. Cancer. 1999. Vol. 79. № 11–12. P. 1742–1745.