

Санкт-Петербургский
государственный
медицинский университет
им. акад. И.П.Павлова

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ. ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ, ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ

С.Х.Аль-Шукри, И.А.Корнеев

В настоящее время проводится активный поиск дополнительных прогностических критериев, которые могли бы позволить выявлять больных с высоким и низким рисками опухолевой прогрессии и рецидивирования.

Большинство исследователей отмечают, что классификация переходноклеточного рака мочевого пузыря по системе TNM, предложенная Международным Противораковым Союзом, не позволяет полноценно прогнозировать течение заболевания. Доказано, что ведущую роль в определении выживаемости больных играют глубина инвазии новообразования, степень дифференцировки опухолевых клеток, поражение регионарных лимфатических узлов, наличие карциномы *in situ* уротелия, размер и количество первичных новообразований, а также продолжительность безрецидивного периода. Тем не менее, отдаленные результаты лечения пациентов с новообразованиями, составляющими одну классификационную подгруппу, существенно различаются, что особенно заметно у больных с поверхностными формами рака мочевого пузыря. Поэтому в последние годы были предприняты попытки выявить дополнительные прогностические факторы, которые позволили бы отличать опухоли с высоким риском прогрессии и рецидивирования от менее опасных новообразований и применять дифференцированный лечебный подход к пациентам.

Примерно у 80% пациентов с первично диагностированным раком мочевого пузыря опухоль располагается поверхностно (Tis, Ta, T1), в остальных случаях определяется врастание новообразования в мышцу мочевого пузыря или поражение лимфатических узлов (T2–T4, N+)[79].

Tis – это потенциально высокозлокачественная опухоль, при которой показано лечение 6–8 внутривезикулярными инстилляциями вакцины БЦЖ. У большинства больных наступает излечение, однако, примерно в 30% случаев цитологические и гистологические признаки заболевания сохраняются. Этим пациентам показан повторный курс, при котором вылечиваются еще около 15% больных. В дальнейшем рекомендуется поддерживающая терапия через каждые 3 мес в течение 3 лет. Если два цикла инстилляций не дают положительного эффекта, или если наблюдается ранний рецидив опухоли, необходима радикальная цистэктомия.

Трансуретральная резекция (ТУР) является радикальным вмешательством у больных с поверхностными опухолями стадии Ta–T1, однако, после операции в 60–80% случаев наблюдаются рецидивы [71]. Как правило, рецидивные опухоли остаются поверхностными, однако, существует категория прогностически неблагоприятных больных, имеющих рак T1G3, 50% рецидивов которого врастают в мышцу мочевого пузыря. Поэтому существует мнение о необходимости выполнения у этой категории пациентов радикальной цистэктомии [14].

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря, опубликованным Европейской ассоциацией урологов, первично-множественные и менее дифференцированные поверхностные опухоли больших размеров имеют высокий риск рецидивирования. Риск прогрессии в основном определяется T-категорией и степенью дифференцировки опухолевых клеток. Опу-

холи, расположенные в шейке мочевого пузыря, по сравнению с новообразованиями другой локализации, являются прогностически менее благоприятными. В связи с этим было предложено деление поверхностных переходноклеточных карцином мочевого пузыря на три группы риска [5]:

1) *опухоли с низким риском*: единичные, T_a, G₁, <3 см в диаметре;

2) *опухоли с высоким риском*: T₁, G₃, мультифокальные или часто рецидивирующие, имеющие сопутствующую CIS уротелия;

3) *опухоли с промежуточным риском* – все остальные: T_a, T₁, G₁–G₂, мультифокальные, >3 см в диаметре.

Послеоперационное лечение больных с поверхностными опухолями мочевого пузыря должно быть направлено на предотвращение рецидивирования и прогрессии. Однократная внутрипузырная инстилляционная химиотерапия (эпирубин, митомицин), произведенная в течение ближайших 6 ч после TUR, позволяет снизить риск рецидивирования на 50% и может быть показана во всех случаях [9].

Больные 1-й группы риска не нуждаются в дальнейшем лечении в связи с низкой вероятностью рецидивирования и прогрессии. При опухолях с высоким риском рекомендованы 4–8-недельные курсы инстилляций химиопрепаратов в мочевой пузырь. Нет убедительных доказательств эффективности проведения поддерживающей внутрипузырной химиотерапии свыше 6 мес и повторных курсов инстилляций химиопрепаратов [23]. В основном, внутрипузырная химиотерапия используется с целью снижения риска рецидивирования в послеоперационном периоде. Нет единого мнения о целесообразности проведения курса химиотерапии у пациентов с промежуточным риском.

Иммунотерапия внутрипузырными инстилляциями вакцины БЦЖ (6 еженедельных инстилляций для индукции иммунологической реакции и 3 поддерживающих цикла) является высокоэффективным методом предотвращения рецидивирования и, по некоторым данным, прогрессии опухоли [38]. Однако, ввиду опасности осложнений, вакцина БЦЖ не рекомендована больным группы низкого риска. Есть преимущества проведения поддерживающей терапии вакциной БЦЖ у больных с часто рецидивирующим раком мочевого пузыря, относящимся к группе высокого риска. Опыт показывает, что БЦЖ можно успешно применять у больных, которым не дало положительного эффекта внутрипузырное лечение химиопрепаратами, и наоборот.

Применение инстилляций химиопрепаратов и вакцины БЦЖ в подгруппе больных с опухолями мочевого пузыря T₁G₃ показало, что в 50% случаев можно избежать радикальной цистэктомии. Прогностически благоприятными факторами успеха консервативной тактики у этих пациентов являются папиллярный внешний вид опухоли и отсутствие сопутствующей карциномы *in situ*.

Стандартным подходом к лечению больных с инвазивным раком мочевого пузыря в большинстве стран явля-

ется радикальная цистэктомия, однако, в Великобритании чаще используют лучевую терапию и/или химиотерапию [10]. При выборе метода лечения этой категории пациентов следует принимать во внимание возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Установлено, что до 60% больных могут не соответствовать критериям отбора для проведения радикальной цистэктомии [29]. Альтернативным подходом может быть резекция мочевого пузыря с неoadъювантной или адъювантной химиотерапией и/или лучевой терапией.

Показания к радикальной цистэктомии – это инвазивный рак мочевого пузыря T₂–T_{4a}, N₀–N_X, M₀; поверхностные опухоли – T₁G₃; карцинома *in situ*, устойчивая к БЦЖ-терапии; папилломатоз мочевого пузыря. Кроме того, цистэктомию выполняют больным, у которых оказалось неэффективным менее радикальное лечение, а также при плоскоклеточном раке и аденокарциноме мочевого пузыря.

Лучевая терапия позволяет сохранить мочевой пузырь при переходноклеточных опухолях T₁–T₄, N₀, M₀. Не опубликовано результатов рандомизированных сравнений эффективности лучевой терапии и радикальной цистэктомии. Факторами, способствующими успеху лучевой терапии, являются отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств на органах таза, осложненных спаечной болезнью, а также отсутствие инфекции мочевых путей [6].

Лучевую терапию назначают в дозах до 68 Гр на 30–40 сеансов [18]. Нет единого мнения о целесообразности применения нескольких сеансов в день или одновременного применения системной химиотерапии и лучевой терапии [59,67]. Есть данные о том, что комбинация лучевой терапии и цисплатина позволяет добиться местного эффекта у 80% больных с опухолями T₂–T₃, однако, нет убедительных доказательств того, что это приводит к увеличению показателей выживаемости [72].

Брахитерапия (препаратами иридия, тантала или цезия) при опухолях мочевого пузыря является альтернативным способом лучевой терапии, который можно комбинировать с TUR. Местный эффект у отобранных больных с единичными новообразованиями T₂–T₃, имеющими менее 5 см в диаметре, наблюдается примерно в 80% случаев [54].

В целом для лучевой терапии у больных раком мочевого пузыря прогностически благоприятными факторами являются меньшая T-категория, наличие единичной опухоли небольших размеров, отсутствие расширения верхних мочевых путей и сопутствующей карциномы *in situ*, а также предшествующее проведение TUR видимых участков новообразования [24]. Несмотря на удовлетворительные в целом показатели 5-летней выживаемости (для T₁, T₂ и T₃ – 60–80%, 25–60%, 20–40% соответственно), у 50% больных наблюдается местное рецидивирование. Лучевая терапия может быть использована и при опухолях стадии T₁.

После радикальной цистэктомии по поводу инвазивного рака мочевого пузыря у 50% больных могут развиваться отдаленные метастазы. В связи с этим пациентам с

местнораспространенным опухолевым процессом проводят химиотерапию с цисплатином в комбинации с цистэктомией и лучевым лечением. Схемы с цисплатином используют также в качестве неoadъювантной и адъювантной терапии [75].

Неoadъювантная терапия – это эффективное в 60–80% случаев безопасное лечение, которое может привести к регрессии опухоли и перевести больных в категорию операбельных. Регрессия первичной опухоли до pT0 является прогностически благоприятным фактором, при котором показатель 5-летней выживаемости может достигать до 75%. Неoadъювантная комбинация лучевого лечения и химиотерапии может позволить сохранить мочевой пузырь у 40% больных с 5-летней выживаемостью 42–63% при наличии прогностически благоприятных факторов: небольших размеров и папиллярного строения опухоли, положительной реакции на химиотерапию и отсутствия гидронефроза [31].

Эффективность адъювантной химиотерапии при опухолях pT2, pT3 и pT4, а также при наличии метастазов (pN+) нуждается в доказательствах при помощи рандомизированных исследований.

У больных с отдаленными метастазами комбинированная терапия M-VAC имеет преимущества по сравнению с монохимиотерапией [49]. Недостатками применения M-VAC является высокая токсичность и низкий показатель средней продолжительности жизни больных (около 13 мес). К прогностически неблагоприятным факторам для проведения химиотерапии при раке мочевого пузыря относят высокий уровень щелочной фосфатазы, возраст старше 60 лет и неудовлетворительное общее состояние организма [23].

Таким образом, лечебный подход к больным раком мочевого пузыря определяется на основании их принадлежности к той или иной группе риска. В то же время становится очевидным, что традиционных критериев риска недостаточно для полноценного прогнозирования. Требуется дополнительные исследования для выбора индивидуального подхода к больному.

Согласно современным представлениям, прогноз у больных раком мочевого пузыря обусловлен общим состоянием организма, показателями, определяющими злокачественный потенциал новообразования, а также режимом и объемом проводимых лечебных мероприятий. Несмотря на многочисленные исследования в этой области, полученные данные противоречивы и предсказание агрессивности поведения каждой конкретной опухоли мочевого пузыря остается не до конца решенной задачей.

Прогностические факторы у больных раком мочевого пузыря

1. Демографические признаки

Возраст

Пол

2. Клинические признаки

Жалобы

Лабораторные показатели

Гидроуретеронефроз

Локализация опухоли

Размер опухоли

Мультилокулярность поражения мочевого пузыря

Характер роста новообразования

3. Морфологические признаки

Глубина инвазии опухоли

Степень дифференцировки опухолевых клеток

Характеристика ядерной зоны

Митотическая активность

Стромально-паренхиматозные взаимодействия в опухоли

Очаги кровоизлияния и некроза в опухоли

4. Цитогенетические признаки

Плоидность опухолевых клеток

Хромосомные изменения в клетках опухолей

Структура ядрышкообразующих районов хромосом опухолевых клеток

Иммунологические изменения при опухолях уротелия

Опухолевые антигены

Антигены группы крови

Онкогены

Белки-регуляторы клеточного цикла

Факторы, предсказывающие чувствительность к химиопрепаратам

Антигены, связанные с пролиферацией

Факторы ангиогенеза и его ингибиторы

Молекулы клеточной адгезии

Протеиназы внеклеточного матрикса и базальной мембраны

Рецепторы факторов роста

Пептидные факторы роста

Маркеры апоптоза

Возраст. Большинство специалистов считают, что у больных раком мочевого пузыря моложе 30 лет прогноз благоприятен, так как в этом возрасте, как правило, преобладают высокодифференцированные опухоли. J.A.Witjes и F.M.J. Debruyne [81], N.C.Briggs и соавт. [11] и S.Noguchi и соавт. [61] установили, что риск развития опухолевой прогрессии, возникновения рецидива и смерти от рака повышается у пациентов старше 65 лет. Наиболее полное исследование, основанное на результатах оценки 5-летней выживаемости, частоты и сроков рецидивирования 29 055 больных переходноклеточным раком мочевого пузыря, было проведено P.U.Malmstrom и соавт. [50]. Авторам удалось доказать, что возраст является независимым фактором риска, и прогноз у пациентов моложе 50 лет достоверно лучше, чем у больных старше 70-летнего возраста. По данным нашего исследования [3], лучшая выживаемость больных наблюдается в возрасте от 30 до 40 лет, затем она снижается и достигает минимума у больных 65–66-летнего возраста, после чего опять возрастает к 80 годам.

Пол. Большинство исследователей не относят пол к прогностическим факторам, однако, некоторым авторам

удалось выявить различия между мужчинами и женщинами, страдающими раком мочевого пузыря. Так, D.Hickey и M.S.Soloway [28] обнаружили, что инвазивные опухоли у женщин глубже врастают в стенку мочевого пузыря и чаще распространяются на соседние органы. С.Х.Аль-Шукри и В.Н.Ткачук [1] полагают, что для мужчин более характерен инфильтративный характер роста, большие размеры и глубина инвазии опухолей мочевого пузыря, что соответствует быстро прогрессирующему типу новообразований. Кроме того, ядра клеток рака мочевого пузыря у мужчин содержат большие количества ядрышек, что, очевидно, свидетельствует о большей пролиферативной активности новообразований [36].

Жалобы. Связь между жалобами больных раком мочевого пузыря и их выживаемостью отмечена многими исследователями. К числу прогностически неблагоприятных признаков относят жалобы на дизурию, которые встречаются при опухолях, расположенных в шейке мочевого пузыря, или сопутствуют инфильтративным формам рака; тотальную макрогематурию, характерную для инвазивных новообразований, а также боли в надлобковой области, что в большинстве случаев свидетельствует о переходе процесса на паравезикальную клетчатку [82].

Лабораторные показатели. Более высокое содержание лейкоцитов в периферической крови – это прогностически неблагоприятный признак, который, как правило, свидетельствует о значительной распространенности опухолевого процесса, осложненного инфицированием мочевых путей. Прогностически неблагоприятными также считаются высокие значения ряда биохимических показателей (креатинина, мочевины, билирубина, АЛТ), указывающие на нарушение функции почек и печени [23].

Гидроуретеронефроз при раке мочевого пузыря является прогностически неблагоприятным фактором, так как обычно свидетельствует о наличии инвазивной опухоли, врастающей в стенку органа вблизи устьев мочеточников, что может сопровождаться почечной недостаточностью и способствовать развитию инфекции мочевых путей [23].

Локализация опухоли. По данным ряда исследователей, у больных с локализацией опухоли мочевого пузыря в области шейки отмечаются более низкие показатели 5-летней выживаемости, а также более короткий «светлый» межрецидивный промежуток [80].

Размер опухоли. Большие размеры опухоли являются прогностически неблагоприятным признаком, связанным с высоким риском опухолевой прогрессии. Кроме того, у больных с поверхностными опухолями, диаметр которых превышает 5 см, наблюдается более короткий безрецидивный промежуток [55].

Мультилокулярность поражения мочевого пузыря. Мультилокулярное поражение мочевого пузыря опухолью является прогностически неблагоприятным фактором и связано с высоким риском рецидивирования и опухолевой прогрессии [8].

Характер роста новообразования. В отличие от папиллярных новообразований опухоли с инфильтрирую-

щим характером роста, как правило, являются первично инвазивными, а, следовательно, прогностически менее благоприятными [4, 41].

Глубина инвазии опухоли. Глубина инвазии рака мочевого пузыря является ведущим прогностическим фактором, положенным в основу современной клинической классификации [32]. Увеличению стадии заболевания в соответствии с категорией Т шкалы TNM соответствует повышение риска местного распространения опухоли и метастазирования, а также снижение выживаемости больных.

Степень дифференцировки опухолевых клеток. Известно, что высокая степень дифференцировки опухолевых клеток является прогностически благоприятным признаком у больных раком мочевого пузыря [12]. Однако принадлежность рака к той или иной категории клеточной атипичности определяется субъективно, что не может не сказываться на точности и воспроизводимости патологоанатомических заключений. Очевидно, что существует потребность в выделении показателей, которые позволили бы объективно и количественно отражать прогностически неблагоприятные тенденции развития опухоли.

Характеристика ядерной зоны. Одним из направлений объективизации степени злокачественности рака мочевого пузыря является измерение ядерно-цитоплазматического соотношения в клетках опухоли [13, 65]. H.G. van der Poel и соавт. [66] рекомендовали оценивать степень злокачественной трансформации уротелия, производя сравнительную оценку морфометрических показателей ядер первичной опухоли и ее последующих рецидивов. Авторы применяли компьютеризированную систему анализа изображения опухолевых клеток «Quanticyt», которая, сопоставляя результаты измерений с базой данных обследования более 2000 больных раком мочевого пузыря, определяла принадлежность пациентов к группе высокого, умеренного или низкого рисков опухолевой прогрессии.

Митотическая активность. Наиболее полное изучение митотической активности опухолей уротелия выполнили P.K.Lipponen и соавт. [44], которые доказали, что митотический индекс является фактором прогноза, значение которого по результатам многофакторного анализа превосходит показатель степени дифференцировки опухолевых клеток. Ими также была предложена новая система классификации опухолей мочевого пузыря, согласно которой больным рекомендовали лечение в зависимости от митотической активности новообразований.

Стромально-паренхиматозные взаимодействия в опухоли. Наряду с гипотезой автономности опухолевого роста, существует представление о наличии противоопухолевой резистентности. В процессе канцерогенеза в злокачественных клетках появляются различные структуры, обладающие антигенными свойствами и вызывающие иммунный ответ организма. Ведущая роль в реализации иммунных механизмов принадлежит клеточным реакциям, морфологическим проявлением которых является инфильтрация стромы опухоли и окружающей

соединительной ткани свободными клетками: лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, эозинофильными лейкоцитами, тучными клетками. Прогностическое значение степени выраженности лимфоцитарной инфильтрации в строме опухоли мочевого пузыря, а также ее связь с другими морфологическими характеристиками установили Н.М.Аничков и А.С.Толыбеков [2] на основании анализа медленно- и быстро прогрессирующих форм переходноклеточного рака.

Низкая продолжительность жизни наблюдается у больных раком мочевого пузыря с меньшей площадью соединительной ткани в опухоли [35]. В связи с тем, что рост стромы подчинен росту паренхимы опухоли, новообразования с относительно меньшим содержанием соединительной ткани, как правило, являются быстрорастущими и, следовательно, прогностически менее благоприятными.

Наличие кровоизлияний и очагов некроза в опухоли также относится к прогностически неблагоприятным признакам, которые чаще наблюдают в больших инвазивных опухолях мочевого пузыря [15].

Плоидность опухолевых клеток. Известно, что если в нормальных клетках содержание ДНК ядра диплоидно (2n), то в злокачественных клетках оно больше 2n и часто не кратно 2, т.е. анеуплоидно. Проточная цитометрия позволяет производить автоматизированную оценку плоидности опухоли. Многие исследователи отмечают прогностическое значение определения плоидности опухоли при помощи этого метода у больных с любой стадией рака мочевого пузыря [76, 78], а Y.Nosaka [30] и S.D.Fossa и соавт [21] – только при поверхностных формах заболевания.

Хромосомные изменения в опухолях уротелия. Согласно результатам исследования M.Turkus и соавт. [77], типичными для пациентов с рецидивирующим и инвазивным раком мочевого пузыря являются количественные и структурные изменения 1, 5, 8-й и 11-й хромосом.

Структуры ядрышкообразующих районов хромосом. Известно, что степень аргентофильности ядрышек в клетке связана с ее пролиферативным потенциалом, и в опухолевых клетках по сравнению с их нормальными аналогами обнаруживают большее количество аргентофильных гранул.

Наиболее полное изучение прогностического значения распределения ядрышковых организаторов выполнили P.K.Lipponen и соавт. [45] у 229 больных раком мочевого пузыря, находившихся под регулярным диспансерным наблюдением в течение 10 лет после операции. Обнаружена зависимость степени аргентофильности ядрышек от глубины инвазии опухоли, дифференцировки опухолевых клеток, поражения регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, а также доказана ее связь с выживаемостью пациентов.

Иммунологические нарушения при раке уротелия. В процессе трансформации переходноклеточного эпителия в злокачественную опухоль происходят изменения антигенной структуры тканей. При этом может происходить как появление новых антигенов, так и повреждение или утрата нормальных молекул – антигенов.

Опухолевые антигены представляют интерес в первую очередь как объекты, позволяющие при помощи моноклональных антител проводить неинвазивную диагностику злокачественной трансформации уротелия [33]. Несмотря на то, что в настоящее время исследователи изучают возможность применения целого ряда моноклональных антител, установлено, что лишь антиген Т-138 имеет прогностическое значение. Он представляет собой гликопротеин клеточной стенки и определяется в 15% поверхностных и 60% инвазивных опухолей мочевого пузыря. У 80% больных с опухолями Та и Т1, имеющими экспрессию Т-138, отмечается прогрессия заболевания [69], кроме того, этот признак является независимым фактором риска метастазирования рака.

Антигены групп крови в норме определяются на поверхности клеток переходного эпителия и могут быть утрачены в процессе опухолевой трансформации. В 80-х годах XX века существовало мнение, что степень их выраженности может служить прогностическим критерием. Более поздние исследования, выполненные с большим количеством больных, не подтвердили первичных обнадеживающих результатов и в настоящее время лишь антигены Lewis могут быть применены в качестве диагностических маркеров [15].

Онкогены. Онкогены содержатся в геноме нормальной соматической клетки и кодируют выработку ферментов-киназ, факторов роста и их рецепторов и, таким образом, регулируют клеточную пролиферацию. Транслокация, амплификации или точечная мутация онкогена может привести к развитию рака. Наиболее важными онкогенами, приводящими к злокачественной трансформации уротелия мочевого пузыря, являются *ras*, *erb-B2*, *EGF/EGFR*, *c-myc* и *mdm-2*.

Доказано, что гиперэкспрессия онкогена *c-H-ras* соответствует раннему рецидивированию поверхностного рака мочевого пузыря [20], а *c-myc* связан со степенью дифференцировки опухоли и не является прогностическим фактором [43]. *c-erb-B2* обнаруживают в низкодифференцированных новообразованиях у больных с низкой выживаемостью и более вероятным метастазированием [71], однако, он не дает дополнительной прогностической информации при известной глубине инвазии и степени дифференцировки [51]. Амплификация гена *mdm-2* при раке мочевого пузыря встречается редко и в сочетании с мутацией гена-супрессора *p53* является независимым прогностическим фактором прогрессии заболевания и низкой выживаемости больных [40].

Белки-регуляторы клеточного цикла. Наиболее изученными генами, вовлеченными в регуляцию клеточного цикла, являются гены-супрессоры опухоли *Rb*, *p53* и *p21*.

Rb – это ген-супрессор, инактивация которого является первым шагом в развитии инвазивных низкодифференцированных опухолей мочевого пузыря с низкими показателями выживаемости больных [16]. Мутация *p53* связана со стадией и степенью дифференцировки рака мочевого пузыря и является прогностически неблагоприятным фактором, характерным для высокого

риска опухолевой прогрессии [48]. Нет единства мнений в отношении прогностической ценности p53 в сравнении с определением глубины инвазии и степени анаплазии новообразований. J.P.Stein и соавт. [74] и D.Esrig и соавт. [19] считают, что p53 является единственным независимым, превосходящим по значимости глубину инвазии и степень дифференцировки фактором, прогнозирующим прогрессию. При этом P.K.Lipponen [42] и другие исследователи [46] не смогли воспроизвести эти результаты.

Ингибиторы циклин-зависимых киназ p21 и p27 блокируют каскад реакций, приводящих к пролиферации уротелия, и являются маркерами рака мочевого пузыря. В отличие от p53 и Rb, мутации p21 и p27 встречаются при этом заболевании редко. J.P.Stein и соавт. [73] установили, что экспрессия p21 является независимым фактором, предсказывающим местное рецидивирование рака и выживаемость больных после радикальной цистэктомии, а M.Migaldi и соавт. [53] доказали, что анализ p21 позволяет прогнозировать выживаемость больных с поверхностным раком мочевого пузыря. В то же время группа Finnbladder [47] не выявила преимуществ такого исследования при известных глубине инвазии и степени дифференцировки опухоли. Таким образом, до настоящего времени нет единых рекомендаций о применении p21 в качестве прогностического маркера при раке мочевого пузыря.

Отмечен достоверно более высокий уровень p27 в высокодифференцированных поверхностных папиллярных и медленно прогрессирующих опухолях, а уменьшение экспрессии p27 является фактором риска низкой выживаемости больных, как с поверхностными, так и инвазивными новообразованиями [34].

Факторы, предсказывающие чувствительность опухоли к химиопрепаратам. Доказано, что при альтерации p53 нарушается способность опухоли инициировать апоптоз, а, следовательно, она может становиться менее чувствительной к химиотерапевтическому воздействию [70]. Экспрессия гена мультилекарственной резистентности *mdr1* и избыточная продукция кодируемого им белка может приводить к появлению резистентного к лекарственным препаратам клеточного фенотипа [25], однако, результаты клинических исследований прогностической ценности этого показателя противоречивы [57, 58].

Антигены, связанные с пролиферацией. Пролиферативная активность клетки может быть оценена при помощи различных методик. К ним относятся подсчет количества митозов, анализ аргентофильных ядрышковых организаторов, исследование числа Ki-67-позитивных клеток, выявление антигена ядра пролиферирующей клетки (АЯПК) и т.д. Прогностическая ценность при поверхностном раке мочевого пузыря доказана для Ki-67 [83] и АЯПК [7] – как факторов, связанных с глубиной инвазии и степенью дифференцировки новообразований и являющихся независимыми маркерами прогрессии и рецидивирования.

Ангиогенез и ингибиторы ангиогенеза опухоли. Ангиогенез является неперенным условием опухолевого роста и метастазирования. Выделено несколько факторов-стимуляторов ангиогенеза: фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенин (интерлейкин-8). К ингибиторам ангиогенеза относят тромбоспондин-1, ангиостатин, эндостатин, интерфероны или ИЛ-1 и ИЛ-12. Согласно современным представлениям, многие из этих молекул могут служить прогностическими маркерами при раке мочевого пузыря.

Иммуногистохимическая окраска клеток эндотелия сосудов может быть использована для количественного анализа степени васкуляризации новообразования. При этом исследуют плотность распределения сосудов и микрососудов, увеличение которых соответствует повышенному риску рецидивирования и прогрессии рака, а также низкой выживаемости больных [64]. Следует, однако, отметить, что С.К.Hawke и соавт. [27] не смогли воспроизвести эти результаты.

Молекулы клеточной адгезии. Клетки поддерживают связь друг с другом и с внеклеточным матриксом посредством специальных структур, компонентами которых являются иммуноглобулиноподобные молекулы клеточной адгезии, кадхерины, интегрины, селектины, а также десмосомы и полудесмосомы. Эти молекулы обеспечивают различные функции клетки, среди которых межклеточное взаимодействие, эмбриогенез, реакции воспаления, иммунный ответ, а также апоптоз. Молекулы клеточной адгезии могут способствовать инвазии опухоли и метастазированию. Для переходноклеточного рака мочевого пузыря установлено, что снижение экспрессии E-кадгерина связано с глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухолевых клеток, а также с вероятностью рецидивирования и метастазирования [62]. Несмотря на то, что этот показатель связан с выживаемостью больных, при многофакторном анализе не было определено независимого прогностического значения и преимуществ над оценкой глубины инвазии и степени дифференцировки [68].

Интегринами называют семейство трансмембранных рецепторов белков внеклеточного матрикса, к которому относятся ламинин, коллаген и фибронектин. В уротелии они обеспечивают адгезию клеток, и, по данным некоторых исследователей [26], при раке их потеря или избыток может соответствовать агрессивному течению заболевания.

Протеиназы внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Ламинин-Р1 – это протеолитический фрагмент ламинина, основного белка базальной мембраны. Увеличение концентрации ламинина Р1 в сыворотке свидетельствует о разрушении базальной мембраны и связано с размером и количеством опухолей, но не со степенью их дифференцировки. Установлено также, что у больных раком мочевого пузыря с высокими уровнями ламинина Р1 чаще наблюдается рецидивирование после первичного лечения [56]. Потеря протеазы катепсина D также является прогностически неблагоприятным признаком [17].

Матриксные металлопротеиназы – это семейство ферментов, которые способны разрушать внеклеточный матрикс или базальную мембрану. Они играют важную роль в росте опухоли и метастазировании, так как обеспечивают миграцию и внедрение опухолевых клеток. Эти ферменты регулируются тканевыми ингибиторами и активаторами, которые определяются как в ткани новообразования, так и в моче больных раком мочевого пузыря. Увеличение экспрессии активатора металлопротеиназ-9 встречается в более инвазивных и менее дифференцированных опухолях и является признаком плохого прогноза [63].

Рецепторы факторов роста. Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР) – это трансмембранный гликопротеин, после активации которого под действием внутриклеточных тирозинкиназ происходит деление клетки. Эти рецепторы в норме располагаются вдоль базальной мембраны уротелия, но при переходноклеточном раке определяются во всех его слоях. При этом установлено, что избыток РЭФР является прогностически неблагоприятным маркером при раке мочевого пузыря, так как связан со стадией, степенью дифференцировки и плоидностью опухолевых клеток [52]. Доказано, что при многофакторном анализе экспрессия РЭФР имеет независимое прогностическое значение в отношении выживаемости больных [60].

Пептидные факторы роста. Факторы роста обеспечивают пролиферацию клетки и ее дифференцировку, а также регуляцию ангиогенеза и апоптоза. Установлено, что основные представители семейства пептидных факторов роста – эпидермальный фактор роста (ЭФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста (ТФР), фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) играют роль в развитии опухоли и ее прогрессии. Сведения о связи этих показателей с выживаемостью больных раком мочевого пузыря противоречивы и в настоящее время они не могут быть рекомендованы в качестве прогностических маркеров.

Маркеры апоптоза. Апоптоз регулируется семействами протеинов, к которым относятся системы bcl-2 и bax. P.Gazzaniga и соавт. [22] обнаружили связь между их ко-

личеством и рецидивированием опухолей мочевого пузыря, не зависящую от глубины инвазии и степени дифференцировки опухоли. Другой системой, регулирующей апоптоз, является комплекс Fas, который представлен трансмембранными белками и относится к рецепторам фактора некроза опухоли. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров приводит к активации лиганд Fas на поверхности клетки. Установлено, что альтерации гена Fas могут приводить к утрате способности клетки к апоптозу и являться прогностически неблагоприятным признаком [39].

Лечебные мероприятия. По данным К.Н.Kurth [37], между лечебными учреждениями существуют достоверные различия послеоперационной выживаемости больных раком мочевого пузыря и рецидивирования. Очевидно, что техника хирургического вмешательства и мастерство оператора также являются важными и прогностически значимыми признаками.

Таким образом, в настоящее время проводится активный поиск дополнительных прогностических критериев, которые могли бы позволить выявлять больных с высоким и низким рисками опухолевой прогрессии и рецидивирования. Идеальный опухолевый маркер должен быть объективным показателем, на значения которого не влияет человеческий фактор исследователя, он также должен предоставлять информацию, сопоставимую с данными гистопатологического заключения или результатами методов обследования, позволяющих получить изображение новообразования. Кроме того, он должен предсказывать течение заболевания, как при проведении, так и при отказе от лечебных мероприятий, а также прогнозировать успех терапии. К сожалению, такой показатель для рака мочевого пузыря до настоящего времени не выявлен.

Перспективы развития этой области исследований связаны с необходимостью стандартизации иммуногистохимических исследований опухоли и более широкого применения компьютеризированных методик анализа ее изображения. Прогностическая ценность большинства обнаруженных маркеров должна быть подтверждена проспективными сравнительными исследованиями.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. – СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 176 с.
2. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма, воспаление, опухоль. – Алма-Ата: Казахстан, 1987. – 311 с.
3. Корнеев И.А. Оценка факторов риска у больных раком мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 1996.
4. Шитлов В.И. Рак мочевого пузыря. – М.: Медицина, 1983. – 192 с.
5. Allard P., Bernard P., Fradet Y. et al. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer // Europ. Urol. – 1998. – Vol.81. – P.692-698.
6. Bentzen S., Overgaard J. Patient-to-patient variability in the expression of radiation-induced normal tissue injury // Semin. Radiat. Oncol. – 1994. – Vol.4. – P.68-80.
7. Blasco-Olaetxea E., Belloso L., Garcia-Tamayo J. Superficial bladder cancer: study of the proliferative nuclear fraction as a prognostic factor // Europ. J. Cancer. – 1996. – Vol.32. – P. 444-446.
8. Boccafosci C., Robutti F., Montefiore F., Betra P.G. A model to assess the risk of recurrences of superficial bladder cancer // Pathologica. – 1992. – Vol. 84 (1091). – P. 269-273.

9. Bouffloux C.H., Kurth K.H., Bono A. et al. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 EORTC randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short term versus long-term treatment // J. Urol. – 1995. – Vol. 153. – P. 934-941.
10. Bower M., Ma R., Savage P. et al. British urology surgery practice: Renal, bladder and testis cancer // Brit. J. Urol. – 1998. – Vol. 81. – P. 513-517.
11. Briggs N.C., Young T.B., Gilchrist K.W. et al. Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men // Cancer. – 1992. – Vol. 69(6). – P. 1445-1451.
12. Broders A.C. Epithelioma of genito-urinary organs // Ann.Surg. – 1922. – Vol. 75. – P. 574.
13. Colombel M.C., Pous M.F., Abbou C.C. et al. Computer assisted image analysis of bladder tumor nuclei for morphonuclear and ploidy assesment // Environ. Health Perspect. – 1993. –Vol. 101. (Suppl. 5). – P. 111-113.
14. Cookson M.S., Herr H.W., Zbang Z.F. et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome // J. Urol. – 1997. – Vol. 158. – P. 62-68.
15. Cordon-Cardo C., Reuter V.E., Finstad C.L. et al. Blood group related antigens in human urothelium: enhanced expression of precursors, LeX and LeY determinants in urothelial carcinoma // Cancer Res. – 1988. – Vol.48. – P.4113-4120.
16. Cordon-Cardo C., Waringer D., Petrylak D. et al. Altered expression of Rb gene product: prognostic indicator in bladder cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 1992. – Vol. 84. – P. 1251-1256.
17. Dickinson A.J., Fox S.B., Newcomb P.V. et al. An immunohistochemical and prognostic evaluation of cathepsin D expression in 105 bladder carcinomas // J. Urol. – 1995. – Vol. 154. – P. 237-241.
18. Duncan W., Quilty P.M. The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primary treated by radical megavoltage X-ray therapy // Radiother. Oncol. – 1986. – Vol. 7. – P. 299-310.
19. Esrig D., Elmajian D., Grosben S. et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer // New Eng. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1259-1264.
20. Fontana D., Bellina M., Scoffone C. et al. Evaluation of c-ras oncogene product (p21) in superficial bladder cancer // Europ. Urol. – 1996. – Vol. 29. – P. 470-476.
21. Fossa S.D., Berner A.A., Jacobsen A.B. et al. Clinical significance of DNA ploidy and S-phase fraction and their relation to p53 protein, c-erbB-2 protein and HCG in operable muscle invasive bladder cancer // Brit. J. Cancer. – 1993. – Vol. 68 (3). – P. 572-578.
22. Gazzaniga P., Gradilone A., Vercillo R. et al. Bcl-2/bax mRNA expression ratio as prognostic factor in low grade urinary bladder cancer // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol.69. – P. 100-104.
23. Geller N.L., Sternberg C.N., Penenberg D. et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin chemotherapy // Cancer. – 1991. – Vol. 67. – P. 1525-1531.
24. Greven K.M., Solin L.J., Hanks G.E. Prognostic factors in patients with bladder carcinoma treated with definitive irradiation // Cancer. – 1990. – Vol. 65. – P. 908-912.
25. Gros P., Fallows D.A., Groop J.M., Housman D.E. Chromosome-mediated gene transfer of multidrug resistance // Mol. Cell Biol. – 1986. – Vol. 6. – P. 3785-3790.
26. Grossman H.B., Lee C., Bromberg J., Liebert M. Expression of the alpha6 beta4 integrin provides prognostic information in bladder cancer // Oncol. Rep. – 2000. – Vol. 7. – P. 13-16.
27. Hawke C.K., Dalabunt B., Davidson P.J. Microvessel density as a prognostic marker for transitional cell carcinoma of the bladder // Brit. J. Urol. – 1998. – Vol. 81. – P. 585-590.
28. Hickey D., Soloway M.S. Does invasive bladder cancer differ between women and men ? // Urology. – 1988. – Vol. 32. – P. 183-185.
29. Holmang S., Hedelin H., Anderstrom C., Johansson S.L. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region // J. Urol. – 1997. – Vol. 158. – P. 389-392.
30. Hosaka Y. DNA ploidy pattern at flow cytometry as indicator of malignancy and prognosis in bladder cancer // Nippon Riasho. – 1992. – Vol. 50 (10). – P. 2426-2431.
31. International Collaboration of Trialists Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastin chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a randomised controlled trial // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – P. 533-540.
32. Jewett H.J., Strong G.H. Infiltrating carcinoma of the bladder: relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastasis // J.Urol. – 1946. –Vol. 55. – P. 366.
33. Kausch I., Bohle A. Molecular aspects of bladder cancer II – molecular diagnosis of bladder cancer // Europ. Urol. – 2001. – Vol. 39. – P. 498-506.
34. Korkolopoulou P., Christodoulou P., Konstantinidou A.E. et al. Cell cycle regulators in bladder cancer: a multivariate survival study with emphasis on p27Kip1 // Hum. Pathol. – 2000. – Vol. 31. – P. 751-760.
35. Korneyev I.A. Prognostic factors in urinary bladder cancer patients // European Urology Today. – 1997. – Vol. 7 (2). – P. 13.
36. Korneyev I.A., Mamaev N.N., Kozlov V.V. et al. Interphase argyrophilic nucleolar organiser regions and nucleolar counts in transitional cell bladder tumours // J. Clin. Pathol. Mol. Pathol. – 2000. – Vol. 53. – P. 129-132
37. Kurth K.H. Clinical characterization of risk profiles // Optimal therapy for patients with high-risk superficial bladder cancer – controversy and consensus. – Lubeck, 1997.

38. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B. et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and Tis transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study // J.Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1124-1129.
39. Lee SH, Lee JY, Park WS. et al. Transitional cell carcinoma expresses high levels of Fas ligand in vivo // B.J.U. Int. – 1999. – Vol. 83. – P. 698-702.
40. Lianes P, Orlow I, Zhang ZF. et al. Altered patterns of mdm-2 and tp-53 expression in human bladder cancer // J. Natl. Cancer. Inst. – 1994. – Vol. 86. – P. 1325-1330.
41. Lipponen PK. Histological and quantitative prognostic factors in transitional cell bladder carcinoma treated by cystectomy // Anticancer Res. – 1992. – Vol. 12 (5). – P. 1527-1532.
42. Lipponen PK. Over-expression of p53 nuclear oncoprotein in transitional-cell bladder cancer and its prognostic value // Int. J. Cancer. – 1993. – Vol. 53. – P. 365-370.
43. Lipponen PK. Expression of c-myc protein is related to cell proliferation and expression of growth factor receptors in transitional cell bladder cancer // J. Pathol. – 1995. – Vol. 175. – P. 203-210.
44. Lipponen PK, Eskelinen M, Jaubajnen H. et al. Clinical prognostic factors in transitional cell cancer of the bladder // Urol. Int. – 1993. – Vol. 50 (4). – P. 192-197.
45. Lipponen PK, Eskelinen MJ, Nordling S. Nucleolar organizer regions (AgNORs) as predictors in transitional cell bladder cancer // Brit. J. Cancer. – 1991. – Vol. 64 (6). – P. 1139-1144.
46. Liukkonen T, Lipponen P, Raitanen M. et al. Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFR, mitotic index and papillary status in primary superficial (stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study // Europ. Urol. – 1999. – Vol. 36. – P. 393-400.
47. Liukkonen T, Lipponen P, Raitanen M. et al. Evaluation of p21WAF1/CIP1 and cyclin D1 expression in the progression of superficial bladder cancer // Finbladder Group Urol. Res. – 2000. – Vol. 28. – P. 285-292.
48. Llopis J, Alcazar A, Ribal MJ. et al. P53 expression predicts progression and poor survival in T1 bladder tumors // Europ. Urol. – 2000. – Vol. 37. – P. 644-653.
49. Loebner P, Einhorn LH, Elson PJ. et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a Cooperative Group Study // J. Clin. Oncol. – 1992. – Vol. 10. – P. 1066-1073.
50. Malmstrom PU, Thorn M, Lindblad P. et al. Increasing survival of patients with urinary bladder cancer. A nationwide study in Sweden 1960–86 // Europ. J. Cancer. – 1993. – Vol. 29A (13). – P. 1868-1872.
51. Mellon JK, Lunec J, Wright C. et al. C-erb-B2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 321-326.
52. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma // Cancer Res. – 1990. – Vol. 50. – P. 2530-2537.
53. Migaldi M, Sgambato A, Garagnani L. et al. Loss of p21Waf1 expression is a strong predictor of reduced survival in primary superficial bladder cancers // Clin. Cancer Res. – 2000. – Vol. 6. – P. 3131-3138.
54. Moonen LM, van Horenblas S, Van der Voet JC. et al. Bladder conservation in selected T1G3 and muscle-invasive T2-T3a bladder carcinoma using combination therapy of surgery and iridium-192 implantation // Brit. J. Urol. – 1994. – Vol. 74. – P. 322-327.
55. Mori Y, Arima M, Shimada K. et al. Treatment of 300 patients with bladder cancer // Hinyokika Kyo. – 1991. – Vol. 37 (10). – P. 1235-1241.
56. Mungan U, Kirkali G, Celebi I, Kirkali Z. Significance of serum laminin P1 values in patients with transitional cell carcinoma of the bladder // Urology. – 1996. – Vol. 48. – P. 496-500.
57. Naito S, Sakamoto N, Kotoh S. et al. Correlation between the expression of p-glycoprotein and multidrug-resistant phenotype in transitional cell carcinoma of the urinary tract // Europ. Urol. – 1992. – Vol. 22. – P. 158-152.
58. Nakagawa M, Emoto A, Nasu N. et al. Clinical significance of multidrug resistance associated protein and p-glycoprotein in patients with bladder cancer // J. Urol. – 1997. – Vol. 157. – P. 1260-1264.
59. Naslung I, Nilsson B, Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer // Acta Oncol. – 1994. – Vol. 33. – P. 397-402.
60. Neal DE, Marsch C, Bennett MK. et al. Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumors // Lancet. – 1985. – Vol. 1 (8425). – P. 366-368.
61. Noguchi S, Kubota Y, Shuin T. et al. Clinical observations on bladder cancer – differences in clinical features with age // Hinyokika Kyo. – 1993. – Vol. 39 (12). – P. 1131-1138.
62. Otto T, Birchmeier W, Schmidt U. et al. Inverse relation of E-cadherin and autocrine motility factor receptor expression as a prognostic factor in patients with bladder carcinomas // Cancer Res. – 1994. – Vol. 54. – P. 3120-3123.
63. Ozdemir E, Kakebi Y, Okuno H, Yoshida O. Role of matrix metalloproteinase-9 in the basement membrane destruction of superficial urothelial carcinomas // J. Urol. – 1999. – Vol. 161. – P. 1359-1363.
64. Ozer E, Mungan MU, Tuna B. et al. Prognostic significance of angiogenesis and immunoreactivity of cathepsin D and type IV collagen in high-grade stage T1 primary bladder cancer // Urology. – 1999. – Vol. 54. – P. 50-55.

65. Petraki C., Stefanakis S., Petraki K. et al. The prognostic importance of the morphological subdivision of the grade II superficial bladder cancer // *Histol. Histopathol.* – 1994. – Vol. 9 (1). – P. 23-26.
66. van der Poel H.G., van Cauberg R.D., Boon M.E. et al. Kariometry in recurrent superficial transitional cell tumors of the bladder // *Urol. Res.* – 1992. – Vol. 20 (5). – P. 375-381.
67. Pollack A., Zagras G.K. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder // *Sem. Urol. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 86-95.
68. Protheroe A.S., Banks R.F., Mziba M. et al. Urinary concentrations of the soluble adhesion molecule E-cadherin and total protein in patients with bladder cancer // *Brit. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 80. – P. 273-278.
69. Ravery V., Colombel M., Popov Z. et al. Prognostic value of epidermal growth factor-receptor, T-138 and T43 expression in bladder cancer // *Brit. J. Cancer.* – 1995. Vol. 71. – P. 196-200.
70. Sarkis A., Bajorin D.F., Reuter V.E. et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC // *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 1384-1390.
71. Sato K., Moriyama M., Mori S. et al. An immunohistologic evaluation of c-erb-B2 gene product in patients with urinary bladder carcinoma // *Cancer.* – 1992. – Vol. 70. – P. 2493-2498.
72. Shipley W.U., Van der Schueren E., Kitagawa T. et al. Guidelines for radiation therapy in clinical research in bladder cancer // *Developments in Bladder Cancer.*
73. Stein J.P., Ginsberg D.A., Grossfeld G.D. et al. Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 1072-1079.
74. Stein J.P., Grossfeld G.D., Ginsberg D.A. et al. Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 645-659.
75. Sternberg C.N. The treatment of advanced bladder cancer // *Ann Oncol.* – 1995. – Vol.6. – P.113 - 126.
76. Toyota K., Nagamori S., Kasbiwagi A. et al. Flow cytometric analysis of the DNA content in the urinary bladder cancers treated by radical cystectomy and pre-operative irradiation // *Nippon Hiyokika Gakkai Zasshi.* – 1992. – Vol. 83 (12). – P. 2050-2057.
77. Tyrkus M., Powell I., Fakr W. Cytogenetic studies of carcinoma in situ of the bladder: prognostic implications // *J. Urol.* – 1992. – Vol. 148 (1). – P. 44-46.
78. Wang XZ., Ma YJ., Zheng JF., Qin HY. DNA-malignancy-grading of bladder tumor and its clinical significance // *Chin. Med. J. Engl.* – 1992. – Vol. 105 (10). – P. 856-859.
79. Waters W.B. Invasive bladder cancer – where do we go from here? Editorial // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155. – P. 1910-1911.
80. Witjes J.A. Prognosis and treatment of superficial bladder cancer, Nijmegen, Drukkerij Quickprint, 1993.
81. Witjes J.A., Debruyne F.M.J. Bladder carcinoma in patients less than 40 years of age // *Urol. Int.* – 1989. – Vol. 44. – P. 81-83.
82. Wolf H. Prognostic factors in bladder carcinoma // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1991. – Vol. 138. – P. 153-160.
83. Wu T., Chen J.N., Lee Y.H., Huang J.K. The role of bcl-2, p53 and ki-67 index in predicting tumor recurrence for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163. – P. 758-760.

Поступило в редакцию 16.11.2003 г.