

## **Роль лучевых и лабораторных методов исследования в диагностике рака мочевого пузыря.**

*Нестеров П.В., ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий», г. Москва.*

### **Резюме**

В диагностике и мониторинге рака мочевого пузыря (РМП) применяется весь арсенал диагностических тестов. Среди лучевых методов диагностики активно используются УЗИ, РКТ и МРТ. Среди молекулярно-биологических тестов, наряду с большим количеством онкомаркеров для диагностики РМП, одним из основных методов остается цитологическое исследование осадка мочи. Все более широкое применение находит метод проточной цитометрии осадка мочи. Невзирая на это, процент допускаемых диагностических ошибок при обследовании больных с РМП остается высоким, что диктует необходимость разработки новых диагностических алгоритмов этого заболевания.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, лучевая и лабораторная диагностика, УЗИ, РКТ, МРТ, осадок мочи, цитологические исследования, проточная цитометрия

### **Nesterov P.V.**

The role of radiological and laboratory methods of investigation in diagnostics of cancer of the bladder.

Federal State Enterprise "Russian Scientific Center of Roentgenoradiology" of Rosmedtechnology Department

### **Summary**

Bladder cancer is diagnosed mostly by MRT, sonography, CT and cytology of urine sediment. Flow cytometry of urine sediment is actively introduced into clinical practice. High rate of diagnostic mistakes makes it necessary to develop new diagnostic algorithms for that disease.

Keywords: bladder cancer, radiological and laboratory diagnostics, MRT, sonography, CT, urine sediment, cytology, flow cytometry

### **Оглавление:**

**Эпидемиология рака мочевого пузыря.**

**Представления о морфологии и генезе рака мочевого пузыря.**

**Общие вопросы диагностики рака мочевого пузыря.**

**Цитологическое исследование осадка мочи в диагностике рака мочевого пузыря.**

**Онкомаркеры рака мочевого пузыря.**

**Проточная цитофлуориметрия в диагностике рака мочевого пузыря.**

**Лучевая диагностика рака мочевого пузыря.**

### **Эпидемиология рака мочевого пузыря.**

Рак мочевого пузыря является достаточно частой патологией: его встречаемость составляет примерно 2–5% от всех новообразований и 30-40% опухолей мочеполовой системы; занимает второе место после рака предстательной железы. Ежегодно в мире диагностируется до 200 000 новых случаев рака мочевого пузыря, 66 тысяч из которых приходится на европейский континент [53, 70,73].

В структуре онкологической заболеваемости в России РМП занимает 11-е место; его частота достигает ориентировочно 10–15 случаев на 100 000 человек в год. По данным на 2005г в структуре онкологической заболеваемости в России частота РМП достигает ориентировочно 15,1 случаев на 100 000 человек в год у мужчин и 3,5 у женщин [37,39,48]. В структуре онкозаболеваемости в нашей стране, на долю рака мочевого пузыря, приходится 2,6%. В России мужчины болеют значительно чаще, чем женщины. К территориям с высоким уровнем заболеваемости мужчин относятся Сахалинская, Камчатская и Еврейская автономная область (16,8—23,1 о/0000), женщин — Магаданская и Томская области, республика Алтай (3,5—5,8 о/0000) [2,30,37,39]. При этом III–IV стадии заболевания в 2005 году были выявлены у 39,7% пациентов [39].

Для РМП в исключительной мере характерно нарастание заболеваемости с возрастом. Опухоли мочевого пузыря почти не выявляются у людей моложе 35 лет, однако, после 65 лет вероятность возникновения РМП резко увеличивается - 2/3 случаев рака мочевого пузыря возникает у лиц старше 65 лет [24].

Показатели летальности больных злокачественными новообразованиями в течение года после установления диагноза являются одним из наиболее объективных параметров, отражающих состояние диагностики и лечения данной категории больных. Среди заболевших РМП летальный исход, связанный с основным диагнозом, отмечается у 20–25% пациентов, причем летальность на первом году жизни после установления онкологического диагноза составляет 32.2% [24,75].

Ежегодно в мире от рака мочевого пузыря умирает 132,4 тыс. человек (в России — 7,4 тыс.). В структуре умерших от злокачественных новообразований его доля составляла 2,6%. Среди причин смерти мужского населения в возрасте 70 лет и старше рак мочевого пузыря занимает 5-е место (5,6%) после рака легкого, желудка, колоректального рака и рака предстательной железы. В 2003 г. значительно выше, чем в среднем по России (7,1 и 0,8 о/0000 соответственно у мужчин и женщин), стандартизованные показатели смертности от рака мочевого пузыря были в Магаданской области (13,9 и 2,4 о/0000), а также у мужчин в Сахалинской области (13,4 о/0000) и у женщин в Томской области и Якутии (по 1,5 о/0000) [2].

### **Представления о морфологии и генезе рака мочевого пузыря.**

Н.М. Аничков и А.С. Толыбеков (1987г.), проводя исследования с целью установления параметров нормы отметили, что к 50-ти летнему возрасту в 65% случаев эпителий оболочки стенки мочевого пузыря претерпевает воспалительную гиперплазия с формированием гнезд фон Брунна, в 12% случаев образуются железистые и кистозные структуры, в 10% случаев плоскоклеточные изменения, а на относительную норму остается лишь 13% [4].

Рак мочевого пузыря (РМП) относится к злокачественным эпителиальным опухолям, из которых наиболее часто встречается переходноклеточный рак, на долю которого приходится до 90% всех форм опухолей. К другим формам рака мочевого пузыря относят плоскоклеточный рак, аденокарциному и недифференцированный рак, которые составляют до 10% случаев [20,28,34]. Рак мочевого пузыря представляет собой опухоль, обладающую высокой способностью, как к рецидиву, так и прогрессированию после проведенного лечения [19,29,155]. В генезе переходноклеточного рака ведущая роль принадлежит камбиальным элементам переходного эпителия, которые, малигнизируясь, могут сохранить определенную способность к созреванию. В переходноклеточном раке они достигают разной степени дифференцировки. Макроскопически такие опухоли напоминают цветную капусту. Как правило, они характеризуются папиллярным ростом и соединяются со стенкой мочевого пузыря ножкой различной толщины. По мере снижения степени дифференциации переходноклеточных опухолей характер роста их меняется от папиллярного

(экзофитного) к инфильтрирующему (эндофитному) без папиллярного компонента [14,28]. При этом обычно наблюдается некоторая асинхронность между степенью дифференциации клеточных элементов и глубиной прорастания стенки мочевого пузыря [14].

Переходноклеточный рак мочевого пузыря условно делят на две большие группы – поверхностные (категории Tis, Ta и T1) и инфильтрирующие (категории T2, T3 и T4) опухоли [24,88].

Мышечный слой мочевого пузыря является разделительной границей для обеих групп. Там, где новообразования мочевого пузыря не достигают глубины мышечного слоя, они относятся к поверхностному раку (Tis, Ta, T1) [24,60,69,170]. При вовлечении в процесс мышечной оболочки или в случаях более глубокого распространения опухоли речь идет об инвазивных формах рака (T2-T4). Переходноклеточные опухоли могут расти как экзофитно-папиллярные, так и эндофитно-инфильтрирующие [21,23,29,126].

Степень зрелости опухолей, наряду со стадией определяют клиническое течение, прогноз заболевания, а также метод лечения [34]. Поверхностно растущие опухоли наиболее хорошо дифференцируются по степени клеточной анаплазии (G), хотя на сегодняшний день еще сохраняются некоторые противоречия в точности их критериев и терминологии, особенно это относится к папиллярным опухолям [141].

Переходноклеточный высококодифференцированный рак (G1) характеризуется папиллярным ростом и обычно редко прорастает базальную мембрану. Опухоль имеет вид разветвленных ворсинчатых разрастаний, иногда напоминающих папиллому. Ворсинки опухоли отличаются широким эпителиальным слоем – более 6 рядов клеток. В переходноклеточном высококодифференцированном раке сохраняются некоторые ультраструктурные особенности, характерные для переходного эпителия, в частности разделение опухолевых клеток на базальные, промежуточные и покровные [14,173]. Рецидивы переходноклеточных типов рака G1 обусловлены молекулярно-генетическими нарушениями, а не самостоятельным проявлением предрасположенности мочевого пузыря к неопластическому росту, как это трактовалось до недавнего времени [29].

Переходноклеточный умереннокодифференцированный рак (G2) обычно сохраняет папиллярную форму и характеризуется инфильтрирующим ростом, но отсутствует прорастание *lamina propria*. Ворсинки имеют широкий эпителиальный слой, в котором ряды клеток почти не дифференцируются. Резко выступают такие признаки, как атипия, дисконфлексация клеток. Последние отличаются выраженным полиморфизмом, сохраняя черты переходного эпителия. В клетках переходноклеточного умереннокодифференцированного рака органоспецифичность выражена в меньшей степени, чем в клетках высококодифференцированного рака. Однако местами в опухоли еще четко определяются ультраструктурные особенности покровных, промежуточных и базальных клеток переходного эпителия. Преобладают клеточные элементы, соответствующие по ультраструктуре базальным клеткам [14,29].

Переходноклеточный низкокодифференцированный рак G3. При макроскопическом исследовании он имеет вид грубоворсинчатого образования на короткой и широкой ножке. Отмечается прорастание *lamina propria* и выраженный атипизм эпителиальных клеток. Уротелиальные ворсины покрыты беспорядочно расположенными клетками со значительным анизокариозом и гипехромазией [29].

Вместе с тем необходимо отметить, что широко известна вариабельность заключений различных морфологов относительно градации опухоли. В этом плане отмечается большая разница в трактовке специалистами стадий и степеней поверхностного рака [152].

Недифференцированный рак имеет бугристую форму, поверхность его часто изъязвлена, рост всегда инфильтрирующий. Микроскопическая картина однообразна. Опухоль состоит из солидных пластов, т.е. из полиморфных клеток, в которых не обнаруживаются признаков дифференциации. Клетки располагаются хаотично, встречаются многочисленные атипичные митозы и часто выявляются очаги плоскоклеточной или железистой метаплазии. Обнаруживаются зоны некроза и кровоизлияний [14].

Плоскоклеточный рак представляет собой плотное солидное образование, грибовидной или блюдцеобразной формы, безворсинчатое, склонен к инфильтративному росту (прорастает подслизистую основу и мышечную оболочку). Опухоль может быстро изъязвляться и распадаться. Слизистая оболочка вокруг него обычно отечная, гиперемированная [36]. Различают две разновидности плоскоклеточного рака: высокодифференцированный (ороговевающий) и менее дифференцированный (неороговевающий). Микроскопически ороговевающий плоскоклеточный рак состоит из крупных опухолевых комплексов, часто сливающихся между собой. Неороговевающий плоскоклеточный рак содержит комплексы, состоящие из резко полиморфных эпителиальных клеток с большим неправильной формы ядром и множественными гипертрофированными ядрышками [14,36].

Первичная аденокарцинома мочевого пузыря чаще встречается у мужчин и локализуется преимущественно в области верхушки, мочепузырного треугольника или шейки мочевого пузыря и характеризуется выраженной агрессивностью. Аденокарциномы мочевого пузыря чаще имеют узловатую или грибовидную форму, нередко – с изъязвленной поверхностью. Однако встречаются и папиллярные опухоли. Глубина прорастания стенки мочевого пузыря бывает различной. На всем протяжении опухоль однородна, в различных участках идет формирование крупных или мелких железистых структур в виде трубочек, выстланных кубическим или цилиндрическим эпителием разной степени зрелости. В зависимости от величины желез различают крупно- и мелкоячеистые аденокарциномы [14,160].

В качестве причины высокой частоты рецидива и степени прогрессирования рака мочевого пузыря следует указать не только наличие тяжелых дисплазий и *carcinoma in situ*, но и не замеченных или пропущенных при трансуретральной резекции опухолей. При обследовании от 2 до 6 недель после первичного вмешательства (ТУР) в 38%-63% случаев при повторных резекциях еще обнаруживаются остаточные опухоли. Даже тогда, когда при первичной резекции была обнаружена только солитарная папиллярная опухоль, в 25% случаев при повторных резекциях выявляются другие злокачественные образования. Это подтверждает утверждение о том, что рак мочевого пузыря – заболевание всей слизистой оболочки [19,60,137].

### **Общие вопросы диагностики рака мочевого пузыря.**

В России результаты деятельности медицинских учреждений общего профиля по активному выявлению злокачественных новообразований можно оценить как неудовлетворительные. Помимо уменьшения общего объема населения, охваченного системой профилактических осмотров, очевидно снижение ее качества. Так, в России количество больных РМП, выявленных при профилактических осмотрах составило всего

1,8%. Достаточно редким событием остается диагностика новообразований в преинвазивной стадии [49].

При ведении больных с уротелиальным раком мочевого пузыря уролог сталкивается с двумя важнейшими проблемами, обуславливающими необходимость длительного диспансерного наблюдения и профилактической иммуно- и/или химиотерапии. Это проблема рецидива опухоли после трансуретральной резекции и проблема прогрессирования, т.е. инвазия – переход опухоли из поверхностной в глубокую и метастазирование. Частота рецидивирования составляет 60-85%, а прогрессия 20% при папиллярном раке, раке in situ 30% [86,140].

К причинам рецидива относятся очаги рака in situ, пропущенные при первой ТУР, возможность имплантации клеток при первой операции, неустраненные этиологические факторы [19,137].

Ранняя диагностика рака мочевого пузыря и выявление рецидивов заболевания является ключом к лучшему результату лечения и более благоприятному прогнозу [45,170].

Ранняя и точная диагностика РМП имеет большое значение для выбора метода лечения, оценки прогноза и тактики послеоперационного ведения больных [14,20]. При этом существенную роль играют: вариант гистологического строения, степень дифференцировки опухоли а также локализация и распространенность опухоли [21].

### **Цитологическое исследование осадка мочи в диагностике рака мочевого пузыря.**

Метод оказался чрезвычайно прост и неинвазивен. В настоящее время он повсеместно используется в клинической практике с целью раннего выявления РМП, при этом, патогномичными признаками рака мочевого пузыря являются присутствие в осадке одиночных опухолевых клеток или их комплексов, а вероятная достоверность первичной цитологической диагностики в среднем составляет 45-83% [25,26,87]. Цитология мочи имеет определяющее значение для скрининга рака после органосохраняющего лечения, а также как метод мониторинга после лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря [29]. Было также отмечено, что чувствительность цитологического исследования повышается по мере уменьшением дифференцировки опухоли и все же ложноотрицательные результаты могут составлять до 40%. Возможны и ложноположительные результаты вследствие реактивных изменений слизистой оболочки мочевыводящих путей [14]. В первую очередь результаты исследования зависят от квалификации и опыта цитолога, опухольспецифической характеристики, степени дифференцировки опухоли, технических проблем забора материала и качество приготовления образца [15,29]. Многие авторы отмечают ценность этого метода в диагностике именно средне- и низкодифференцированных опухолей мочевого пузыря, а также cancer in situ [25,29,156].

При всех плюсах цитологического исследования мочи, данный метод диагностики хорошо зарекомендовал себя лишь при низкодифференцированных опухолях, а в случае высокой дифференцировки опухоли диагностическая ценность цитологического исследования недостаточно высока. Исследование эксфолиативного материала также сопряжено с рядом методологических трудностей: изменение морфологии клеточных элементов под действием рН мочи, наличие сопутствующей воспалительной реакции и т.д. Предшествующая лучевая терапия, внутривезикулярная химиотерапия могут увеличивать частоту ложно-положительных результатов на 12% [31,77].

При этом большинство исследователей указывают, что чаще всего единственным методом диагностики внутриэпителиального рака является повторное цитологическое исследование, особенно у мужчин с хроническими рецидивирующими циститами, при наличии или отсутствии бактериурии [25,145]. И все же, не взирая на простоту и

неинвазивность его выполнения, цитологическое исследование остается вспомогательным методом диагностики РМП [51,185].

### **Онкомаркеры рака мочевого пузыря.**

Для выявления рецидивов рака мочевого пузыря осуществляется наблюдение за больными: контрольная цистоскопия через каждые 3 месяца в первые 1,5 – 2 года, 1 раз в 6 месяцев в последующие 2 года [131], в том числе с флюорохромами, гистопатологическое исследование, исследование на маркеры прогрессии и рецидивирования. Такой контроль позволяет надежно обнаружить рецидивные опухоли. Однако цистоскопия, даже с использованием фиброцистоскопа, наряду с преимуществами имеет и ряд недостатков, среди которых на первом месте стоит неудобство для больного, вероятность осложнений, в первую очередь инфекционных, высокая стоимость, необходимость высококвалифицированного персонала. По данным Almallah Y.Z. и соавт. [55], риск развития инфекции, даже после фиброцистоскопии составляет 10%. Тем не менее, до настоящего времени, золотым стандартом обнаружения рецидива поверхностного уротелиального РМП является контрольная цистоскопия с биопсией. С их помощью устанавливается стадия и степень дифференцировки опухоли, которые необходимы для прогноза и выбора метода лечения.

В последние годы внимание исследователей сосредоточено на поиске различных онкомаркеров рака мочевого пузыря [72,80]. В настоящее время разработаны методы ранней диагностики РМП, основанные на опухолеассоциированных антигенах [17,21,22,131,164]. Кроме этого создано большое количество моноклональных антител, специфичных для переходноклеточного РМП (M344, 19A211, T138 и др.). Данные антитела взаимодействуют с антигенными структурами, присутствующими только на клетках переходноклеточного РМП и отсутствующими на клетках нормального уротелия [91,105]. Конечной целью исследований посвященных диагностике рецидива РМП является открытие такого маркера, или комбинации маркеров, позволяющих отказаться от цистоскопии в послеоперационном периоде в пользу менее инвазивных лабораторных исследований мочи и крови. Для этого необходима высокая специфичность, т.к. в обратном случае тест будет давать много ложно-положительных результатов, а значит дополнительных цистоскопий. В тоже время маркер должен иметь достаточную чувствительность, по крайней мере, для низкодифференцированных опухолей G3 из-за высокой частоты прогрессии.

В последние два десятилетия разработаны и применяются различные биологические маркеры позволяющие прогнозировать течение заболевания, выявлять наиболее агрессивные опухоли с целью осуществления более тщательного мониторинга. К таким маркерам относят - p53, Ki-67, bcl-2 [184]. Красноречивые результаты были получены в исследовании Ong F. et al., в результате которого было отмечена высокая экспрессия bcl-2 в мышечно-инвазивных опухолях (63%), что определило более низкий местный контроль за заболеванием и низкую трех летнюю выживаемость. А наличие сочетания экспрессии bcl-2 и p53 у пациентов страдающих инвазивным раком мочевого пузыря определило значительное снижение 3-х летней выживаемости и безрецидивной выживаемости [151]. Некоторое время назад в моче больных был выявлен фрагмент цитокератина (UBC), характерный для быстро делящихся клеток эпителия. UBC-тест отличается высокой специфичностью (76,8%) и чувствительностью (72%) для РМП [22].

Б.П. Матвеев с соавт. (2001) в связи с простой и доступностью ВТА-Stat Test (Bladder Tumor Antigen) рекомендуют его широкое применение в амбулаторной практике. ВТА-Stat Test является иммунохроматографическим методом, позволяющим проводить с использованием моноклональных антител анализ антигена опухоли мочевого пузыря в моче. Большим достоинством метода является простота и доступность выполнения его в амбулаторных условиях. Авторы отмечают, что по мере нарастания стадии рака мочевого пузыря повышается результативность данного теста с 50

до 90%. Проводилось сравнение ВТА-Stat Test с другим иммунным методом определения антигена, ассоциированного со злокачественной опухолью мочевого пузыря - ВТА-ТРАК Test. Этот тест более сложен в использовании, а поэтому используется в лабораториях. По своим диагностическим возможностям он несколько точнее в определении антигена рака мочевого пузыря и может применяться как самостоятельно так и для подтверждения результатов ВТА-Stat Test [24]. V. Serretta с соавт. (2000) провели сравнительное изучение трех маркеров – ВТА-Stat, ВТА-Trak и NMP22 для мониторинга за рецидивом поверхностного рака мочевого пузыря у 179 пациентов. У 55 больных отмечался рецидив и 124 были свободны от него. Чувствительность тестов составила 74,5 и 62% со специфичностью 55,6 и 79% соответственно для NMP22, ВТА-Stat и ВТА-Trak. Все же, по мнению многих авторов все эти тесты необходимо рассматривать как дополнение к цистоскопии [64,97,167,171]. В другом исследовании, Alberto DelNero с соавт. изучали диагностическую ценность NMP22 в сравнении с цитологическим исследованием осадка мочи и ВТА-Stat Test. В исследование были включены 105 пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря в стадии Та-Т1. Метод определения NMP22 оказался положительным в 83,3% случаев при Та стадии заболевания и в 97,7% при Т1 стадии, при этом ложно положительные результаты были получены в 23,3% случаев. ВТА-Stat Test показал следующие показатели чувствительности 26,6% - Та стадия и 66,6%- Т1 стадия, при этом ложно положительные результаты были получены в 30% случаев. Цитологическое исследование оказалось наименее чувствительным тестом – 20% при Та стадии и 64,4% при Т1 стадии, но при этом не было получено ни одного ложноположительного результата. В зависимости от степени клеточной анаплазии опухоли, все три теста показали наибольшие показатели чувствительности при низкодифференцированных опухолях 97,2%, 70% и 80 % соответственно [54].

Следует отметить, что до настоящего времени достаточно надежного теста пока не существует. Многие из перечисленных маркеров еще изучаются и не нашли широкого практического применения в клинической онкологии [21,73,100].

Большинство вариантов молекулярной диагностики РМП обладает почти 100% чувствительностью. Однако недостатком данной группы тестов является большая частота ложноположительных результатов, что обуславливает низкую специфичность и требует назначения уточняющей цистоскопии. По мнению Konety В.Р. и соавт. [122], специфичность мочевых маркеров повышается при одновременном выполнении набора тестов или анализа одного маркера с одновременным цитологическим исследованием. Недавнее исследование показало, что лейкоцитурия, пиурия и гематурия вместе или по отдельности снижают специфичность мочевых маркеров в среднем на 10% [56]. Таким образом, применение молекулярной диагностики для раннего выявления РМП у здоровых людей представляется на настоящий момент преждевременным. Однако методы ДНК- и РНК-детекции уже находятся на стадии внедрения в тех клиниках, которые делают акцент на послеоперационный мониторинг рецидива опухолей мочевого пузыря [121].

### **Проточная цитофлуориметрия в диагностике рака мочевого пузыря.**

В настоящее время большое распространение получил автоматизированный метод диагностики опухолей – проточная цитофлуориметрия (далее в тексте проточная цитометрия) [21,129].

С внедрением этого метода появилась возможность сопоставить показатели, имеющие прямое отношение к агрессивности опухолевого роста (тип плоидности опухоли и степень пролиферативных процессов) с другими клинико-морфологическими критериями прогноза и взаимно дополнить их. Использование этого метода дало возможность, в совокупности с клиническими параметрами, высказать предположение о прогностической значимости показателей плоидности и пролиферативной активности клеток злокачественных новообразований, получаемых с помощью данного метода [125,177].

В 1936 году шведский исследователь Caspersson Т. поставил своей целью используя микроскопы с кварцевой оптикой сфотографировать клетки в УФ свете. На фотографиях, полученных таким образом, ядро резко контрастировало с цитоплазмой. Это происходило, как потом выяснилось, из-за высокой поглотительной способности ДНК. Количество ДНК в клетках (ядрах) пропорционально общему содержанию хромосомного материала. На долю нормально соматической клетки человека, имеющей диплоидный набор хромосом ( $2n$ ), приходится  $6,3 \pm 0,5 \text{ pg}$  ( $10^{12} \text{ g}$ ) ДНК. В количественной цитохимии наряду с понятием «плоидность», выражаемое в числе хромосом ( $n$ -number), появилось понятие единицы плоидности «с» (content-содержание), обозначающее количество ДНК в ядре клетки. Таким образом, содержание ДНК в диплоидной клетке, находящейся в G<sub>0</sub>/1 фазе клеточного цикла, соответствует 2с его значению, в S-фазе клеточного цикла -3с, в G<sub>2</sub>+М-фазе – 4с.

Используя классические работы Reynolds O. 1883г. по гидродинамической фокусировке клеток, Crosslan-Taylor J. В 1953 году (цитата по 149) создал принципиальную модель проточного анализатора, смысл которого в том, что исследуемые клетки впрыскивались в центр быстро движущегося в том же направлении потока жидкости. Скорость движения поступающих клеток быстро возрастала, и при отсутствии турбулентных движений они выстраивались, образуя столбик, окруженный оболочечной жидкостью. В последующем в качестве оболочечной жидкости стали применяться различные растворы с тем же индексом рефракции. Данная методика обеспечивает высокую точность измерений и дает возможность анализировать десятки тысяч клеток за считанные секунды.

Хотя принцип исследования в проточных системах один, названия метода были различными: импульсная цитофотометрия, проточная цитофлюориметрия, проточная цитометрия. Последний термин стал общеупотребительным и соответствует английскому - Flow cytometry [12].

Принцип работы современных проточных систем заключается в следующем. Клетки, предварительно окрашенные флуорохромом, по одиночке вводятся в ламинарный поток жидкости в проточной кварцевой кювете, где каждая клетка пересекает сфокусированный световой пучок, не касаясь стенок кюветы. При этом используются различные красители (флуорохромы): акридин оранжевый, этидиум бромид, митромицин, оливомицин, пропидиум йодид, диамино - фенил индол [115]. Источником света могут быть различные лазеры, ультрафиолетовая лампа или их комбинация. Свет определенной длины волны возбуждает молекулы флуоресцирующих красителей, связанных с различными клеточными компонентами, при этом может происходить одновременное возбуждение нескольких разных красителей, что позволяет оценивать сразу несколько клеточных параметров. Свет, испускаемый красителями, собирают с помощью системы линз и зеркал и раскладывают на компоненты. Световой сигнал, преобразуясь в электрический, усиливается и в зависимости от величины регистрируется в многоканальном анализаторе прибора.

Гистограмма распределения клеток передается на осциллограф и в записывающее устройство. На оси абсцисс откладывается величина флуоресценции клеток, на оси ординат - число клеток. Популяция однородных клеток должна теоретически представлять на гистограмме вертикальную линию, указывающую номер канала, в котором регистрируются клетки, а по высоте - число просчитанных клеток. Однако на практике мы имеем дело с кривой распределения клеток [12].

Методом проточной цитометрии с высокой достоверностью можно определить степень плоидности исследуемых клеток, с одновременной оценкой их распределения в различных фазах (G<sub>1</sub>/0, S, G<sub>2</sub>+М) клеточного цикла, помимо этого большое значение имеет оценка индекса ДНК (индекса плоидности) [143,168,174].

В клинических условиях, клеточные популяции всегда состоят из смеси нормальных и опухолевых клеток. Соотношение их может быть различным. Если в материале число



опухолевых клеток невелико, определить их методом проточной цитометрии чрезвычайно трудно. Дело осложняется еще и тем, что в популяции всегда имеются клетки с содержанием ДНК, отличным от диплоидного за счет клеток, проходящих митотический цикл или стимулированных инфекцией (поврежденные клетки), а также естественной полиплоидии [7]. Так как почти в любой клеточной суспензии исследуемой на проточном анализаторе есть доля клеток нормальной ткани, первый пик в анеуплоидной ДНК-гистограмме, является результатом флуорисценции этих клеток и своего рода диплоидным стандартом. Поэтому некоторые авторы рекомендуют говорить об анеуплоидии клеток опухоли при наличии двух четких пиков на ДНК гистограмме (первый пик относится к диплоидной популяции, а второй- к анеуплоидным клеткам опухоли). Популяцию клеток опухоли с одним модальным пиком, расположенным в области диплоидных стандартов (клетки нормальных тканей, лимфоциты, гранулоциты) – следует считать диплоидной [108,123]. Для большей убедительности, что опухоль действительно диплоидная, В.Н. Богатырев (1991г.) считает необходимым проводить параллельное цитологическое исследование опухоли взятой в исследование [6].

Как только были созданы проточные системы, их сразу попытались использовать в диагностических целях. Для диагностики опухолей эти системы очень выгодны, так как за короткий промежуток времени можно проанализировать десятки тысяч клеток. А поскольку в большинстве злокачественных опухолей имеются хромосомные нарушения, которые приводят к изменению содержания ДНК в ядре клетки, этот количественный метод мог бы стать тем скрининг-тестом, с помощью которого можно было бы легко и быстро выделить подозрительные на злокачественность опухоли. Этому и были посвящены первые работы с проточными системами [158,159].

Данные цитогенетического анализа [44], а также и многочисленные работы по изучению содержания ДНК в клетках злокачественных новообразований методом проточной цитометрии [178] позволили установить существование диплоидных опухолей, т. е. опухолей с нормальным кариотипом и нормальным содержанием ДНК. Следовательно, могут быть получены ДНК диплоидные гистограммы, которые соответствуют содержанию ДНК в ядрах нормальных клеток, и ДНК анеуплоидные кривые, с большим или меньшим, чем диплоидное содержанием ДНК.

Показатели метода проточной цитометрии могут являться независимыми прогностическими факторами течения опухолевого заболевания. Было достоверно установлено, что опухоли, содержащие анеуплоидные линии клеток, развиваются более агрессивно и облают большим потенциалом рецидивирования. По мере увеличения стадии заболевания T и степени дифференцировки опухоли увеличивается частота встречаемости анеуплоидных клеток. В случае наличия анеуплоидии, по данным проточной цитометрии, достоверно выше частота рецидивирования поверхностных опухолей и выживаемость пациентов ниже по сравнению с диплоидными образованиями [81,132,162].

Так, рядом исследователей было доказано, что малый размер ядра и диплоидное содержание ДНК в клетках опухоли связаны с благоприятным прогнозом, а пятилетняя выживаемость составляет 80-96%, в случае наличия анеуплоидии показатель выживаемости снижается до 48% [23,71]. При анализе показателей проточной цитометрии (плоидность клеток, величина S-фазы и индекс пролиферации), было установлено, что основное значение в прогнозе развития опухоли (прогрессирование и/или рецидивирование) имеет именно показатель плоидности опухолевых клеток, а остальные показатели имеют вспомогательное значение [74]. В противоположность, этому ряд исследователей высказывается о том, что величина S-фазы обладает большим прогностическим значением прогрессии и рецидивирования поверхностных опухолей мочевого пузыря, нежели плоидность клеток опухоли и может служить дополнительным фактором прогноза течения рака мочевого пузыря [84,89,90,162]. Так, Badalament R.A с соавт. отмечает, что при величине индекса пролиферации (S-фаза + G2M) более 20% был

установлен рецидив рака мочевого пузыря в 68% случаев [59]. По мнению Rivas del Fresno M. повышение величины S-фазы может за месяцы предсказать возникновение рецидива до его клинической манифестации. Приведем один пример: у пациента с поверхностным раком мочевого пузыря при выполнении цистоскопии не было получено данных за наличие опухоли, но при этом было отмечено повышение величины S-фазы, по данным проточной цитометрии смыва из мочевого пузыря, до 19.5% - рецидив заболевания наступил через 6 месяцев [162]. В литературе нами было встречено сообщение о возможности использования величины S-фазы для определения химиочувствительных опухолей: авторами отмечена более высокая чувствительность переходноклеточного рака мочевого пузыря к неадьювантной химиотерапии в случае повышенного значения величины S-фазы [94,179]. По мнению Farsund с соавт. именно анеуплоидные клетки являются основной мишенью для химиотерапевтических агентов при проведении внутривезикулярной химиотерапии. Это аргументируется тем, что во время проведения внутривезикулярной химиотерапии отмечается увеличение содержания анеуплоидных клеточных линий, а после нескольких курсов химиотерапии остаются только диплоидные линии [90].

По данным Miao T. и соавт.[137], при ретроспективном изучении данных проточной цитометрии 188 больных поверхностным раком мочевого пузыря, было отмечено, что при анеуплоидных опухолях рецидив заболевания после лечения наступил в 76%, в случае же диплоидных опухолей только у 18% больных. В ходе ряда исследований было доказано, что по мере увеличения степени злокачественности опухоли (категория G), увеличивается частота встречаемости анеуплоидных новообразований: G1-21,1 %; G2-31,6%; G3-62,5%, у больных с анеуплоидными опухолями значительно чаще встречается инвазия опухоли в lamina propria (инвазивный рост pT2-T4 отмечен в 68,9-94%), лимфатические и кровеносные сосуды [24]. Выживаемость пациентов со стадией заболевания pTa-T1, подвергнутых хирургическому лечению, при диплоидной линии ДНК составила 100%, а для больных с анеуплоидными опухолями - 75%. В группе комбинированного лечения пациентов со стадией заболевания pT2-pT3, выживаемость для больных с диплоидными опухолями составила 90%; при наличии анеуплоидии этот показатель снизился до 38,8% [24,94,113].

В работе Ralph W. с соавт. посвященной изучению возможности использования метода проточной цитометрии в диагностике и мониторинге больных поверхностным раком мочевого пузыря были получены следующие данные: у 80% пациентов с рецидивными опухолями мочевого пузыря при наличии анеуплоидной линии клеток развился рецидив заболевания в течение 4-х лет после лечения; у 50% пациентов со стадией заболевания Ta после повторного рецидива заболевания, при условии наличия анеуплоидии, в течение года развивался инвазивный рак мочевого пузыря. Авторы также указывают на то, что анеуплоидия, полученная по результатам проточной цитометрии, является лучшим фактором, указывающим на развитие рецидива заболевания в будущем [161].

По мнению ряда авторов [94,135], аномальная ploидность ДНК обладает прогностическим значением только в случае поверхностных опухолей (pTa и pT1 категории). Причем наиболее важным прогностическим фактором авторы считают обнаружение гипертетраплоидных клеток [135].

К аналогичному заключению пришел и Stanley E. с соавт., в работе посвященной клиническому значению обнаружения анеуплоидии при раке мочевого пузыря. Авторами, по результатам проточной цитометрии, были выделены, так называемые, гипотетраплоидные (индекс ДНК в пределах 1.3-1.93) и гипертетраплоидные (индекс ДНК более 2.01) опухоли. Обнаружение анеуплоидного пика и наличие гипертетраплоидии опухоли авторы считают наиболее важным прогностическим фактором прогрессии и рецидива заболевания [174]. Протоположное мнение высказано Deliveliotis C. с соавт. в исследовании посвященном изучению прогностического значения показателей

проточной цитометрии рака мочевого пузыря у больных с инвазивными формами заболевания подвергнутых радикальному хирургическому лечению. По результатам их исследования медиана выживаемости была достоверно выше в группе пациентов с диплоидными опухолями нежели чем в группе анеуплоидных опухолей (> 60 мес. и 45 мес соотв.,  $P < 0.001$ ); все пациенты (в группе диплоидных опухолей) со стадией заболевания  $pT >$  или  $= 3b$ , после проведенного лечения, были живы без признаков рецидива заболевания в течение всего периода наблюдения, в группе же пациентов с анеуплоидными опухолями и аналогичной стадией заболевания в живых не остался ни один [81]. Также установлено, что в случае обнаружения CIS в 100% случаев была обнаружена гипо- или гипертетраплоидия, а в 80 % случаев гипо- или гипертетраплоидии имела место инвазивная опухоль или метастазы в регионарных лимфоузлах [174]. Гипо- и/или гипертетраплоидные опухоли обладают большим пролиферативным потенциалом (величина S-фазы), нежели чем гипоплоидные (индекс ДНК меньше 0.97) и/или гиперплоидные (индекс ДНК находится в пределах 1.01 - 1.3) опухоли, и среди них гораздо чаще встречаются низкодифференцированные опухоли (G3) [176,177].

Joseph L. с соавт. в своей работе, посвященной изучению плоидности рака мочевого пузыря (ткань опухоли полученная при биопсии и осадок мочи), получили 100% анеуплоидию в случае CIS, аналогичные данные о преобладании анеуплоидии в случае CIS были получены и в ряде других исследований [103,113,119].

По мнению Ваак J.P. с соавт. показатели проточной цитометрии, а именно индекс плоидности и величина S-фазы, обладают большим прогностическим значением рецидивирования и прогрессирования поверхностных форм рака мочевого пузыря нежели классические факторы прогноза (категория T, степень дифференцировки опухоли, способ лечения) [58].

Таким образом, опухоли с аномальным содержанием ДНК обладают большим злокачественным потенциалом и требуют проведения более агрессивного лечения и тщательного мониторинга [174]. По мнению Oliveira P.A. с соавт. аномальное содержание ДНК в клетках эпителия мочевого пузыря, при наличии пренеопластических процессов, должно рассматриваться как фактор риска развития раковой опухоли мочевого пузыря [150].

Многие авторы рекомендуют выполнение проточной цитометрии осадка мочи при посттерапевтическом наблюдении за пациентами с поверхностным, особенно рецидивным, раком мочевого пузыря [79,85,103].

Помимо прогнозирования течения заболевания и определения злокачественного потенциала опухоли, метод проточной цитометрии может с успехом применяться и в диагностике рака мочевого пузыря, как в первичной диагностике, так и при мониторинге заболевания. При этом, как и при классическом цитологическом исследовании, используется осадок мочи, что заметно упрощает процедуру приготовления образца для анализа. Дело в том, что опухоли мочевого пузыря непосредственно соприкасаются с легкодоступной, практически бесклеточной жидкостью организма – мочой. Таким образом, в отличие от ситуации с выявлением опухолевых клеток в других биологических материалах (кровь, лимфатические узлы и т.д.), в данном случае даже единичные трансформированные клетки не маскируются избытком нормальных тканевых элементов, что заметно упрощает процедуру анализа.

Так, Giella J.G. с соавт. [99], проводившие обследование 181 пациента с диагнозом рак мочевого пузыря, сообщают о следующих результатах: чувствительность проточной цитометрии в первичной диагностике заболевания составила 81% при 57% специфичности, в то время как аналогичные показатели для цитологии мочи были 75% и 94% соответственно. В другом исследовании Badalament R. A. с соавт. [59] изучал диагностическую ценность проточной цитометрии, цитологического исследования смывов из мочевого пузыря и цитологического исследования осадка мочи у 70 пациентов страдавших переходноклеточным раком мочевого пузыря. Было показано, что метод

проточной цитометрии осадка мочи при однократном выполнении обладает более высоким показателем чувствительности по сравнению с цитологическим исследованием смывов из мочевого пузыря и трехкратным цитологическим исследованием осадка мочи (83%, 61% и 60% соответственно), в тоже время в 17% случаев по данным проточной цитометрии были получены ложно-отрицательные результаты. В тоже время, в ряде других исследований чувствительность метода проточной цитометрии составила 55-64% [83,124].

Исходя из того, что все клетки переходного эпителия мочевого пузыря, в норме (находящиеся в G0/1 фазе клеточного цикла) обладают диплоидным набором хромосом (2n) обнаружение ануеплоидных клеток в осадке мочи является абсолютным показателем наличия злокачественной опухоли мочевого пузыря [104]. Но как упоминалось выше, клетки злокачественной опухоли могут быть и диплоидны. В этих случаях помимо пloidности клеток необходимо учитывать и ряд других показателей, таких как индекс ДНК (индекс пloidности), индекс пролиферации (%) и количество гиперпloidных клеток (%). Так было установлено, что величина индекса пролиферации для переходного клеточного эпителия мочевого пузыря в норме составляет 4 – 6%

[66,79,136,175]. Другим важным критерием обнаружения рака мочевого пузыря по данным проточной цитометрии является наличие тетрапloidных клеток. В норме любая ткань содержит определенное количество тетрапloidных клеток (4n), находящихся в G2 фазе клеточного цикла. В том случае, если процентное содержание тетрапloidных клеток превышает 15% - это говорит о наличии злокачественной опухоли мочевого пузыря. При содержании тетрапloidных клеток в пределах 11-15% - результат расценивается как подозрительный (подозрительный в отношении наличия рака) [66,120,180]. В более поздних источниках были встречены несколько другие величины обсуждаемых выше показателей: индекс пloidности  $\leq 1.2$ , индекс пролиферации S-фаза+G2M < 21%, количество гиперпloidных клеток  $\leq 3\%$  [172].

В иностранной литературе нами была встречена работа посвященная изучению пloidности клеток осадка мочи у больных страдающих интерстициальным циститом. При этом, сообщается, что в 29% случаев были обнаружены ануеплоидные клетки, а диагностически значимая тетрапloidия (более 20%) была обнаружена в 43% случаев [78]. К сожалению, в работе не проводился цитологический контроль и не было доказано отсутствие рака мочевого пузыря в указанных выше случаях.

Большое количество работ зарубежных авторов посвящено сравнению диагностической ценности проточной цитометрии и цитологического исследования осадка мочи. В исследовании Pu Y.S. с соавт. метод проточной цитометрии осадка мочи показал более высокие показатели чувствительности, по сравнению с цитологическим исследованием, в случае множественных опухолей, а также в случае, когда опухоль имеет размеры менее 3 см [157]. Как отмечено выше, инфекция нижних мочевых путей зачастую затрудняет интерпретацию результатов цитологического исследования [31], то же самое, по мнению Hermansen D.K. с соавт. можно отнести и к проточной цитометрии. В исследовании, проведенном авторами, в которое были включены только женщины, чувствительность проточной цитометрии и цитологического исследования осадка мочи оказалась 75% и 56% соответственно, авторами отмечено, что показатели чувствительности приведенных тестов ниже, чем в мужской популяции: “Возможно, это связано с присутствием в осадке мочи плоского эпителия и большей частотой пиурии”. В заключении, авторы высказывают мнение о том, что применение описанных методов более целесообразно в комбинации друг с другом [107]. В другом исследовании, включавшем 30 пациентов сравнивались диагностические показатели цитологического исследования смывов из мочевого пузыря и проточной цитометрии, первый тест показал более высокую чувствительность; авторы также рекомендуют выполнять именно комбинацию цитологического исследования и проточной цитометрии в случае подозрения на рак мочевого пузыря либо рецидив заболевания [124]. Аналогичные заключения

получил Kawasaki T., в его исследовании ложноотрицательные результаты по данным проточной цитометрии и классического цитологического исследования осадка мочи составили 36% и 14%, а ложноположительные результаты в 2% и 14% соответственно. При комбинации же методов чувствительность диагностики достигает 100% [63,65,117]. Также отмечено снижение достоверности результатов проточной цитометрии на фоне инфекции нижних мочевых путей, а также наличия в анамнезе лучевой терапии на органы малого таза или внутривульварной химиотерапии [117].

Некоторые авторы указывают, что диагностика рецидивов при поверхностных формах рака мочевого пузыря может быть улучшена при дополнении ее методом проточной цитометрии, при этом значение имеет аномальная ploидность ДНК только в случае наличия атипичии или дисплазии по данным цитологического исследования осадка мочи, но не в случае нормального заключения цитологического исследования [172]. В противоположность этому, Katz R.L. с соавт. достоверно доказал, что анализ ДНК методом проточной цитометрии осадка мочи, дополненный цистоскопией улучшает диагностику рака мочевого пузыря в случае отрицательного или же неоднозначного цитологического (суспензионного) заключения [116].

Как упоминалось выше, злокачественные опухоли зачастую являются гетерогенными, то есть в одной опухоли могут сочетаться диплоидные и анеуплоидные клетки, так по данным Joseph L. с соавт. в 60% случаев по данным проточной цитометрии осадка мочи были обнаружены анеуплоидные опухоли, а по результатам исследования биопсийного материала анеуплоидия была обнаружена только в 50% случаев. Авторы также указывают на то, что при наличии анеуплоидных клеток в осадке мочи высока вероятность наличия CIS или низкодифференцированной опухоли, даже при нормальной цистоскопической картине [113].

По данным литературы мультицентрический рост рака мочевого пузыря наблюдается в 55-75% случаев, отчасти этим объясняется высокий процент рецидивов заболевания после органосохраняющего лечения (за счет невозможности определения *ad oculus*, при выполнении цистоскопии, микроскопических изменений слизистой мочевого пузыря) [137]. Таким образом, необходимость разработки новых эффективных тестов позволяющих оценивать состояние всей слизистой мочевого пузыря представляется очевидной.

### **Лучевая диагностика рака мочевого пузыря.**

Начиная с 60-70-х г. прошлого века в клинической практике стал широко применяться метод ультразвукового исследования. В настоящее время – это один из ведущих методов диагностики опухолевых заболеваний мочевого пузыря. В клинической практике наиболее часто используют три основных его модификации: трансабдоминальное УЗИ, трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) и трансвагинальное УЗИ [10,30,31].

С внедрением ультразвукового исследования классические рентгенологические методики, такие методы как осадочная восходящая цистография и полицистография, исчезли из списка обязательных исследований при раке мочевого пузыря и практически не применяются в клинической практике [29].

К преимуществам ультразвукового исследования можно отнести (наряду с непосредственной диагностикой), способность обследования забрюшинной, тазовой клетчатки, лимфатических узлов, а также возможность косвенно судить об имеющихся функциональных уродинамических и постлучевых нарушениях [5,35,41,142].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на высокую разрешающую способность, УЗИ не может заменить цистоскопическое и морфологическое исследования, которые остаются методами выбора в визуализации первичной опухоли, определении глубины инвазии ее в стенку, а также при поверхностных опухолях малого размера. По данным Dershaw D. (1987) эффективность УЗИ при опухолях размерами менее 5 мм составляет всего 37% [29,82].

По мнению ряда авторов, опухоли передней стенки и шейки мочевого пузыря хуже всего поддаются визуализации с помощью УЗИ. При этом количество опухолей данных локализаций может составлять до 45% [51]. По данным Ozden E. с соавт. (2007г.) эффективность УЗИ при локализации опухолей на передней стенке мочевого пузыря составила всего 47% [153].

Следует отметить и то, что количество диагностических ошибок при трансабдоминальном УЗИ у больных с локализованными формами РМП может достигать 30% [42,134,182].

В последние годы все более широкое применение в диагностике и стадировании инвазивного рака мочевого пузыря находит трехмерное ультразвуковое изображение, при этом ультразвуковое исследование выполняется трансабдоминальным доступом и состоит из полипозиционной двумерной эхографии и построения трехмерного изображения сегмента органа, пораженного опухолью. Чувствительность и специфичность трехмерной эхографии при определении стадии T1 составила 60% и 100%, соответственно и стадии T2 – 76,5% и 85,7%, стадии T3 – 91,3% и 79,5% [47,144]. С помощью УЗИ некоторым авторам удается исследовать и функциональные возможности мочевого пузыря [3].

Для повышения диагностической эффективности ультразвукового исследования трансабдоминальное УЗИ стали дополнять трансректальным и трансвагинальным исследованием. ТРУЗИ позволяет более отчетливо визуализировать состояние стенки в области шейки мочевого пузыря и содержимое мочевого пузыря, что в свою очередь повышает возможности метода в стадировании опухолевого поражения и выявления малых форм РМП [3,13,33,133]. А по данным Jurincic-Wincler C. с соавторами (1994) эффективность ТРУЗИ, при контроле за результатами лечения поверхностных форм рака мочевого пузыря, достигает 85% [114].

Хотя, как оказалось, ошибки в оценке местного распространения РМП возможны и при трансректальном УЗИ, и обусловлены они, прежде всего, рубцовыми изменениями стенок мочевого пузыря, их трабекулярностью и циститом. Shirahama T. с соавторами отмечает (1998) более высокую точность ТРУЗИ в определении степени распространения опухолей мочевого пузыря на стенку прямой кишки по сравнению с такими методами лучевой диагностики, как РКТ и МРТ [169].

Немаловажным является и то, что значительный элемент субъективности ультразвукового исследования не позволяет с высокой степенью достоверности выявлять низкодифференцированные папилломы и опухоли небольшого размера (менее 10 мм). В мочевом пузыре небольшого объема довольно трудно отличить опухоль от трабекулярности стенки: при недостаточно хорошем наполнении мочевого пузыря складка стенки может создавать ложное впечатление о наличии опухоли. Наилучшие результаты диагностики и местного распространения РМП были достигнуты в результате комплексного использования всех ультразвуковых методик [32,41,82,101].

В последние годы с целью оценки степени местного распространения РМП в ряде клиник применяется трансуретральная УЗИ (цистоэндоэсонография) [163,183].

В отличие от трансабдоминального и трансректального УЗИ, цистоэндоэсонография делает возможным детальное изучение послойного строения стенки мочевого пузыря, что предполагает более точное установление Т-стадии и местного распространения опухолевого процесса даже при очень небольших размерах (менее 5 мм) опухоли [96,139,148].

Однако проведение этого исследования возможно не во всех случаях с связи с инвазивностью и трудоемкостью процедуры (выполнение цистоскопии), травматических, инфекционных осложнений и опасностью развития задержки мочеиспускания [11,40].

Опухоли, ограниченные слизистой оболочкой мочевого пузыря, проникающие в субэпителиальный слой, имеют одинаковую акустическую характеристику при эндолюминальном УЗИ. Иными словами, УЗИ дифференциация между Т<sub>0</sub> и Т<sub>1</sub>-опухольями невозможна из-за низкой разрешающей способности ультразвуковых методов. При внутривезикулярной ультрасонографии они представляются достаточно четкими образованиями, выступающими в просвет мочевого пузыря. К одним из недостатков внутривезикулярного УЗИ относится низкая чувствительность получения достоверных доказательств степени инфильтрации паравезикулярной клетчатки и лимфатического распространения [29,147].

Необходимо отметить то, что любое ультразвуковое исследование мочевого пузыря должно обязательно включать обследование верхних мочевых путей [3].

В последнее время арсенал методов лучевой диагностики опухолей мочевого пузыря значительно расширился. В клинической практике все более широкое применение находят такие методы визуализации, как РКТ и МРТ [43,52,76,93].

В связи с этим, некоторые рентгенологические исследования (осадочная цистография, ретроградная цистография, лимфоангиография, тазовая артериография), утратили свою диагностическую ценность и используются только по особым показаниям. По мнению ряда авторов, оба вида томографии показаны преимущественно у пациентов с мышечно-инвазивными формами рака мочевого пузыря [29,92,98].

Как компьютерная, так и магнитно-резонансная томография позволяют добиться получения достаточного объема сведений о локальной опухоли, внутривезикулярном и экстравезикулярном компонентах, наличии лимфогенных или органных метастазов в брюшной полости [29,96,109].

Однако, при РКТ и МРТ опухоль визуализируется недостаточно отчетливо как в тех случаях, когда она еще не прорастает всю толщу стенки мочевого пузыря, а иногда и при инвазивных формах опухолей [43,139,154].

Способствовать улучшению изображения помогает использование контрастного усиления [50,146].

И тем не менее, даже высококачественные изображения при РКТ не визуализируют индивидуальные слои стенки мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря, инфильтрирующий поверхностные, либо глубокие слои мышечные слои, обычно сопровождается утолщением везикулярной стенки, но различить при этом стадии Т<sub>2а</sub> и Т<sub>2б</sub> оказывается невозможным [29,165].

В случаях распространения опухолевого процесса за пределы стенки мочевого пузыря (Т3b) на компьютерных томограммах можно наблюдать уплотнение перавезикальной клетчатки, исчезновение жировой прослойки между пузырем и смежными анатомическими структурами (семенными пузырьками, прямой кишкой, стенками таза). Отсутствие четкости между наружным контуром стенки пузыря и перавезикальной жировой клетчаткой, появление тяжести последней также является признаком внепузырной опухолевой инфильтрации [43,110].

РКТ не может считаться достоверным методом определения микроскопической инвазии опухоли (Т3a) в перавезикальную клетчатку, а недостаток или отсутствие жировой ткани может даже создавать ложное впечатление об опухолевой инфильтрации соседних органов [43,111].

Результаты исследований зарубежных авторов также свидетельствуют о том, что РКТ не позволяет достоверно определять глубину мышечной инвазии РМП [95,128]. Что касается спиральной РКТ (СКТ), то такие ее преимущества, как гибкая постпроцессорная обработка полученных данных и возможность проведения СКТ-ангиографии, позволяют более отчетливо определять зону опухолевого роста при небольших образованиях и дифференцировать их от локальных изменений слизистой оболочки при некоторых формах цистита, а также визуализировать минимальные локальные изменения в органах, граничащих с пораженной стенкой мочевого пузыря. Распространение опухоли на боковые стенки таза и переднюю брюшную стенку относится к локальной стадии Т4b. В таких случаях они успешно распознаются с помощью РКТ [43].

Для повышения диагностической эффективности РКТ в определении местного распространения РМП применяют введение в полость мочевого пузыря газа и рентгеноконтрастных препаратов. Однако это не приводит к существенному повышению информативности РКТ. К настоящему времени опубликовано достаточное количество работ, в которых авторы оценивают возможности РКТ в определении стадии рака мочевого пузыря [9,43]. Точность РКТ в определении глубины инвазии РМП колеблется от 60 до 85% [43].

Стадирование опухолевого поражения мочевого пузыря, основанное на определении величины утолщения стенки не является корректным, поскольку толщина стенки, зависит от степени наполнения пузыря. На компьютерных томограммах невозможно отличить участки мышечной гипертрофии стенки мочевого пузыря от инфильтративных опухолей небольшого размера. Кроме того, признаки уменьшения объема пузыря, локального или диффузного утолщения его стенки не носят специфического характера и могут быть связаны с воспалением. Подобные изменения могут иметь место при лучевом цистите и туберкулезном поражении мочевого пузыря [43]. Некоторые авторы отмечают высокие диагностические возможности РКТ в диагностике рака в дивертикулах мочевого пузыря [181].

Целесообразность применения РКТ при дооперационном определении стадий РМП обусловлена высокой чувствительностью метода в диагностике лимфогенных метастазов. Следует признать, что основным показанием для РКТ является не первичная диагностика РМП или определение степени инвазии стенки, а выявление метастазов в регионарных лимфатических узлах [8,27].

Обнаружение при РКТ увеличенных (более 1,5 см в диаметре) лимфатических узлов (чаще запирательных, внутренних, наружных подвздошных и парааортальных) следует считать признаком их метастатического поражения, поскольку при таких размерах менее вероятны их реактивные изменения. В



настоящее время некоторые исследователи предлагают для дифференцирования метастатического поражения оценивать функциональное состояние лимфатических узлов [8].

МРТ – одна из наиболее эффективных компьютерных технологий получения послойного диагностического изображения. МРТ обеспечивает получение достоверной информации о степени распространенности и выраженности относительно границ поражения стенки мочевого пузыря опухолевым процессом [29,106,127].

Несомненными преимуществами МРТ являются высокое контрастное разрешение, возможность получения информационных данных не по одному, а по нескольким параметрам, отсутствие ионизирующего излучения, воздействующего на организм больного, что позволяет проводить исследование многократно [52,127].

МРТ таза позволяет оценить степень вовлечения в процесс уретры, мочевого пузыря, различных отделов предстательной железы, перивезикальной и перипростатической клетчатки, мышцы, поднимающей наружный сфинктер прямой кишки, семенных пузырьков, жировой ткани таза и лимфатических узлов, причем чувствительность данного исследования выше, чем РКТ [1,52,57].

Техника получения МР-томограмм стандартизирована и получение информации мало зависит от опыта оператора, а цифровая запись МР-изображений обеспечивает возможность проведения цифровой обработки информации и ее хранение. Необходимо указать на значительный реальный объем информации, предоставляемый МРТ, многократно превышающий тот, что дают другие лучевые методы исследования [38,68].

По МР-изображениям можно оценить не только состояние различных мягкотканых структур и органов малого таза, но и состояние костей тазового кольца и пояснично-крестцового отдела позвоночника, а также (при соблюдении определенных технических условий) почек и мочеточников [1,52].

Контрастное усиление изображения является наиболее эффективным методом обнаружения и определения опухолей на раннем этапе их развития [62,92,118,166].

Микроскопическое экстрапузырное распространение (Т3а) не может быть четко идентифицировано, но МРТ довольно четко позволяет определить макроскопические экстравезикальные массы (Т3б) [29].

Применение МРТ при инвазивных формах рака мочевого пузыря позволяет более точно, чем УЗИ и цистоскопия, определить прорастание глубокого мышечного слоя мочевого пузыря и вовлечение околопузырной клетчатки. МРТ также позволяет дифференцировать отек стенки мочевого пузыря и рецидив рака после ТУР поверхностной опухоли [38,101,165].

К недостаткам и ограничениям метода можно отнести относительную дороговизну исследования, продолжительность процедуры и невозможность проведения этого исследования у пациентов с клаустрофобией, которая может иметь место, по данным разных авторов в 3-5% случаев [46,61].

Большинство исследователей полагают, что проведение РКТ и МРТ показано только после клинических, ультразвуковых, обычных рентгенологических и эндоскопических исследований, по данным которых формируется предварительный диагноз [18,21,33]. Сравнительная оценка диагностической эффективности клинических, рентгено - радиологических, ультразвуковых и

эндоскопических исследований показывает, что все эти методы дополняют друг друга в определении стадии опухолей мочевого пузыря [18], при этом было отмечено, что при поверхностных опухолях оптимальным является сочетание УЗИ и глубокой трансуретральной биопсии. При опухолях с инвазией вглубь стенки пузыря и выявления метастазов в костях и лимфатических узлах более предпочтительными методами являются МРТ и РКТ [38,43,96].

В литературе появились сведения об использовании виртуальной цистоскопии в диагностике опухолей мочевого пузыря с помощью КТ и МРТ и дана предварительная сравнительная оценка их возможностей [67]. Так, было установлено, что чувствительность и специфичность виртуальной цистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря составила 89% и 88%, соответственно [112].

И все же, разнообразные и применяемые в настоящее время методы диагностики не в состоянии окончательно, во всех без исключения случаях, определить опухолевые процессы при раке мочевого пузыря, особенно в случае поверхностных опухолей. Они не позволяют в полном объеме распознать все опухолевые образования, а так же предоставить информацию о таких важных прогностических параметрах как степень поражения стенки мочевого пузыря, лимфатической и сосудистой инфильтрации [29].

### **Список литературы.**

1. Азарян С.А., Ничога В.Д. Магнитная резонансная томография при патологии органов малого таза у женщин // VII всероссийский съезд рентгенологов и радиологов.- Владимир.- 1996.-С.58-59.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России.// Онкоурология.- 2005.-№1.-С.3-6.
3. Амосов А.В., Крупинов Г.Е. Ультразвуковые методы функциональной диагностики в урологической практике // Sonoace int. -2000.-№7.-С.26-30.
4. Аничков Н.М., Толыбеков А.С. Уротелий: норма воспаления, опухоль. Алма-Ата: Казахстан,1987.-311с.
5. Бардычев М.С., Курпешева А.К., Зубарева М.В. Ультразвуковая диагностика поздних лучевых циститов // IV Российская онкологическая конференция .- Москва.- 2000.-С.33.
6. Богатырев В.Н. Значение количественных методов исследования в клинической онкоцитологии.//Автореферат диссертации доктора медицинских наук.-Москва.-1991.
7. Бродский В. Я., Урываева И. В. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка. М.: Медицина, 1981. – 259 с.
8. Ваганов А.В. Фокин В.Н., Евстратова Т.В., Ваганов Н.В. Новый подход лучевой диагностики состояния лимфатической системы забрюшинного пространства // VIII всероссийский съезд рентгенологов и радиологов. Тезисы докладов.- Челябинск-Москва.-2001.-С.222-223.
9. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической практике. М.:Медицина, 1995.-353с.
10. Демидов В.И., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в урологии.-М.,1989.
11. Зубарев Ф.В., Гажонова В.Е., Козлов В.П., Чуприк-Малиновская Т.П. Ультразвуковая диагностика и мониторинг лечения заболеваний предстательной железы // Медицинская визуализация.-2001.-№3.-С.6-18.

12. Зубрихина Г.Н. Проточная цитометрия в диагностике и прогнозе злокачественных новообразований человека.//Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук.-Москва.-1990.
13. Каприн А.Д., Костин А.А. и др. Значимость трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) при оценке степени инвазии рака мочевого пузыря// Материалы российской онкологической конференции «Методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний». С.-Пб.- 2005.- С.:27-29.
14. Карпенко В.С., Романенко А.М., Гойхберг М.И. Эпителиальные опухоли мочевого пузыря. Киев, Здоров`я.-1986.- 176с.
15. Качество клинических лабораторных исследований. (под редакцией Меньшикова В.В.)М.: Москва.- 2002 г.
16. Клиническая онкоурология / Под редакцией д.м.н. Е.Б. Маринбаха. М.: Медицина,1975.-119-176с.
17. Костин А.А. Оптимизация комплексной лучевой диагностики мониторинга за больными раком мочевого пузыря.// Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-Москва.-2004.
18. Куликов В.А., Карякин О.Б., Гришин Г.Н. Комплексная лучевая диагностика в оценке эффективности лечения рака мочевого пузыря. // VII всероссийский съезд рентгенологов и радиологов.- Владимир.- 1996.-С.65.
19. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Кудрявцев Ю.В., Токарев Ф.В. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря // Урология.-2000.-№4.-С.3-6.
20. Лопаткин Н.А.Руководство по урологии. М.: Медицина 1998.-Т.3-670 с.
21. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Лечение поверхностного рака мочевого пузыря // V Российская онкологическая конференция.- Москва.- 2001.- С.16-17.
22. Маршутина Н.В., Сергеева Н.С., Стороженко И.В. и др. Оценка новых опухолевых маркеров TAG12,CA242 и UBC у онкологических больных // Материалы V всероссийского съезда онкологов.-Казань.-2000.-С.190-191.
23. Матвеев Б.П., Богатырев В.Н., Ермилов В.Д., Фигурин К.М., Мустя А.И., Юрасова И.В., Атаев А.А.. Факторы прогноза при раке мочевого пузыря.// Урология и нефрология.- 1994.-№6.- С.43-45.
24. Матвеев Б.П.Рак мочевого пузыря // Клиническая онкоурология Под ред. Б.П.Матвеева. – М.:Вердана, 2001.-243с.
25. Матвеев А.А. Цитодиагностические критерии прогрессии рака мочевого пузыря// Материалы V Всероссийского съезда онкологов.-Казань.-2000.-С.340-342.
26. Мационис А.Э., Матвеев А.А., Медведева Л.А., Ягубянец Ю.Т. Поверхностный рак мочевого пузыря. Роль патолога//Материалы IV Всероссийской конференции.- Москва.-2001.- С.30-38.
27. Огнерубов Н.А., Голдобенко Г.В., Мардынский Ю.С. и др. Ораносохраняющее лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря.-Воронеж.-1999.- 184с.
28. Паталого-анатомическая диагностика опухолей человека / Под редакцией Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.:Медицина, 1993.- С.688.
29. Переверзев А.С., Петров С.Б., Опухоли мочевого пузыря. Харьков "Факт".-2002.- С.303.

30. Перельман В.М., Буйлов В.М., Алгоритмы рентгено- и ультразвуковой диагностики в урологии.// Вестник рентгенологии.- 1992.-№5-6.-С.17-20.
31. Петрова А.С. Цитологическое исследование в диагностике опухолей/ Патологоанатомическая диагностики опухолей человека. Под редакцией Н.А. Краевского.М.:Москва,1993.-185с.
32. Ратобылский Г.В. Клинико-лучевая диагностика опухолей мочеполовой системы // VII Всероссийский конгресс рентгенологов и радиологов. – Владимир.- 1996.-С.56.
33. Ратобылский Г.В. К вопросу о трудностях УЗ-диагностики при макрогематурии // Sonoace int. -2000.-№6.-С.32-38.
34. Самсонов В.А. Опухоли мочевого пузыря. М.: Медицина, 1978.-178 с.
35. Ситдыков Э.Н., Ситдыкова М.Э., Зубко А.Ю. Алгоритм ультразвукового мониторинга больных с новообразованиями мочевого пузыря до и после оперативного лечения.-Казань, 1996.-166с.
36. Справочник по онкологии / Под редакцией акад. РАМН Н.Н. Трапезникова и проф. И.В. Поддубной.-1996.-С.352-360.
37. Старинский В.В., Петрова Г.В., Чиссов В.И. и др. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями.// Российский онкологический журнал.- 2002.- №3.- С.39-44.
38. Старцев В.Ю., Карпенко А.К. Роль метода магнитно-резонансной томографии в диагностике новообразований мочевого пузыря // IV Российская онкологическая конференция.-Москва.-2000.-С.37-38.
39. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2005г. Под редакцией академика РАН и РАМН М.И.Давыдова и доктора биологических наук Е.М.Аксель// Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.- 2007.-т.18.-прилож.1.-с.58-59.
40. Степанов В.Н., Перельман В.М., Абдухакимов А.Ф. Трансабдоминальное и трансуретральное сканирование в диагностике стадий рака мочевого пузыря // Урология и нефрология.- 1991.-№2.-С.33-37.
41. Строкова Л.А., Евтюхина А.Н. Выявление патологии мочевого пузыря и выявление нарушений уродинамики методом УЗИ // VIII Всероссийский съезд рентгенологов и радиологов. Тезисы докладов .- Челябинск- Москва.- 2001. С.208-209.
42. Троицкий О.А., Биктиримов Р.Г., Игумнов В.П. и др. Ультразвуковые исследования и компьютерная томография в оценке стадии опухоли мочевого пузыря // VIII пленум всесоюзного общества урологов.-Вильнюс.-1988.-С.103-104.
43. Федяев Е.Б. Рентгеновская компьютерная томография в диагностике степени местного распространения рака мочевого пузыря // VIII всероссийский съезд рентгенологов и радиологов. Тезисы докладов.- Челябинск-Москва.-2001.- С.255-256.
44. Флейшман Е. В. Закономерности изменения кариотипа при некоторых гемобластозах// Автореферат диссертации доктора медицинских наук. М.- 1975.
45. Харченко В.П., Каприн А.Д., Ставицкий Р.В., Панышин Г.А.,Костин А.А. Интервенционная радиология:рак мочевого пузыря.-Москва.-2002.-146с.

46. Чекунова Е.В., Денисова Л.Б., Базаев В.В. Диагностические алгоритмы лучевых методов исследования при урологической патологии в современных условиях // Вестник рентгенологии .-2002.-№5.С.46-49.
47. Черепанова О.В., Минько Б.Ф., Карелин М.И. и др. Трехмерное ультразвуковое изображение в диагностике и стадировании инвазивного рака мочевого пузыря // VIII Всероссийский съезд рентгенологов и радиологов. Тезисы докладов.- Челябинск-Москва.- 2001.- С.211.
48. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 г./ Под редакцией В.И. Чиссова и др.-М.,2001.
49. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев В.М. и др. Злокачественные новообразования в России: статистика, научные достижения, проблемы//Казанский мед. Журнал.-2000.-№4.-С.241-248.
50. Шатов А.В., Березуцкий Н.Т. Сравнительная оценка роли РКТ и МРТ в диагностике и лечении опухолей мочевого пузыря.// Тезисы докладов Пленума Всероссийского общества урологов.-Кемерово.- 1995.-С.289-299.
51. Шипилов В.И. Рак мочевого пузыря. М.: Медицина, 1983.-192с.
52. Щипкова Е.В., Ростовцев М.В., Богданова Л.Б., Рассохова О.Б. МР-диагностика поражений мочевого пузыря.// VIII всероссийский съезд рентгенологов и радиологов. Тезисы докладов.- Челябинск-Москва.-2001.-С.262.
53. Якубович Г.Л., Ковалев Б.Н., Алексеев Б.Я. и др. Сравнительная экономическая оценка хирургических методов лечения рака мочевого пузыря//Материалы V Всероссийского съезда онкологов.- Казань.-2000.- С.124-125
54. Alberto Del N., Nicola E., Anna C., Davide B., Emanuele M., Barbara M., Alberto T., Gianpaolo Z., Maria Pia S., Enrico P. Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: comparison with urinary cytology and BTA test.// European Urology.- 1999.- V.35.-P.93-97.
55. Almallah Y.Z., Rennie C.D., Stone J., Lancashire M.J. Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation.// Urology.- 2000.- V.56.-P.37-39.
56. Atsu N., Ekici S., Oge O., Ergen A., Hascelik G., Ozen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria.// J.Urol.- 2002.- V.167.-P.555-558.
57. Akmangit I., Lakadamyali H., Oto A., Ozen H., Akhan O., Besim A. Staging of urinary bladder tumors with CT and MRI.//Tani Girisim Radyol.- 2003.-V.-9.-P.63-69.
58. Baak J.P., Bol M.G., van Diermen B., Janssen E.A., Buhr-Wildhagen S.B., Mestad O., OGREID P., KJELLEVOLD K.H. DNA cytometric features in biopsies of TaT1 urothelial cell cancer predict recurrence and stage progression more accurately than stage, grade, or treatment modality.// Urology.- 2003.- V.61.-P.1266-1272.
59. Badalament R.A., Hermansen D.K., Kimmel M. et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology and voided cytology in detection of bladder carcinoma.//Cancer.-1987.-V.60.- P.1423-1427.
60. Badjuk M., Dvoracek J. Diagnosis and therapy of superficial tumors of urinary bladder // Cas. Lek. Cesk.-2002.-V.22.-P.723-728.
61. Barentsz J.O., Jager J.G., Witjes J.A., Ruijs J.H. Primary staging of urinary bladder carcinoma: the role of MRI and comparison with CT // Eur. Radiol.-1996.-V.6.-P.129-133.

62. Barentsz J.O., van Vierzen P.B. et al. Staging urinary bladder cancer after transurethral biopsy // *Radiology*.-1996.-V.201.-P.185-193.
63. Barlandas-RendTin E., Mijller M., GarcΓa-Latorre E., Heinschink A. Comparison of urine cell characteristics by flow cytometry and cytology in patients suspected of having bladder cancer.// *Clin. Chem. Lab. Med.*-. 2002.-V 40.-P.817- 823.
64. Bassi P. F., Mostaccio G., Pappagallo G. L. et al. BTA test in the diagnosis and follow-up of superficial bladder cancer // *Arch. Ital. Urol. Androl.*-2003.-V.75.-P.105-109.
65. Bellaoui H., Chefchaoui M.C., Lazrak N., Khalfaoui L.C., Yassine F., Elhamany Z. Flow cytometric DNA analysis and cytology in diagnosis and prognosis of bladder tumors: preliminary results of a comparative study of bladder lavage.// *Ann. Urol.*- 2002.- V.36.-P.45-52.
66. Bernard Tetu, Ruth L. Katz, Steven P. Kalter et al. Acridine-Orange Flow Cytometry of Urinary Bladder Washings for the Detection of Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. The Influence of Prior Local Therapy.// *Cancer*.-1987.-V. 60.-P.1815-1822.
67. Bernhardt T.M., Schmidl H., Philipp C. et al. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report // *Eur. Radiol.*-2003.-V.13.-P.305-312.
68. Beyersdorff D.,ZangJ.,Schuder H., Bochner B., Hricak H. Bladder cancer: can imaging change patient management?// *Curr. Opin. Urol.* – 2008.-V.18.-P.98-104.
69. Billerey C., Sibony M. So-called “superficial” bladder tumors. Which classification in 2003? Part 1: Papillary tumors // *Ann. Pathol.*-2003.-V. 23.-P.21-33.
70. Black R J , BrayF, Ferlay J, Parkin D M , Cancer incidence and mortality in the European Union// *Eur.J.Cancer*.-1997.- V.33.-P.1075-1107.
71. Blomjous C., Schipper N., Vos W. et al. Comparison of quantitative and classic prognosticators in urinary bladder carcinoma.// *Vichows Arch. A.*- 1989.-V.415.-P.421-428.
72. Bol M.G., Baak J.P., Van Diermen B. et al. Proliferation markers and DNA content analysis in urinary bladder TaT1 urothelial cell carcinomfs: identification of subgroups with low and high stage progression risk// *J. Clin. Pathol.* – 2003.- V.56.- P.447-452.
73. Borden L S Jr, Clark P E, Hall M C, Bladder Cancer // *Curr . Opin. Oncol.*-2003.-V.15.-P.227-233.
74. Bounemra-Benghanem A., Amri M.A., Rammeh-Rommani S., Chebil M., Zermani R., Ben Jilani S., Jenhani F. Contribution of cell cycle and DNA content study by flow cytometry in the prognosis of superficial bladder cancer: Tunisian experience.// *Ann. Biol. Clin.*- 2007.-V.65.- P.41-49.
75. Brauers A., Jakse G. Epidemiology and biology of human urinary bladder cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2000. – V.126. – P.575-583.
76. Bryan P.J., Butler H.E., Li Puma J.P. Magnetic resonance imagingof the pelvis // *Radiol. Clin. Noth. Am.*- 1984.-V.22.-P.897-915.
77. Burchardt M, Burchardt I, Shabsigh A, et al. Current concepts in biomarker technology for bladder cancers.// *Clin. Chem.*- 2000.- V.6.-P.595–605.
78. Bushman W., Goolsby C., Grayhack J.T., Schaeffer A.J. Abnormal flow cytometry profiles in patients with interstitial cystitis.// *J. Urol.*-1994.- V.152.-P.2262-2266.
79. Collste L.G., Darzynkiewicz Z., Traganos F., Sharpless T.K., Sogani P., Grabstald H., Whitmore Jr. W.F., Melamed M.R. Flow cytometry in bladder cancer detection and evaluation

- using acridine orange metachromatic nucleic acid staining of irrigation cytology specimens.// J. Urol.- 1980.-V.123.-P. 478.
80. Dai G., Wang X. Development of bladder cancer chemoprevention // Wei. Sheng. Yan. Jiu.- 2003.- V.32.- P.159-162.
81. Deliveliotis C., Georgoulakis J., Skolarikos A., Trakas N., Varkarakis J., Albanis S., Protogerou B., Bamias A. DNA ploidy as a prognostic factor in muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder.// Urol. Res.- 2005.- V.33.-P.39-43.
82. Dershaw Z.D., Sher H.J. Sonography in evaluation of carcinoma of bladder.//Urology.- 1987.-V.29.-P.454-457.
83. Desgrippes A., Izadifar V., Assailly J., Fontaine E., Beurton D. Diagnosis and prediction of recurrence and progression in superficial bladder cancers with DNA image cytometry and urinary cytology // BJU.- 2000.- V.85.- I.4.- P.434-436.
84. deVere White R.W., Deitch A.D., Daneshmand S., Blumenstein B., Lowe B.A., Sagalowsky A.I., Smith J.A. Jr., Schellhammer P.F., Stanisic T.H., Grossman H.B., Messing E., Crissman J.D., Crawford E.D. The prognostic significance of S-phase analysis in stage Ta/T1 bladder cancer. A Southwest Oncology Group Study. // Eur. Urol.- 2000- V.37.- P.595-600.
85. Devonec M., Darzynkiewin Z., Kostyrka-Claps M.L., Collste L.G., Whitmore W.F. Jr., Melamed M.R. Flow cytometry of low stage bladder tumors: Correlation with cytologic and cystoxopic diagnosis.//Cancer.-1982.- V.49.- P.109-118.
86. Donat S.M. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer.// Urol.Clin.North Am. -2003.- V.30.-P.765-776.
87. Droese M., Woltjen H.H., Zimmerman A. Treffsicherheit, grading und ursachen diagnostischer fehler bei der zitologischen diagnose des blasenkarzinoms// Urologe.-1982.- H.21.- S.73-78.
88. Epstein J.I., Amin M.B., Reuter V.R., Mostofi F.K. The Bladder Concensus Conference Committee (1998) The World Health Organization. International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. // Am.J.Surg.Pathol.-V.22.-P.1435-1448.
89. Falkman K., Tribukait B., Nyman R., Larsson P., Norming U. S-phase fraction in superficial urothelial carcinoma of the bladder--a prospective, long-term, follow-up study.// Scand. J. Urol. Nephrol.- 2004.- V.38.-I.4.-P.278-284.
90. Farsund T., Laerum O.D., Hostmark J., Jordfald G. Local chemotherapeutic effects in bladder cancer demonstrated by selective sampling and flow cytometry.// J. Urol.- 1984.-V.3I.-P.22-32.
91. Feil G., Bichler K.H., Paulgen-Nelde H.J. et al. ImmunoCyt-a new urine test in diagnosis of bladder cancer// Urologe A.- 2003.-V.42.-P.531-537.
92. Fernandez Mena F.J., Moreno-Torres Y.C. Bladder cancer// Arch. Esp. Urol.- 2001.-V.54.-P.-493-510.
93. Fielding J.R., Silverman S.G., Rubin G.D., Helical CT of the urinary tract // Am. J. Roentgenol.-1999.- V.172.-P.1199-1206.
94. 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, cerbB2 protein and HCG in operable muscle invasive bladder cancer // Brit. J. Cancer. – 1993. – V. 68. – P. 572-578.

95. Fraizer H.A., Roberson J.E., Dodge R.K., Paklson D.F. The value of patologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate // *Cancer*.-1993.-V.71.-P.3993-4001.
96. Friedland G.W. Staging of genitourinary cancers. The role of diagnostic imaging // *Cancer*.-1987.V.1,60.-P.450-458.
97. Friedrich M.G., Hellsten A., Hautman S.H. et al. Non-invasive urine tests in diagnosis and as prognostic markers for urinary bladder carcinoma. Comparison of BTA-Stat and NMP22 tests with immunocytology using monoclonal antibodies against Lewis and 486p3/12 // *Urologie A*.-2003.-V.42.-P.523-530.
98. Galdi G.F., Ceroni A.M., Burrai L. et al. Radiologic evaluation of parietal infiltration of bladder cancer (integrated imaging: US, TC, RM) and comparison with transurethral resection (TUR) // *Clin. Ter.* – 1995.-V.146.-P.691-711.
99. Giella J.G., Ring K., Olsson C.A., Karp F.S., Benson M.C. The predictive value of flow cytometry and urinary cytology in followup of patients with transitional cell carcinoma of the bladder // *J. Urol*.-1992.- V.148.-P.293-296.
100. Glas A.S., Roos D., Deutekom M. et al. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review // *J. Urol.* – 2003.-V.169.-P.1975-1982.
101. Galdi G.F., Volpe A., Polletini E., Ceroni F.M. Comparison between intraurethral echography, computed tomography and magnetic resonance in the staging of bladder cancer // *Clin. Ter*.-1992.-V.141.-P.393-397.
102. Gustafson H, Tribukait B, Esposti PL. DNA pattern histologic grade and multiplicity related to recurrence rate in superficial bladder tumors. // *Scand. J. Urol. Nephrol*.- 1982.-V.16.-P.135-139.
103. Gustafson H, Tribukait B, Esposti PL. The prognostic value of DNA analysis in primary carcinoma in situ of the urinary bladder. // *Scand. J. Urol. Nephrol*.- 1982.- V.16.-P.141-146.
104. Hadjissotiriou G. G., Green D. K., McIntyre M. A. et al. DNA/RNA ratio in bladder cancer: a factor indicating the recurrence rate? // *Brit. J. Urol*.-1985.-V.57.-P.668-675.
105. Helpap B. New WHO classification of urothelial carcinoma of the urinary bladder // *Verh.Dtsch.Ges.Pathol*.- 2002.- V.86.- P.57-66.
106. Hendrickx A.J., Barentz J.O., vd Stappen W.A. et al. The value of intravesical echography combined with double-surface coil magnetic resonance imaging in staging bladder cancer // *B.J.U*.-1989.-V.-63.-P.469-475.
107. Hermansen DK, Badalament RA, Fair WR, Kimmel M, Whitmore WF Jr, Melamed MR. Detection of bladder carcinoma in females by flow cytometry and cytology. // *Cytometry*.- 1989.-V.10.-P.739-742.
108. Hiddenman W., Schumann J., Andreeff M., Barlogie B., Hermann C.J., Leif R.C., Mayall B.H., Murphy R. F., Sandberg A.A., Convention on nomenclature for DNA cytometry. // *Cancer Genet. Cytogenet*.-1984.-V.3.- P. 181-183.
109. Hricak H. Urologic cancer. Methods of early detection and future developments // *Cancer*.- 1987.- V.1,60.-P.677-685.
110. Husband J.E. Review: staging bladder cancer // *Clin. Radiol*.-1992.-V.46.-P.153-159.
111. Jalon Monzon A., Fernandez Gomez J.M., Garcia Rodriguez J. et al. Utility of computerized tomography in determining the extent of infiltrating bladder tumors: our experience // *Arch. Esp. Urol*.-2003.-V.56.-P.133-138.



112. Jaume S., Ferrant M., Macq B. et al. Tumor detection in bladder wall with a measurement of abnormal thickness in CT scans // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*-2003.-V.50.-P.383-390.
113. Joseph L., Robert P. Huben, Enriqueita Nava. et al. Flow Cytometric Analysis of DNA Content in Human Bladder Tumors and Irrigation Fluids// *Cancer.*-1985.-V. 56.-P. 1677-1681.
114. Jurincic-Winler C. Staging of bladder cancer.// *Semin.Surg. Oncology.*-1994.-V.10.-P.51-59.
115. Kapuscinski J. and Darzynkiewicz Z. Special properties of fluorochromes used in flow cytometry. *Methods in Cell Biology*, Vol. 33; *Flow Cytometry* (Z. Darzynkiewicz and H. A. Crissman, eds.)// Academic Press.- San Diego.- 1990.-P. 655-669.
116. Katz R.L., Sinkre P.A., Zhang H.H., Kidd L., Johnston D. Clinical significance of negative and equivocal urinary bladder cytology alone and in combination with DNA image analysis and cystoscopy.// *Cancer.*- 1997.- V.81.-P.354-364.
117. Kawasaki T. The diagnostic value of flow cytometric DNA analysis in bladder cancer comparison with conventional cytology.// *Hinyokika Kyo.*- 1991.-V.37.-P.1481-1489.
118. Kim B., Semelka R., Asher S. et al. Bladder tumors staging // *Radiology.*- 1994.-V.193.-P.239-245.
119. Klein F.A., Herr H.W., Whitmore W.F. Jr., Melamed M.R. An evaluation of automated flow cytometry in the detection of carcinoma in situ of the urinary bladder. // *Cancer.*- 1982.-V.50.- P.1003-1008.
120. Klein F.A., Whitmore W.F. Jr., Herr H.W., Melamed M.R. Flow cytometry follow-up of patients with low-stage bladder tumors.// *J. Urol.*- 1982.- V.128.-P.88-92.
121. Knowles M.A. What we could do now: molecular pathology of bladder cancer // *Mol. Pathol.* – 2001. – V.54. – P.215-221.
122. Konety B.R., Getzenberg R.H. Urine based markers of urological malignancy.// *J.Urol.*-2001.- V.165.- P.600-611.
123. Koss L.G., Czerniak B., Herz F., Wersto R.T. Flow cytometric measurements of DNA and other cell components in human tumors: a critical appraisal.// *Human Pathol.*- 1989.- V. 20.-P.528-548.
124. Kumar N.U., Dey P., Mondal A.K., Singh S.K., Vohra H. DNA flow cytometry and bladder irrigation cytology in detection of bladder carcinoma.// *Diagn Cytopathol.*- 2001.-V.24.-P.153-156.
125. Laerum C.D., Weiss H. Übersicht-Zytome trie praemaligner Zustaende // *Arch.Geschwulstforsch.*- 1987. - V. 57-№ 2.- S.151-171.
126. Larson H., Wijkstrom H., Thorstenson A. et al. A population-based study of 538 patients with newly detected urinary bladder neoplasms followed during 5 years // *Scand. J. Urol. Nephrol.*-2003.-V.37.-P.195-201.
127. Lawler L.P. MR imaging of the bladder // *Radiol. Clin. North. Am.*-2003.-V.31.-P.161-177.
128. Lerner S.P., Scinner D.G., Lieskovsky G. et al. The Rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results // *J.Urol.*-1993.-V.149.-P.758.
129. Lin D.W., Herr H.W., Dalbagni G. Value of urethral wash cytology in the retained male urethra after radical cystoprostatectomy // *J.Urol.*-2003.-V.169.-P.961-963.

130. Lipponen P.K., Nordling S., Eskelinen M.J., Jauhiainen K., Terho R., Harju E. Flow cytometry in comparison with mitotic index in predicting disease outcome in transitional-cell bladder cancer.// *Int. J. Cancer.*- 1993.-V.53.-P.42-47.
131. Lorenzo Gomes M.F. The role of tumor markers in urologic consultation for screening, diagnosis and follow-up of bladder cancer// *Actas.Urol.Esp.*-2003.-V.27.- P.110-116.
132. Loughman N.T., Lin B.P., Dent O.F., Newland R.C. DNA ploidy of bladder cancer using bladder biopsy supernate specimens.// *Anal. Quant. Cytol. Histol.*- 2003.-V.3.-P.146-158.
133. Lougue-Sorgho L.C., Cisse R., Kagone M. et al. Radiography and ultrasonography in the managements of bladder tumors: 71 cases at the National Hospital Center of Ylgado Ouedraogo (Burkina Faso) // *Bull.Soc. Pathol. Exot.*-2002.-V.95.-P.244-247.
134. Macvicar A.D. Bladder cancer staiging// *B.J.U. Intern.*-2000.V.86.-P.111-122.
135. Masaaki Tachibana M.D., Ayako Miyakawa M.D., Michiko Miyakawa M.D. et al. Prognostic Significance of Flow Cytometric Deoxyribonucleic Acid Analysis for Patients with Superficial Bladder Cancers: A Long-Term Follow-Up Study.//*Cancer Detection and Prevention.*-1999.-V.23.- P. 155-162.
136. Melamed M.R., Klein F.A. Flow cytometry of urinary bladder irrigation specimens.// *Hum. Parhol.*- 1984.- V.5.-P.302-305.
137. Mersdorf A., Braun A., Wolff J. et al. 2-nd TUR for superficial bladder cancer: A must? // *J. Urol.*-1998.-V.159.-P.143.
138. Miao T., Wang Z., Sang N. et al. Clinical significans of flow citometric deoxyribonucleic acid measurements of deparafinized specimens in bladder tumors.//*Eur.Urology.*-1992.-V.21.-P.98-102.
139. Mikata N., Suzuki M., Takuechi T. et al. Vultiple imaging procedures including MRI in bladder cancer // *Hinyokika Kiyu.*- 1986.- V.32.- P.183-188.
140. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J., Palou J., Algaba F., Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. // *J.Urol.*- 2000.-V.164.-P.680-684.
141. Montironi R., Lopez-Beltran A., Mazzucchelli R., Bostwick D.G. Classification and grading of non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies // *J. Clin. Pathol.*-2003.-V.56.-P.91-95.
142. Morley P. In.: *Ultrasound in tumor diagnosis.* Ed., c. Hill et al. Tunbridge Wells, 1978.
143. Mullen P., Miller W.R. Variations associated with the DNA analysis of multiple fine needle aspirates obtained from breast cancer patient.//*Brit. J. Cancer.*-1989.- V. 59.-P.688-691.
144. Neblauer T.M., Wager B., Gontfried H.W., Hautman R.E. Staging des Harnblasen-karzinoms wittels 3-D ultraschall rentdering-erste erfahrungen// 51 Kongress DGU.-1999.- Abs.-P.101.
145. Nedle H.J., Krause F., Feil G. et al. Urin-zitologie beim harnblasenkarzinom //In: *Diagnostic und therapie des yarnblasenkarzinoms: Einhorn-presse Verlag.* – 1998.- S.44-55.
146. Neueburg J.M., Bohndorf K., Sohn M. et al. Staiging of urinary bladder neoplasms with MRI. Is GD PTPA helpful ? // *J. Comput.Assist.Tomogr.*-1991.-V.15.- P.780-786.
147. Nishimura K., Hida S., Nishio Y. et al. The validity of magnetic resonance tomography (MRI) in the staging of bladder cancer: comparison with computed tomography (CT) and transurethral ultrasonography (US) // *Jpn.J.Clin. Oncl.* -1988.-V.18.-P.217-226.

148. Nishimura K., Horri Y., Matsuda T. et al. Clinical application of MRI for urological malignancy. 2: Usefulness of various imaging modalities for local staging of bladder cancer; a comparison between MRI, CT and transurethral ultrasonography// *Hinyokika Kyo.*- 1988.- V.34.- P.2091-2096.
149. Norman A. Flow cytometry // *Med. Phys.* - 1980. - V.7- P. 609-615.
150. Oliveira P.A., Palmeira C., Lourenço L.M., Lopes C.A. Evaluation of DNA content in preneoplastic changes of mouse urinary bladder induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine.// *J. Exp. Clin. Cancer Res.*- 2005.-V.4.-P.609-616.
151. Ong F., Moonen L.M., Gallee M.P., ten Bosch C., Zerp S.F., Hart A.A., Bartelink H., Verheij M. Prognostic factor in transitional cell cancer of the bladder: an emerging role for bcl-2 and p53.// *Radioter. Oncol.*- 2001.- V.61.- P.169-175.
152. Oosterlinck W. The management of superficial bladder cancer // *B. J. U. Intern.*-2001.- V.87.-P.135-140.
153. Ozden E., Turgut A.T., Turkolmez K., Resorlu B., Safak M. Effect of bladder carcinoma location on detection rates by ultrasonography and computed tomography.// *Urology.*- 2007.- V.69.-P.889-892.
154. Paik M.L., Scolieri M.J., Brown S.L. et al. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy// *J.Urol.*-2000.- V.163.-P.1693-1696.
155. Pieras E., Palou J., Salvador J. et al. Management and prognosis of transitional cell carcinoma superficial recurrence in muscle-invasive bladder cancer after bladder preservation// *Eur. Urol.* - 2003.-V.44.-P.222-225.
156. Planz B., Jochims E., Deix T., Caspers H.P., Jakse G., Boecking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer.// *Eur. J. Surg. Oncol.*- 2005.- V.31.-P.304-308.
157. Pu Y.S., Tsai T.C., Hsieh T.S., Huang H.H., Kuo S.H., Hsueh W.C. Role of urinary cytology and urinary deoxyribonucleic acid flow cytometry in the diagnosis of bladder cancer.// *J. Formos Med. Assoc.* -1994.-V.93.-P.216-221.
158. Pulse Cytometry III.-/ Ed.: Lutz D./.- Belgium: European Press Medicion, Ghent, 1978.
159. Pulse Cytophotometry. Second International symposium.-/Ed.: Goehde W., Schuman J., Buchner T.H./.- Belgium: European Press Ghent 1976.
160. Queipo Zaragza J. A., Chicote Perez F., Borrell Palanca A. et al. Unusual bladder tumors: primary epidermoid carcinoma, adenocarcinoma and sarcoma. Clinical behavior. Our experience // *Actas. Urol. Esp.*-2003.-V.27.-P.123-131.
161. Ralph W., Devere W., Arline D. D. Evaluation of DNA flow cytometry as a screening test for bladder cancer.// *Journal of Cellular Biochemistry.*-1992.- V.50.-P. 80-84.
162. Rivas del Fresno M., Salas Bustamante A., Suárez González J.A., Tardyn García A., Sampedro Nuco A. DNA ploidy and cell cycle phase analysis with flow cytometry in bladder wash. Preliminary experience.// *Arch. Esp. Urol.*- 2000.- V.53.-P.29-36.
163. Rodrigues Luna J.M., Mayayo Dehesa T., Burgos Rivella J. et al. New protocol for local staging in bladder carcinoma. Ultrasonographic, cytological and histopathological correlation // *Arch. Esp. Urol.*-1990.-V.43.- P.51-64.
164. Rodriguez Alonso A., Pita Fernandez S., Gonzalez-Carrero J., Nogueira March J.L. Multivariate analysis of recurrence and progression in stage T1 transitional-cell carcinoma of the bladder. Prognostic value of p53 and Ki-67// *Actas.Urol.Esp.*-2003.-V.27.- P.132-141.

165. Salo J.O., Rivisaari L., Lehtonen T. Comparison of magnetic resonance imaging with computed tomography and intravesical ultrasound in staging bladder cancer // *Urol. Radiol.*- 1988.- V.10.-P.167-172.
166. Schidler J., Reiser M.F. MRI of the female and male pelvis: current and future applications of contrast enhancement // *Eur. J. Radiol.*-2003.-V.61.-P.342-347.
167. Serretta V., Pomara G., Rizzo I., Esposito E. Urinary BTA-Stat BTA-Trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder// *Eur.Urol.*-2000.-V.38-P.419-425.
168. Shapiro H.M. Flow cytometry of DNA content and other indicator of proliferative activity// *Arch. Pathol. Lab. Med.*-1989.-V.113.-P.591-597.
169. Shirahama T., Niwa., Katsura Y. et al. Endorectal ultrasonography for the assessment of rectal wall invasion in intrapelvic tumors: a preliminary report // *Int. J. Urol.* – 1998.-V.33.-P.32-34.
170. Sibony M., Billerey C. So-called “superficial” bladder tumors. Which classification in 2003? Part 2: Flat urothelial lesions // *Ann. Pathol.*-2003.-V. 23.-P.35-45.
171. Siemens D. R., Morales A., Johnston B., Emerson L. A comparative analysis of rapid urine tests for the diagnosis of upper urinary tract malignancy// *Can. J. Urol.*-2003.-V.10.-P.1754-1758.
172. Slaton J.W., Dinney C.P.N., Veltri R.W. et al. Deoxyribonucleic acid ploidy enhances the cytological prediction of recurrent transitional cell carcinoma of the bladder// *J. Urol.* -1997.-V.158.-P.806–811.
173. Soloway M.S., Brucr D.S., Kim S.S. Expectant management of small recurrent noninvasive papillary bladder tumors // *J. Urol.*-2003.-V.170.-P.438-441.
174. Stanley E. Shackney, George B., Sheryl R. Simon et al. Origins and Clinical Implications of Aneuploidy in Early Bladder Cancer Cytometry//*Communications in Clinical Cytometry.*-1995.- V.22.-P.307-316.
175. Traganos F. Darzynkiewicz Z., Sharpless T.K., Melamed M.R. Nucleic acid content and cell cycle distribution of five human bladder cell lines analyzed by flow cytofluorometry// *Int. J. Cancer.*- 1977.- V.20.-P.30-36.
176. Tribukait B., Gustafson H., Esposti P. Ploidy and proliferation in human bladder tumors as measured by flow-cytofluorometric DNA analysis and its relations to histopathology and cytology. // *Cancer.*-1979.-V.43.- P.1742-1751.
177. Tribukait B. Flow cytometry in assessing the clinical aggressiveness of genito -urinary neoplasms // *World. J.Urol.* - 1987. V.5.- P.108-122.
178. Tribukait B., Granberg-Oehman I., Wijkstroem H. Flow cytometric DNA and cytogenetic studies in human tumors: a comparison and discussion of the differences in modal values obtained by the two methods // *Cytometry.*-1986.-V.7 - P.194-199.
179. Търкүлmez K., Baltacı S., Ведық Y., Мьфторлу Y.Z., Гцрью O. DNA ploidy and S-phase fraction as predictive factors of response and outcome following neoadjuvant methotrexate, vinblastine, epirubicin and cisplatin (M-VEC) chemotherapy for invasive bladder cancer.// *Scand. J. Urol. Nephrol.*- 2002.- V.36.-P.46-51.
180. Tyrer H.W., Frost J.K., Pressman N.J., Adams L.A., Albright C.D., Vansickel M.H., Tiffany S.M. Automatic cell identification and enrichment in lung cancer. IV: Small cell carcinoma analysis by light scatter and two fluorescence parameters. In: *Flow Cytometry IV*, Laerum O.D., Lindmu T., Thorud E. (eds.). Universitetsforlaget, Bergen-Oslo-Trondheim, 1980, P.464-472.

181. Villaneuva Rincon J.M., Perez Ramirez Mdel C., Milanes Nivia B. et al. Intradiverticular bladder tumor: C.T. assessment // Arch. Esp. Urol.- 2002.-V.55.- P.1235-1240.
182. Walz P.H., Berterman H. Ultrasound examination of bladder and prostate.// Urol. Intern.-1990.-V.45.-P.217-230.
183. Wolkoff L., Resnick M.I. Transurethral ultrasonography for staging tumors of the urinary bladder // Urol. Clin. North. Am.-1989.-V.16.-P.815-821.
184. Wu T.T., Chen J.H., Lee Y.H., Huang J.K. The role of bcl-2, p53, and Ki-67 index in predicting tumor recurrences for low grade superficial transitional cell bladder carcinoma.//J.Urol.-2000.- V.163.-P.758-760.
185. Yamashita S., Hoshi S., Ohyama C. et al. Urethral recurrence following neobladder in bladder cancer patients // Tohoku J. Exp. Med.-2003.-V.199.-P.197-203.