

## Комплексное лечение местно-распространенного рака почки

С.А. Варламов<sup>1</sup>, Я.Н. Шойхет<sup>2</sup>, Н.М. Пустошилова<sup>3</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул; <sup>2</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул; <sup>3</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск

### MULTIMODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED RENAL CANCER

S.A. Varlamov<sup>1</sup>, Ya.N. Shoikhet<sup>2</sup>, N.M. Pustoshilova<sup>3</sup>, A.F. Lazarev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; Barnaul;

<sup>2</sup>Altai State Medical University, Barnaul; <sup>3</sup>«Vektor» State Research Center of Virology and Biotechnology, Novosibirsk

*Multiple antitumor therapy in patients with locally advanced renal cancer leads to a 2.3-fold reduction in the incidence of recurrences during 2 years, as compared to a control group and to a 1.7-fold increase in 5-year survival rates.*

*Magnetotherapy used as part of multimodality treatment for locally advanced renal cancer can lower the incidence of postoperative complications by 1.9 times and the frequency of side effects during teloradiotherapy by 1.4 times.*

*Recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  activates cellular immunity, as reflected in the immune status as increases in the absolute count of T lymphocytes and their active forms by 44.9 and 33.71%, respectively.*

*In patients with Bcl-2<sup>+</sup>/Ki-67<sup>+</sup> (24%), had the lowest relapse-free survival rates (median 16 months; 95% CI 8–24 months) whereas those (58%) with Bcl-2<sup>-</sup>/p53<sup>+</sup> had the highest ones (median not being achieved). The phenotype Bcl-2<sup>+</sup>/Ki-67<sup>+</sup> characterizes a more aggressive course of renal cancer and has a poor prognosis.*

#### Введение

Рак почки (РП) составляет, по данным ВОЗ, 3% всех злокачественных новообразований взрослого населения. Среди опухолей мочеполовой системы РП в России занимает 2-е место, а по смертности находится на 1-м месте. С 1992 по 2003 г. заболеваемость данным видом опухоли в России возросла с 6,6 до 10,2 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составляет 6,5 %, по частоте встречаемости среди опухолей мочевыводящих путей РП занимает 1-е место [1]. Несмотря на широкое внедрение в практику здравоохранения ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ), доля больных с местно-распространенными и диссеминированными формами РП составляет более 50%, а результаты лечения РП при III–IV стадии имеют лишь незначительную тенденцию к улучшению: 5-летняя выживаемость колеблется от 12 до 37% [2].

Основным и единственно радикальным методом лечения РП на сегодняшний день остается хирургическое вмешательство [3]. Перспективы лучевой терапии (ЛТ) оцениваются неоднозначно [4, 5], а эффективность существующей лекарственной терапии не превышает 10–15% [6]. РП — иммунозависимая опухоль. Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) — цитокин, эндогенный иммуномодулятор, способный вызывать геморрагический некроз солидных опухолей, в том числе злокачественных опухолей почки, как известно, резистентных к цитостатической терапии. Синтезируется в основном макрофагами в ответ на проникающие агенты и модулирует защиту организма, регулируя силу иммун-

ного ответа [7]. Представляет собой полипептид, состоящий из 157 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 16,7 кД.

Влияние переменного магнитного поля (ПМП) как компонента в лечении больных РП остается малоизученным. Имеются данные о противоопухолевом действии ПМП при некоторых злокачественных новообразованиях и о положительном его влиянии на иммунную систему [8, 9]. Однако эти сведения носят разрозненный характер и не касаются влияния магнитотерапии (МТ) на коррекцию нарушений, возникающих у больных РП в послеоперационном периоде и в ходе последующего противоопухолевого лечения.

В последние годы в клинической онкологии активно изучаются различные молекулярно-биологические факторы прогноза возникновения и прогрессии опухоли. Исследование этих факторов позволяет прогнозировать ответ на противоопухолевую терапию, течение болезни и отдаленные результаты лечения [10]. К ним относятся факторы, ответственные за опухолевую дифференцировку (Her-2/neu, p53 и др.), показатели пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2, Вах, CD95L и др.) и ангиогенеза (стимуляторы ангиогенеза, в том числе VEGF, bFGF, максимальная плотность сосудов в опухоли) [11–15]. Все эти маркеры могут быть определены иммуногистохимическими методами на парафиновых срезах опухолей.

На сегодняшний день основными факторами прогноза при РП являются размеры и распространенность опухоли, наличие метастазов в регионар-

ных лимфатических узлах, степень злокачественности. Больные с III и IV стадиями (T2—4N0—2M0) относятся к группе неблагоприятного прогноза; примерно у 50% из них после операции появляются метастазы. Выявление группы повышенного риска метастазирования может содействовать принятию рациональных лечебных решений для этой группы больных и улучшению отдаленных результатов.

В связи с этим возникает необходимость определения роли и места общей МТ, ЛТ, ФНО- $\alpha$  в комплексном лечении местно-распространенного РП, а также определения перспективных молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования выживаемости больных РП.

#### Материалы и методы

В основу работы положены данные о 209 больных местно-распространенным РП (стадия T2—4N0—2M0), находившихся на лечении в отделении онкоурологии ГУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер в 1997—2003 гг. У 168 (80,4%) больных была зарегистрирована опухоль рТЗ. Поражение 1 и более лимфатических узлов метастазами рака было установлено у 58 (27,8%) пациентов. В процессе лечения радикальные хирургические вмешательства были выполнены у всех этих больных.

В послеоперационном периоде у 105 пациентов проводилась ЛТ на ложе почки и пути регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в режиме классического фракционирования по 2 Гр в день на аппарате «Рокус-АМ» (E — 1,25 МэВ). При выполнении топометрических исследований для проведения дистанционной ЛТ (ДЛТ) использовали спиральные компьютерные томографы (Somatom AR Star и Somatom Plus, Siemens). До операции при томографическом исследовании выбирались реферативные сканы, которые соответствовали границам почки с опухолью, сосудистому пучку, интрааортакавальной зоне. Томограммы каждого больного архивировали на магнитооптическом накопителе изображения. После операции, согласно реферативным сканам, ставили метки на коже, просчитывали глубину участка облучения на системе ROKS, позволяющей строить трехмерное изображение и более точно подводить СОД. В последующем архивные данные использовали при динамическом КТ-наблюдении.

В зависимости от проведенного лечения все больные были распределены на 4 группы:

1-я (группа сравнения) — 51 (24,4 %) пациент, получали только хирургическое лечение;

2-я — 49 (23,4%) пациентов, получали комбинированное лечение: оперативное вмешательство в комбинации с ДЛТ;

3-я — 53 (25,4%) пациента, получали комплексное лечение: оперативное вмешательство с общей

МТ и адьювантной иммунотерапией. Магнитотерапевтическое воздействие осуществляли с помощью комплекса «Магнитор-АМП», обеспечивающего одновременное воздействие на весь организм однородного модулированного вращающегося магнитного поля. Сеанс МТ проводили в следующем режиме: частота вращения магнитного поля 100 Гц, напряженность магнитного поля -30 Э, форма магнитного поля — синусоидальный полупериод, время нарастания — 30 с, время спада — 30 с, количество сеансов — 15. Сеансы проводили ежедневно: в дооперационном периоде в течение 5 дней, затем, начиная с 3—4-х суток после операции, в течение 10 дней. ФНО- $\alpha$  назначали через 21 день после операции у пациентов с местно-распространенным РП по 2 млн ед. ежедневно в течение 10 дней до общей курсовой дозы 20 млн ед. Проводилось 3 курса иммунотерапии по указанной схеме с интервалом 21 день;

4-я — 56 (26,8%) пациентов, получали комплексное лечение — хирургическое вмешательство с ДЛТ и МТ, после чего (по окончании ЛТ) применяли рекомбинантный человеческий ФНО- $\alpha$  по той же схеме, как и в 3-й группе. Во время проведения облучения МТ проводилась ежедневно по 1 сеансу в течение всего курса лучевой терапии, всего 25 сеансов.

В качестве факторов прогноза при иммунноморфологическом исследовании послеоперационных препаратов использовали Ki-67, p53, Bcl-2, Her-2/neu.

Больным всех групп проводился лабораторный динамический контроль общего развернутого анализа крови, биохимических, иммунологических показателей, гормонов и опухолевых маркеров: до начала специального лечения; на 2-е и 10-е сутки после операции; в середине курса ДЛТ (СОД 24—26 Гр); по окончании иммунотерапии.

Состав групп больных по распространенности процесса был статистически однородным (табл. 1). Это позволило провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения в исследуемых группах. В работе использована Классификация злокачественных опухолей по TNM, шестое издание, 2002 год.

#### Результаты и обсуждение

Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных 3-й и 4-й групп после операции восстанавливались быстрее, чем в 1-й и 2-й группах: так, на 2-е сутки после операции абсолютное количество Т-лимфоцитов достигло  $1122,4 \pm 142,6$  клетки/мм<sup>3</sup> против  $796,1 \pm 109,7$  клетки/мм<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). На 10-е сутки абсолютное содержание Т-лимфоцитов составляло  $1532,2 \pm 218,1$  и  $859,1 \pm 108,7$  клетки/мм<sup>3</sup> соответственно ( $p < 0,01$ ). Активных Т-лимфоцитов в 3-й и 4-й группах было также больше в среднем на 12,9% ( $p < 0,05$ ). Абсолютное содержа-

Таблица 1. Характеристика групп больных по степени распространенности опухолевого процесса

TNM	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T2N1M0	3	5,9	3	6,1	1	1,9	2	3,6	9	4,3
T2N2M0	—	—	1	2,0	1	1,9	1	1,8	3	1,4
T3aN0M0	28	54,9	29	59,2	27	50,1	31	55,4	15	55,0
T3aN1M0	3	5,9	2	4,1	3	5,7	3	5,4	11	5,3
T3aN2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	2	3,6	5	2,4
T3bN0M0	4	7,8	6	12,2	6	11,3	7	12,5	23	11,0
T3bN1M0	3	5,9	1	2,0	4	7,5	2	3,6	10	4,8
T3bN2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	1	1,8	4	1,9
T4N0M0	4	7,8	2	4,1	4	7,5	3	5,4	13	6,2
T4N1M0	3	5,9	2	4,1	4	7,5	3	5,4	12	5,7
T4N2M0	1	1,9	1	2,0	1	1,9	1	1,8	4	1,9
Всего	51	100,0	49	100,0	53	100,0	56	100,0	209	100,0

ние В-лимфоцитов в 3-й и 4-й группах на 2-е и 10-е сутки было  $94,3 \pm 8,7$  и  $189,1 \pm 18,4$  клетки/мм<sup>3</sup> соответственно, а в 1-й и 2-й —  $74,1 \pm 7,1$  и  $82,4 \pm 0,9$  клетки/мм<sup>3</sup> соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных, получавших МТ, ряд показателей (активные Т-лимфоциты, ранние субпопуляции, абсолютное содержание В-лимфоцитов) к моменту завершения лечения превышал послеоперационный уровень. К окончанию курса лечения у пациентов 3-й и 4-й групп зафиксировано статистически значимое снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — с  $41,9 \pm 1,7$  до  $21,3 \pm 3,2$  усл.ед. В 1-й и 2-й группах произошло лишь незначительное уменьшение данного показателя (с  $40,8 \pm 2,4$  до  $33,9 \pm 3,2$  усл. ед).

МТ оказала заметное влияние на состояние эндокринной системы. Так, у больных всех групп до операции практически не наблюдалось значительных отклонений в содержании соматотропного гормона (СТГ), инсулина, кортизола, тироксина, трийодтиронина и тиреоглобулина. После операции у больных 1-й и 2-й групп отмечалось снижение уровня СТГ (с  $5,7 \pm 0,3$  до  $3,2 \pm 0,4$  нг/мл) и повышение — инсулина (с  $189,7 \pm 18,9$  до  $279,4 \pm 23,7$  нмоль/л), кортизола (с  $158,2 \pm 14,4$  до  $297,4 \pm 26,2$  нмоль/л), тироксина (с  $94,3 \pm 8,9$  до  $149,7 \pm 12,4$  нмоль/л), причем показатели статистически значимо отличались от таковых в 3-й и 4-й группах. Эти различия сохранились и после окончания всего периода лечения.

Подавляющее большинство исследуемых показателей в 3-й и 4-й группах нормализовалось к исходу 10—12-х суток после оперативного лечения. У боль-

шей части больных 1-й и 2-й групп снижение иммунологических показателей, увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), дисбаланс в эндокринном статусе сохранялись и позднее указанных сроков.

Местная распространенность опухоли почки определила необходимость расширения объема операций (табл. 2).

Частота послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 21,6% (послеоперационный парез кишечника — у 8 больных, пневмония — у 1, эксссудативный плеврит — у 1, мезентериальный тромбоз — у 1), во 2-й — у 26,5% больных (послеоперационный парез кишечника — у 9, кровотечение — у 2, пневмония — у 1, тромбоз легочной артерии — у 1), в 3-й — у 13,2% пациентов (парез кишечника — у 4, забрюшинная гематома — у 1, эксссудативный плеврит — у 2), в 4-й — у 14,3% (послеоперационный парез кишечника — у 5, кровотечение — у 1, эксссудативный плеврит — у 1).

Анализ данных осложнений показывает заметное снижение их числа в 3-й и 4-й группах. В целом при проведении МТ частота послеоперационных осложнений у оперированных больных снизилась в 1,9 раза.

В послеоперационном периоде больным 2-й и 4-й групп была проведена ДЛТ на ложе удаленной почки и зоны регионарных лимфатических коллекторов. В ходе ДЛТ у 42 (85,7%) пациентов 2-й группы развились побочные реакции и осложнения, в том числе тошнота и рвота — у 37 (88,1%) больных, миелосупрессия в виде лейкопении — у 21 (44,7%), реактивный энтероколит — у 12 (25,5%), лучевой

дерматит — у 17 (36,2%). У 31 (65,6 %) пациента было сочетание двух и у 11 (23,4%) — трех постлучевых реакций и осложнений. В связи с развившимися нарушениями в ходе ЛТ 17 (36,2%) пациентам потребовалось увеличение срока лечения.

В 4-й группе больных, получавших МТ, постлучевые реакции и осложнения развились у 34 (60,7%), в том числе тошнота и рвота — у 29 (51,8%) больных; лейкопения — у 16 (28,5%); реактивный энтероколит — у 11 (19,6%); лучевой дерматит — у 8 (14,3%).

У 21 (37,5 %) пациента 4-й группы было сочетание двух осложнений ЛТ. Только 7 (12,5%) пациентов нуждались в удлинении сроков лечения в связи с развившимися осложнениями. Анализ данных осложнений показывает заметное снижение их числа в группе больных, получавших МТ. Установлено, что у больных 4-й группы потребовалось в среднем на 6,7 дня меньше для купирования развившихся осложнений.

Проведен сравнительный анализ иммунограмм больных 2, 3 и 4-й групп. Исследование выполнялось в середине курса ДЛТ (при СОД 24—26 Гр) и по завершении 3-го курса иммунотерапии рекомбинантным ФНО- $\alpha$ . В ходе исследования выявлено, что под воздействием ЛТ у больных 2-й группы наблюдалось статистически значимое снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов в крови, а у пациентов 4-й группы этот показатель изменялся в сторону улучшения.

Абсолютное содержание Т-лимфоцитов у больных 3-й и 4-й групп составляло 996—2167 клеток/мм<sup>3</sup>, а у больных 2-й группы — 487—1424 клетки/мм<sup>3</sup>, среднестатистические же показатели были значительно выше, чем у пациентов 2-й группы

(987,7 $\pm$ 93,4, 1606,9 $\pm$ 109,4 и 1862, 9 $\pm$ 114,9 клетки/мм<sup>3</sup> во 2, 3 и 4-й группах соответственно,  $p < 0,01$ ).

Относительное содержание Т-лимфоцитов у больных 3-й и 4-й групп после лечения также повышалось, и этот показатель был выше по сравнению с пациентами 2-й группы. Число активных Т-лимфоцитов у больных 2-й группы повышалось незначительно, а у пациентов 3-й и 4-й групп различия с исходными данными достигали уровня статистической значимости (увеличение с 34,9 $\pm$ 2,9 до 43,9 $\pm$ 2,1%,  $p < 0,05$  и с 38,3 $\pm$ 3,1 до 49, 8 $\pm$ 1,9%,  $p < 0,05$  соответственно). Если во 2-й группе не выявлено существенных колебаний содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, то в 3-й и 4-й группах установлено увеличение доли ранних форм субпопуляций Т-лимфоцитов и снижение — восстановленных форм: у больных 3-й группы — 51,7 $\pm$ 3,3 и 13,1 $\pm$ 1,4% и 57,4 $\pm$ 4,1 и 12,2 $\pm$ 2,1% соответственно против 41,1 $\pm$ 3,9 и 16,8 $\pm$ 1,4% во 2-й группе ( $p < 0,05$ ).

При исследовании молекулярно-биологических маркеров в качестве факторов прогноза высокая пролиферативная активность (Ki-67>5%) отмечена в 38% случаев, гиперэкспрессия p53 (>20%) — в 41%, Vcl-2 (>15%) — в 32%. Гиперэкспрессии Her-2/neu не выявлено. Самая низкая безрецидивная выживаемость наблюдалась у Vcl-2+/Ki-67+ - больных (24%, медиана 16 мес; 95% доверительный интервал 8—24 мес), самая высокая — у Vcl-2-/p53+ - больных (58%, медиана не достигнута).

В ходе дальнейшего наблюдения установлено, что частота рецидивирования местно-распространенного РП в первые 2 года наблюдения в 1-й группе оказалась статистически значимо выше, чем во 2-й и 4-й группах: местные и локорегионарные ре-

Таблица 2. Объем оперативного вмешательства у больных местно-распространенным РП

Вид операции	1-я группа		2-я группа		3-я группа		4-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Расширенная нефрэктомия	7	13,7	3	6,1	8	15,1	5	8,9
Комбинированная расширенная нефрэктомия	44	86,3	46	93,9	45	84,9	51	91,1
в том числе:								
с адреналэктомией	33	64,7	32	65,3	33	62,3	39	69,6
с резекцией нижней полой вены, тромбэктомией	4	7,8	4	8,2	3	5,7	6	10,7
с гемиколэктомией	2	3,9	1	2,0	2	3,8	2	3,6
с резекцией печени	1	2,0	1	2,0	—	—	2	3,6
со спленэктомией	2	3,9	4	8,2	4	7,6	1	1,8
с резекцией двенадцатиперстной кишки	1	2,0	2	4,1	2	3,8	—	—
с резекцией поджелудочной железы	1	2,0	2	4,1	1	1,9	1	1,8
Всего	51	100	49	100	53	100	56	100

Таблица 3. Влияние комплексной противоопухолевой терапии на отдаленные результаты лечения местно-распространенного РП ( $X \pm t$ )

Группа больных	Частота рецидивов в первые 2 года наблюдения, %	Число больных, переживших срок наблюдения, %		
		1 год	2 года	5 лет
1-я (n=51)	19,7±2,2	82,2±3,1	57,1±6,3	38,4±6,1
2-я (n=49)	10,1±1,2	87,7±4,4	72,1±4,2	54,2±5,7
3-я (n=53)	15,1±1,1	90,5±4,1	72,9±3,7	58,1±4,7
4-я (n=56)	8,7±0,9	91,2±4,9	76,4±3,9	66,7±5,1

цидивы выявлены у 19,7, 10,1 и у 8,7% больных соответственно (оба  $p < 0,05$ ). Различия становятся очевидными, начиная с группы пациентов, получавших после операции ДЛТ, а статистически значимыми — в группе больных, получавших ДЛТ, МТ и рекомбинантный человеческий ФНО- $\alpha$  (табл. 3).

Применение ФНО- $\alpha$  не уменьшало количества рецидивов в первые 2 года наблюдения, но статистически значимо увеличивало выживаемость больных, переживших двухлетний период после операции без признаков прогрессирования болезни.

Анализ полученных результатов показал, что проведение комбинированного и комплексного лечения приводит к увеличению количества больных с безрецидивным течением заболевания и улучшению их выживаемости.

Выживаемость больных по всем срокам наблюдения во 2, 3 и 4-й группах оказалась выше, чем в 1-й. Статистически значимые различия получены по окончании 2 лет наблюдения.

**Выводы**

1. Проведение комплексной противоопухолевой терапии больным местно-распространенным РП приводит к снижению частоты рецидивирования в течение 2 лет в 2,3 раза и к повышению 5-летней выживаемости в 1,7 раза по сравнению с только хирургическим лечением.

2. Применение МТ в комплексном лечении местно-распространенного РП позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений в 1,9 раза, а частоту побочных реакций при проведении ДЛТ — в 1,4 раза.

3. Рекомбинантный человеческий ФНО- $\alpha$  активизирует клеточный иммунитет, что проявляется повышением абсолютного содержания Т-лимфоцитов и их активных форм на 44,9 и 33,71% соответственно.

4. Фенотип Vcl-2+/ Ki-67+ характеризует более агрессивное течение РП почки и имеет неблагоприятный прогноз.

**Литература**

1. Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями почек в России в 1990—1999 гг. Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почек, мочевого пузыря и предстательной железы. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Уфа; 2001. с. 162—3.
2. Карякин О.Б., Хнычев С.С., Сафиулин К.Н., Дмитренко Ю.О. Комбинированное лечение местно-распространенного и распространенного рака почки. Материалы 3-й Всероссийской научной конференции. М.: 1999. с. 191—3.
3. Аляев Ю.Г. Диагностика и лечение опухоли почки. Пленум Всероссийского общества урологов. Тез. докл. Кемерово; 1995.
4. Sternberg C.N. Textbook of medical oncology. In: Cancers of the genitourinary tract. Cancer of kidney. 1996. p. 189—96.
5. Urologic Cancer. Textbook. 1996. p. 468—70.
6. Гарин А.М. Справочник по химиотерапии злокачественных новообразований. М.; 2001.
7. Кадагидзе З.Г. Цитокины. Практик онкол 2003;(3):135—9.
8. Лазарев А.Ф., Лубенников В.А., Голубцов В.Т. Первый опыт использования общего магнитного поля в лечении онкологических больных. Проблемы современной онкологии. Тезисы докладов IV Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону; 1995. с. 509—10.
9. Лазарев А.Ф., Голубцов В.Т. Опыт применения общей магнитотерапии в онкологической практике. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Тезисы докладов Пленума Правления Всероссийского научного общества онкологов. Ростов-на-Дону, Изд-во РГМУ; 1999. с. 342—4.
10. Пасечник Д.Г. Прогностические факторы при раке почки. Европейская школа по онкологии. Сб. докладов. М.; 2001. с. 1—12.
11. Belldegrin A., de Kernion J.B. Renal tumours. In: Walsh P.C. et al. (eds). Campbell's Urology. Philadelphia, Saunders; 1998. p. 2283—326.
12. Guinan P.D., Vogelzang N.J., Fremgen A.M. et al. Renal cell carcinoma: Tumour size, stage and survival. J Urol 1995;159:901—3.
13. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982;6:655—63.
14. Sterkel S., Enle E., Adlanka K. et al. Classification of renal carcinoma. Cancer 1997;80:987—9.
15. Zambrano N.R., Lubensky I.A., Merino M.J. et al. Histopathology and molecular genetics of renal tumours: toward unification of a classification system. J Urol 1999;162:1246—58.