

## Маркеры прогноза рецидива и лимфогенного метастазирования рака мочевого пузыря

В.Н. Павлов, А.А. Измайлов, С.М. Измайлова, М.Ф. Урманцев,  
Л.З. Ахмадишина, А.В. Алексеев, А.Р. Загитов, Л.М. Кутляров, Т.В. Викторова  
Клиника Башкирского ГМУ, Уфа

Контакты: Адель Альбертович Измайлов [Izmailov75@mail.ru](mailto:Izmailov75@mail.ru)

Проанализированы результаты лечения пациентов с поверхностным ( $n = 104$ ) и инвазивным ( $n = 104$ ) раком мочевого пузыря (РМП) за период с 2005 по 2009 г. Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфных локусов генов цитохромов P450: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (T-2464delT); глутатион-S-трансферазы: GSTM1 (del), GSTP1 (A313G); репарации ДНК: XRCC1 (G28152A) у пациентов с рецидивами поверхностного РМП, возникшими в течение 1 года, и у пациентов с поверхностным РМП без рецидива в течение 1 года. Выявлены генотипы, ассоциированные с появлением рецидива поверхностного РМП в течение 1 года. Кроме того, проведен анализ полиморфных локусов этих генов у пациентов с инвазивным РМП с лимфогенными метастазами и без них. Выявлены генотипы, ассоциированные с риском лимфогенного метастазирования.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, прогноз, генетические маркеры

### Prognostic markers of urinary bladder cancer recurrence and lymphatic spread

V.N. Pavlov, A.A. Izmailov, S.M. Izmailova, M.F. Urmancev,  
L.Z. Ahmadiшина, A.V. Alekseev, A.R. Zagitov, L.M. Kutliarov, T.V. Victorova  
State Educational Institution of Higher Professional Education "Bashkirsky Medical State University",  
Clinical Hospital Bashkirsky Medical State University, Ufa

Treatment results (2005-2009) for patients with surface ( $n = 104$ ) and invasive ( $n = 104$ ) urinary bladder carcinoma were analyzed. Molecular genetic analysis of cytochrome gene P450 polymorphous locus carried out: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (T-2464delT), Glutathione S-transferase: GSTM1 (del), GSTP1 (A313G); DNA reparation: XRCC1 (G28152A) for patients with surface urine bladder carcinoma recurrence, which took place within a year, and for patients with surface urine bladder carcinoma without recurrence within a year. Genotypes associated with surface urine bladder carcinoma one-year recurrence were identified. Furthermore, analysis of these genes polymorphous locus of patients with invasive urine bladder carcinoma with and without lymphogenic metastases was carried out. Genotypes associated with lymphogenic metastasis risk were identified.

**Key words:** urine bladder cancer, prognosis, genetic markers

### Введение

В последние десятилетия отмечается рост числа всех онкологических заболеваний, в том числе рака мочевого пузыря (РМП). На момент постановки диагноза у 70–85 % больных выявляется поверхностный РМП (пРМП) (pTa, pT1) [1]. Стандартная лечебная тактика при пРМП заключается в трансуретральной резекции (ТУР) опухоли и внутрипузырной химио- или иммунотерапии. Тем не менее до 85 % случаев пРМП рецидивирует после лечения, причем 10–30 % прогрессирует в инвазивные и диссеминированные формы рака [2]. При первичном инвазивном раке во всем мире 3-летняя выживаемость не превышает 67 %, а при прогрессирующем из поверхностного — почти наполовину меньше (37 %) [3].

Одна из ключевых проблем, с которой сталкивается врач при лечении больных пРМП, заключается в оценке риска развития рецидива заболевания [4]. С целью определения тактики лечения РМП Европейским обществом по изучению и лечению рака (ЕОRTC) была разработана система балльной оценки рисков рецидивиро-

вания и прогрессирования РМП [4]. Основой данной системы служат клиничко-морфологические параметры опухоли. Однако разделение опухолей по морфологическим характеристикам не полностью отражает биологический потенциал пРМП, поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов прогноза [5, 6]. К наиболее перспективным направлениям относят определение молекулярно-генетических изменений в наследственном аппарате клетки, лежащих в основе ее злокачественной трансформации, и использование их в качестве клинических маркеров, определяющих характер и прогноз заболевания [5, 6].

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) с тазовой лимфаденэктомией считается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного РМП. Выживаемость после РЦЭ определяется стадией (Т), состоянием хирургического края и наличием поражения лимфатических узлов (ЛУ). Общепризнано, что наличие лимфогенного метастазирования значительно ухудшает прогноз заболевания, а существующие методы оценки риска лимфоген-

ного метастазирования не имеют достаточной достоверности [7–12]. Не прекращаются дискуссии об объеме проведения лимфаденэктомии (стандартная или расширенная) [7, 12]. Формирование групп риска по лимфогенному метастазированию заболевания основано на морфологических параметрах опухоли, таких как размер опухоли, степень инвазии, степень дифференцировки. Исследователи всего мира ведут поиск дополнительных генетических маркеров прогноза риска лимфогенного метастазирования при РМП.

Генетический полиморфизм в генах системы биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированный с изменением соответствующих ферментов, может влиять на характер роста опухоли, частоту рецидива пРМП, частоту лимфогенного метастазирования. Особого внимания заслуживают гены семейства цитохрома P450 [13–15].

Цитохромы P450 1A1 осуществляют биоактивацию проканцерогенов, в частности бензапирена и некоторых других полициклических ароматических углеводородов. Транзиция аденина на гуанин в положении 2454 в 7-м экзоне гена *CYP1A1* приводит к замене изолейцина на валин в аминокислотной последовательности каталитического центра фермента, в результате чего продуцируется фермент с активностью в 2 раза выше исходной. По данным литературы, полиморфизм A2454G гена *CYP1A1* ассоциирован с повышенным риском развития РМП [15].

Наиболее функционально значимыми полиморфизмами гена *CYP1A2* являются *CYP1A2\*1D* (T-2467delT) и *CYP1A2\*1F* (C-163A) [7, 15]. Установлено, что полиморфизм 1 интрона гена *CYP1A2\*1F* приводит к изменению каталитической активности фермента и увеличению его индуцибельности.

Сохранение целостности генома жизненно важно для организма. Повреждения в ДНК могут приводить к изменению кодирующей последовательности генов и формированию мутантного генотипа. В клетке имеется двойной контроль, предотвращающий развитие мутационного процесса. Это системы, обеспечивающие репарацию ДНК, либо системы, индуцирующие гибель измененной клетки в случае многочисленных повреждений ДНК (апоптоз, некроз). Нарушения в репарационных процессах приводят к накоплению повреждений в ДНК. В случае сбоя в системе, контролирующей и запускающей апоптоз, может происходить формирование жизнеспособного мутагенного генотипа. Ген *XRCC1* расположен на 19-й хромосоме в локусе 19q13.2. Продукт гена *XRCC1* является важным компонентом эксцизионной репарации оснований. Он исправляет поврежденные основания и одноцепочечные разрывы, вызванные ионизирующей радиацией и алкилирующими агентами [16–20].

**Цель исследования** — определение прогностического значения молекулярно-генетических маркеров.

### Материалы и методы

Мы проанализировали результаты лечения пациентов с пРМП ( $n = 104$ ) и инвазивным РМП — иРМП ( $n = 104$ ), находившихся на стационарном лечении в клинике Башкирского ГМУ, РКОД и РКБ г. Уфы в период с 2005 по 2009 г. Средний возраст больных составил  $59,71 \pm 6,21$  года. Срок наблюдения за пациентами с пРМП составил от 1 до 4 лет после ТУР первичной опухоли мочевого пузыря. За время наблюдения у 57 (54,81%) больных возникли рецидивные опухоли в течение первого года наблюдения. Эти пациенты вошли в основную группу пРМП ( $n = 57$ ), больные без рецидива ( $n = 47$ ) составили контрольную группу. Всем больным иРМП была выполнена РЦЭ с одномоментной реконструктивной операцией. Больных разделили на подгруппы в зависимости от результатов гистологического исследования ЛУ. В контрольную группу иРМП вошли пациенты, не имевшие лимфогенной инвазии ( $n = 44$ ), в основную группу — пациенты с гистологически подтвержденным поражением ЛУ ( $n = 60$ ).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции с небольшими модификациями (микрометод). Анализ полиморфных локусов генов цитохромов P450 *CYP1A1* (A2455G), *CYP1A2* (T-2464delT) (номенклатура аллелей приведена согласно [www.imm.ki.se/CYPalleles/](http://www.imm.ki.se/CYPalleles/) Human Cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles), глутатион-S-трансферазы *GSTM1* (del) и *GSTP1* (A313G), репарации ДНК *XRCC1* (G28152A) проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на термоциклере в автоматическом режиме с использованием локуспецифических олигонуклеотидных праймеров. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в неденатурированном полиакриламидном геле. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Иейтса. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , вычисление показателя отношения рисков (ОР), соответствующих 95% доверительному интервалу (95% ДИ) и проведение анализа соответствий при помощи программы Statistica v. 6.0.

### Результаты и обсуждение

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *XRCC1* у больных пРМП (табл. 1).

Сравнение основной группы и контрольной группы больных по распределению частот генотипов ( $\chi^2 = 7,44$ ,  $p = 0,02$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 5,54$ ,  $p = 0,02$ ) полиморфного локуса *A2455G* гена *CYP1A1* показало статистически

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *XRCC1* у больных пРМП

Генотипы и аллели	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	$\chi^2$	p	ОР (95% ДИ)
<b>Полиморфный локус A2455G гена CYP1A1</b>					
*1A*1A	32 (56,14)	38 (80,85)	6,06	0,01	0,30 (0,11–0,80)
*1A*2C	24 (42,11)	9 (19,15)	5,25	0,02	3,07 (1,15–8,33)
*2C*2C	1 (1,75)	0	0,01	1,00	–
*1A	88 (77,19)	85 (90,43)	5,54	0,02	0,36 (0,15–0,86)
*2C	26 (22,81)	9 (9,57)			2,79 (1,16–6,85)
<b>Полиморфный локус T-2467delT гена CYP1A2</b>					
*1A*1A	19 (33,33)	34 (72,34)	14,16	0,01	0,19 (0,08–0,48)
*1A*1D	31 (54,38)	11 (23,40)	9,02	0,01	3,90 (1,54–10,06)
*1D*1D	7 (12,28)	2 (4,26)	1,21	0,27	–
*1A*1D	69 (60,53)	79 (84,04)	12,76	0,01	0,29 (0,14–0,59)
	45 (39,47)	15 (15,96)			3,44 (1,68–7,09)
<b>Делеционный полиморфизм гена GSTM1</b>					
+/+	32 (56,14)	32 (68,08)	1,09	0,30	–
del	25 (43,86)	15 (31,92)			–
<b>Полиморфный локус A313G гена GSTP1</b>					
AA	30 (52,63)	35 (76,09)	5,05	0,03	0,35 (0,14–0,89)
AG	22 (38,60)	10 (21,74)	2,63	0,10	–
GG	5 (8,77)	1 (2,17)	0,99	0,32	–
A	82 (71,93)	80 (86,96)	5,98	0,02	0,38 (0,17–0,84)
G	32 (28,07)	12 (13,04)			2,60 (1,18–5,78)
<b>Полиморфный локус G28152A гена XRCC1</b>					
GG	16 (28,07)	20 (42,55)	1,79	0,18	–
GA	30 (52,63)	21 (44,68)	0,37	0,54	–
AA	11 (19,30)	6 (12,77)	0,39	0,53	–
G	62 (54,39)	61 (64,89)	1,94	0,16	–
A	52 (45,61)	33 (35,11)			–

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *XRCC1* у больных и РМП

Генотипы и аллели	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	$\chi^2$	p	ОР (95% ДИ)
<b>Полиморфный локус A2455G гена <i>CYP1A1</i></b>					
*1A*1A	26 (43,3)	32 (72,7)	7,74	0,01	0,29 (0,11–0,72)
*1A*2C	28 (46,7)	11 (25,0)	4,20	0,04	2,63 (1,04–6,73)
*2C*2C	6 (10,0)	1 (2,3)	1,34	0,25	–
*1A	80 (66,7)	75 (85,2)	8,26	0,01	0,35 (0,16–0,73)
*2C	40 (33,3)	13 (14,8)			2,89 (1,36–6,19)
<b>Полиморфный локус T-2467delT гена <i>CYP1A2</i></b>					
*1A*1A	16 (26,7)	25 (56,8)	8,44	0,01	0,28 (0,11–0,68)
*1A*1D	24 (40,0)	13 (29,5)	0,80	0,37	–
*1D*1D	20 (33,3)	6 (13,6)	4,26	0,04	3,17 (1,05–9,95)
*1A	56 (46,7)	63 (71,6)	11,89	0,01	0,35 (0,19–0,65)
*1D	64 (53,3)	25 (28,4)			2,88 (1,54–5,41)
<b>Делеционный полиморфизм гена <i>GSTM1</i></b>					
+/+	33 (55,0)	30 (68,2)	1,34	0,25	–
del	27 (45,0)	14 (31,8)			–
<b>Полиморфный локус A313G гена <i>GSTP1</i></b>					
AA	17 (28,33)	19 (43,2)	6,84	0,01	0,30 (0,12–0,76)
AG	33 (55,0)	21 (47,7)	2,98	0,08	–
GG	10 (16,7)	4 (9,1)	0,69	0,41	–
A	64 (53,3)	62 (70,5)	5,54	0,02	0,48 (0,26–0,89)
G	56 (46,7)	26 (29,6)			2,09 (1,12–3,90)
<b>Полиморфный локус G28152A гена <i>XRCC1</i></b>					
GG	8 (13,3)	17 (38,6)	7,57	0,01	0,24 (0,08–0,70)
GA	33 (55,0)	15 (34,1)	3,66	0,06	–
AA	19 (31,7)	12 (27,3)	0,07	0,79	–
G	49 (40,8)	49 (55,7)	3,92	0,047	0,55 (0,30–0,99)
A	71 (59,2)	39 (44,3)			1,82 (1,01–3,30)

значимые различия между группами. Так, у больных пРМП основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы выявлено статистически значимое повышение частоты гетерозигот  $*IA*2C$  (42,11 и 19,15% соответственно,  $p = 0,02$ ). Частота аллеля  $*2C$  полиморфного локуса *A2455G* гена *CYP1A1* у больных пРМП основной группы оказалась повышенной до 22,81% против 9,57% у больных контрольной группы ( $p = 0,02$ ). В группах преобладали генотип  $*IA*IA$  и аллель  $*IA$ . Частота генотипа  $*IA*IA$  составила в группе контроля 80,85%, тогда как в основной группе — 56,14% ( $p = 0,01$ ).

Нами был проанализирован полиморфный локус *T-2467delT* гена *CYP1A2* с учетом рецидива пРМП в течение года после операции (см. табл. 1). Анализ распределения частот генотипов ( $\chi^2 = 6,54, p = 0,04$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 12,76, p = 0,01$ ) данного полиморфного локуса выявил статистически достоверные различия между группами. Частота генотипа  $*IA*ID$  у больных основной группы увеличена до 54,38%, в то время как у пациентов контрольной группы она составила 23,40% ( $p = 0,01$ ). Частота аллеля  $*ID$  у больных пРМП в основной группе увеличена почти в 2 раза (39,47%) по сравнению с таковой контрольной группы (15,96%) ( $p = 0,01$ ). При этом частота генотипа  $*IA*IA$  выше у больных контрольной группы (72,34% против 33,33% у больных основной группы,  $p = 0,01$ ).

Сравнение распределения частот генотипов гена *GSTM1* у больных пРМП с учетом рецидива заболевания не выявило статистически достоверных различий между группами ( $\chi^2 = 1,09, p = 0,30$ ).

В группе больных пРМП проведен анализ полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1* с учетом рецидива заболевания (см. табл. 1). Выявлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов ( $\chi^2 = 6,45, p = 0,04$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 5,98, p = 0,02$ ) между группами. Аллель *G* маркера *A313G* гена *GSTP1* в группе больных основной группы встречался достоверно чаще (28,07%) по сравнению с таковой в контрольной группе (13,04%) ( $p = 0,02$ ). В то же время частота гомозиготного генотипа *AA* выше в контрольной группе (76,09%) по сравнению с таковой в основной группе (52,63%) ( $p = 0,03$ ).

Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфного варианта *G28152A* гена *XRCC1* у больных пРМП с учетом рецидива заболевания не выявило статистически достоверных различий между группами ( $\chi^2 = 2,57, p = 0,28$ ).

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *GSTM1*, *GSTP1*, *XRCC1* у больных иРМП (табл. 2).

Сравнительный анализ в группах больных иРМП с наличием лимфогенных метастазов и без них выявил статистически значимые различия в распределе-

нии частот генотипов ( $\chi^2 = 9,36, p = 0,01$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 8,26, p = 0,01$ ) маркера *A2454G* гена *CYP1A1* между этими группами больных (табл. 2). Частота аллеля  $*2C$  у больных с лимфогенным метастазированием РМП увеличена (33,3%) по сравнению с таковой в выборке больных без лимфогенного метастазирования РМП (14,8%), а аллель  $*IA$  чаще выявлялся у больных без лимфогенного метастазирования (85,2% против 66,7%). Выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа  $*IA*2C$  у больных с лимфогенным метастазированием РМП (46,7%) по сравнению с больными без лимфогенного метастазирования РМП (25,0%) ( $\chi^2 = 4,20, p = 0,04$ ). У больных без лимфогенного метастазирования чаще выявлялся генотип  $*IA*IA$  (72,7%), чем у больных с лимфогенным метастазированием (43,3%) ( $\chi^2 = 7,74, p = 0,01$ ).

Сравнительный анализ полиморфного локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2* выявил статистически достоверные различия между группами больных иРМП по распределению частот генотипов ( $\chi^2 = 10,31, p = 0,01$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 11,89, p = 0,01$ ) (см. табл. 2). Частота генотипа  $*ID*ID$  у больных с лимфогенным метастазированием (33,3%) оказалась выше по сравнению с таковой у больных без лимфогенного метастазирования (13,6%) ( $\chi^2 = 4,26, p = 0,04$ ). В свою очередь, частота генотипа  $*IA*IA$  (56,8%) увеличена у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с таковой у больных с лимфогенным метастазированием иРМП (26,7%) ( $\chi^2 = 8,44, p = 0,01$ ). Показано, что аллель  $*ID$  повышает риск развития лимфогенного метастазирования у больных иРМП (ОР 2,88, 95% ДИ 1,54–5,41).

Сравнительный анализ групп больных с иРМП не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей делеционного полиморфизма гена *GSTM1* между группами ( $\chi^2 = 1,34, p = 0,25$ ).

Сравнительный анализ полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1* выявил статистически достоверные различия между группами больных иРМП по распределению частот генотипов ( $\chi^2 = 8,08, p = 0,02$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 5,54, p = 0,02$ ) (см. табл. 2). Частота аллеля *G* у больных с лимфогенным метастазированием (46,7%) оказалась выше по сравнению с таковой у больных без лимфогенного метастазирования (29,6%). В свою очередь, частота аллеля *A* (70,5%) увеличена у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с таковой у больных с лимфогенным метастазированием иРМП (53,3%). Частота генотипа *AA* (43,2%) выше у больных без лимфогенного метастазирования по сравнению с больными с лимфогенным метастазированием иРМП (28,3%) ( $\chi^2 = 6,84, p = 0,01$ ).

В группе больных иРМП проведен анализ полиморфного локуса *G28152A* гена *XRCC1* с учетом лимфогенного метастазирования (см. табл. 2). Выявлены ста-

статистически значимые различия в распределении частот генотипов ( $\chi^2 = 9,33$ ,  $p = 0,01$ ) и аллелей ( $\chi^2 = 3,92$ ,  $p = 0,047$ ) между группами. Аллель *A* маркера *G28I52A* данного гена в группе больных иРМП с лимфогенным метастазированием встречался достоверно чаще — 59,2%, у больных без лимфогенного метастазирования частота его составила 44,3% ( $p = 0,047$ ). В то же время частота гомозиготного генотипа *AA* выше у больных без лимфогенного метастазирования (38,6%) по сравнению с таковой у больных с лимфогенным метастазированием (13,3%) ( $p = 0,01$ ).

### Выводы

В результате проведенного исследования выявлено, что раннее появление рецидивов в группе первичного пРМП ассоциировано с генотипом *\*IA\*2C* (ОР 3,07; 95% ДИ 1,15–8,33) и аллелем *\*2C* (ОР 2,79; 95% ДИ 1,16–6,85) полиморфного локуса *A2455G* гена *CYP1A1*; генотипом *\*IA\*ID* (ОР 3,90; 95% ДИ 1,54–10,06) и аллелем *\*ID* (ОР 3,44; 95% ДИ 1,68–7,09) полиморфного

локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2*; аллелем *G* (ОР 2,60; 95% ДИ 1,18–5,78) полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1*. Данные генотипы являются маркерами предрасположенности к раннему появлению рецидивов ПРМП. Пациенты с данными генотипами требуют более пристального наблюдения после ТУР.

Аллель *\*2C* (ОР 2,89; 95% ДИ 1,36–6,19) и генотип *\*IA\*2C* (ОР 2,63; 95% ДИ 1,04–6,73) полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1*; аллель *\*ID* (ОР 2,88; 95% ДИ 1,54–5,41) и генотип *\*ID\*ID* (ОР 3,17; 95% ДИ 1,05–9,95) полиморфного локуса *T-2467delT* гена *CYP1A2*; аллель *G* (ОР 2,09; 95% ДИ 1,12–3,90) полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1*; аллель *A* (ОР 1,82; 95% ДИ 1,01–3,30) полиморфного локуса *G28I52A* гена *XRCC1* предрасполагают к развитию лимфогенного метастазирования у больных иРМП. Полученные результаты предполагают возможность использования определения данных полиморфных локусов в качестве дополнительного критерия при выборе объема лимфодиссекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.А., Ткачук В.Н., Волков Н.М., Дубина М.В. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря (обзор литературы). Онкология 2009;(2):78–84.
2. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R. et al. Guidelines on TaT1 (non-muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology (EAU). Eur Urol 2008; 54(2):303–14.
3. Sanyal S., de Verdier P.J., Steineck G. et al. Polymorphisms in XPD, XPC and the risk of death in patients with urinary bladder neoplasms. Acta Oncologica 2007;46:31–41.
4. Brauers A., Buettner R., Jakse G. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? J Urology 2001;165(3): 808–10.
5. Глыбочко П.В., Понукалин А.Н., Шапаян Н.К., Захарова Н.Б. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого пузыря. Онкология 2009;(2):56–60.
6. Kim Y.K., Kim W.J. Epigenetic markers as promising prognosticators for bladder cancer. J Int Urology 2009;16(1):17–22.
7. Herr H., Lee C., Chang S., Lerner S. Bladder Cancer Collaborative Group. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. J Urology 2004;171:1823–8.
8. Herr H.W., Faulkner J.R., Grossman H.B. et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. J Clin Oncol 2004;22:2781–9.
9. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R. et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer. Clin Exp Med 2009;9(1):21–8.
10. Leissner J., Allhoff E.P., Hohenfellner R., Wolf H.K. Ranking of pelvic lymphadenectomy in therapy and prognosis of carcinoma of the bladder. Akt Urol 2003;34:392–7.
11. Leissner J., Ghoneim M.A., Abol-Eneim H., et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. J Urology 2004;171:139–44.
12. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. Update of the clinical guidelines of the European Association of Urology on muscle-invasive and metastatic bladder carcinoma. Actas Urol Esp 2010;34(1):51–62.
13. Androustopoulos V.P., Tsatsakis A.M., Spandidos D.A. Cytochrome P450 CYP1A1: wider roles in cancer progression and prevention. BMC Cancer 2009;9:187.
14. Golka K., Hermes M., Selinski S. et al. Susceptibility to urinary bladder cancer: relevance of rs9642880[T], GSTM1([0-9]) ([0-9])/0 and occupational exposure. Pharmacogenet Genomics 2009; 19(11):903–6.
15. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R. et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer. Clin Exp Med 2009;9(1):21–8.
16. Gao W., Romkes M., Zhong S. et al. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk. Oncol Rep 2010; 24(1):257–62.
17. Leissner J., Hohenfellner R., Thüroff J.W., Wolf H.K. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder: significance for staging and prognosis. BJU Int 2000;85:817–21.
18. Mittal R.D., Singh R., Manchanda P.K. et al. XRCC1 codon 399 mutant allele: a risk factor for recurrence of urothelial bladder carcinoma in patients on BCG immunotherapy. Cancer Biol Ther 2008;7(5):645–50.
19. Steven K., Poulsen A.L. Radical cystectomy and extended pelvic lymphadenectomy: survival of patients with lymph node metastasis above the bifurcation of the common iliac vessels treated with surgery only. J Urology 2007;178:1218–23.
20. Wang C., Sun Y., Han R. XRCC1 genetic polymorphisms and bladder cancer susceptibility: a meta-analysis. J Urology 2008;72:869–72.