

12. Laktionov K. K., Davydov M. I., Polotskiy B. E., Zborovskaya I. B., Bogatyrev V. N., Nikulichev L. A. et al. Prognostic and predictive factors in patients with non-small cell lung cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006; 7 (3): 145—53 (in Russian).
13. Carvalho P. E., Antonangelo L., Bernardi F. D., Leao L. E., Rodrigues O. R., Capelozzi V. L. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2000; 30 (11): 478—86.
14. Rodrigues O. R., Antonangelo L., Yagi N., Minamoto H., Schmidt Jénior A. F., Capelozzi V. L. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1997; 27 (5): 298—304.
15. Travis W. D., Brambilla E., Muller-Hermelink H. K., Harris C. C. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon; 2004.
16. Lazarev A. F., Bobrov I. P., Klimachev V. V., Lubennikov V. A. Characteristics of the nucleolar apparatus of tumor cells in gastric cancer. *Arkhiv patologii*. 2002; 64 (6): 30—2 (in Russian).

Поступила 25.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-006.04-037-091.8:681.31

Т. М. Черданцева¹, И. П. Бобров¹, В. В. Климачев¹, В. М. Брюханов¹, А. Ф. Лазарев², А. М. Авдалян², А. Ю. Долгатов¹, А. В. Казарцев¹

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПЛОИДОМЕТРИИ ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, 656038, Барнаул; ²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 656049, Барнаул

В работе исследовано прогностическое значение компьютерной морфометрии ДНК в ядрах опухолевых клеток при почечно-клеточном раке (ПКР). Материалом для исследования послужил операционный материал 108 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил 57,8±0,9 года. Мужчин было 49 (45,3%), женщин — 59 (54,6%). Выявлены корреляционные взаимосвязи индекса накопления ДНК (ИНДНК) в ядрах клеток опухоли с клинической стадией ($r = 0,64$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), градацией опухоли по Fuhrman ($r = 0,75$; $p = 0,001$). Не обнаружено взаимосвязей ИНДНК с полом ($r = 0,10$; $p = 0,30$), возрастом ($r = 0,08$; $p = 0,41$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,09$; $p = 0,32$). При многофакторном регрессивном анализе по Коксу определены следующие независимые факторы прогноза ПКР: наличие регионарных и отдаленных метастазов ($p = 0,0008$), степень атипичии ядра по Fuhrman ($p = 0,005$); стадия по TNM ($p = 0,03$) и плоидность ($p = 0,03$). Такие клинко-анатомические факторы, как пол, возраст, размер опухоли и гистологический вариант опухоли не имели прогностической значимости при оценке 5-летней выживаемости больных. Таким образом, плоидность ядер клеток опухоли является значимым прогностическим параметром наряду с классическими факторами прогноза при ПКР.

Ключевые слова: рак почки, плоидность, прогноз.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF COMPUTER-AIDED PLOIDOMETRY IN RENAL CELL CARCINOMA

T.M. Cherdantseva¹, I.P. Bobrov¹, V.V. Klimachev¹, V.M. Bryukhanov¹, A.F. Lazarev², A.M. Avdalyan², A. Yu. Dolgatov¹, A.V. Kazartsev¹

¹The Altay state of medical university, 656038, Barnaul, Russian Federation ; ²Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation

We have investigated the prognostic significance of DNA computer morphometry in the nuclei of tumor cells in renal cell carcinoma (RCC). Surgical specimens of 108 patients with renal cell carcinoma was the material for investigation. The mean age was 57,8 ± 0,9 years. Males were 49 (45.3%), women - 59 (54.6%). Correlation relationship was revealed between index of DNA accumulation (INDNK) in the nuclei of tumor cells with clinical stage ($r = 0,64$; $p = 0,0001$), the size of the tumor node ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), the presence of regional and distant metastases ($r = 0,68$; $p = 0,0001$), Fuhrman tumor grading ($r = 0,75$; $p = 0,001$). No relationship of INDNK with sex ($r = 0,10$; $p = 0,30$), age ($r = 0,08$; $p = 0,41$) and patients with histological types of tumors ($r = 0,09$; $p = 0,32$) was revealed. During Cox multivariate regression analysis, the following independent predictors of RCC were revealed: the presence of regional and distant metastases ($p = 0,0008$), the degree of Fuhrman nucleus atypia ($p = 0,005$); stage by TNM ($p = 0,03$) and ploidy ($p = 0,03$). Such clinical - anatomical factors such as gender, age, tumor size and histological types of tumor didn't have prognostic significance in assessing the 5 - year survival rate of patients. Thus, the ploidy of tumor cells is a significant prognostic parameter along with the classical prognostic factors in RCC.

Key words: kidney cancer, ploidy, forecast.

Интерес к изучению прогностического значения биомолекулярных маркеров, и в том числе к плоидно-

Для корреспонденции: Черданцева Татьяна Михайловна — канд. мед. наук, доц., зав. морфологической лаб. ЦНИЛ; 656038, Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: drakon@agmu.ru

сти клеток опухоли, при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий. Не ослабевают усилия исследователей по поиску взаимосвязей между плоидностью новообразования, традиционными классическими факторами прогноза и отдаленными результатами после хирургического лечения ПКР.

В ряде работ авторы обнаружили взаимосвязь между плоидностью опухоли и градацией опухоли по Fuhrman [1—4]. В то же время в работах других авторов не обнаружена взаимосвязь между плоидностью и степенью злокачественности клеток опухоли [5—7].

Исследованию взаимосвязи между плоидностью и клинической стадией заболевания при ПКР посвящены немногочисленные работы. Так, Di Carua Sacoto С. и соавт. [8] показали, что процент анеуплоидных опухолей увеличивался с возрастанием клинической стадии опухолевого процесса. Сходные данные получили и другие авторы [9]. Однако имеются работы, в которых не обнаружено взаимосвязи плоидности с клинической стадией ПКР [6].

В некоторых исследованиях найдена взаимосвязь между плоидностью и гистологическим вариантом опухоли [2]. Так, Akhtar М. и соавт. [10] показали, что хромофобные раки характеризовались гипоплоидным хромосомным набором опухолевых клеток. Li G. и соавт. [11] указывают на то, что анализ плоидности полезен для дифференциальной диагностики подтипов ПКР в морфологически трудных случаях. Другие авторы не обнаружили корреляции плоидности с гистологическим типом опухоли [7].

Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению плоидности в первичных опухолях при метастазировании. По данным G. Feil и соавт. [9], плоидность клеток опухоли возрастала в метастазирующих опухолях. Аналогичные данные приводят и другие авторы [12]. В то же время есть исследования, в которых не обнаружили взаимосвязи между плоидностью новообразования и возникновением метастазов [5].

В литературе имеются исследования, в которых найдена корреляция плоидности опухоли с размером опухолевого узла [3, 7, 13]. По данным G. Li и соавт. [14], анеуплоидные клоны клеток главных образом обнаруживались в опухолях крупных размеров.

В ряде работ была выявлена взаимосвязь между плоидностью ПКР и послеоперационным выживанием больных [15—17], но также имеются работы, в которых данной взаимосвязи обнаружено не было [18]. По расчетам А. А. Vudia и соавт. [1], вероятность смерти больных с анеуплоидными опухолями была в 1,7 раза выше, чем больных с диплоидными опухолями. Исследования прогностического значения плоидности при ПКР с выполнением многофакторного регрессионного анализа по Коксу немногочисленны.

Таким образом, несмотря на обилие работ по изучению прогностического значения плоидности при ПКР, полученные авторами данные противоречивы и поэтому значение данного маркера при прогнозе рака почки нуждается в дальнейшем изучении.

Целью данной работы стали микроспектрофотометрическое исследование плоидности ДНК при ПКР и поиск взаимосвязей данного маркера с важнейшими клинико-анатомическими факторами прогноза и послеоперационной выживаемостью пациентов.

Материал и методы

Изучен операционный материал 108 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 0,9$ года. Мужчин было 48 (44,4%), женщин — 60 (55,6%). По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак 80; зернистоклеточный рак 8; папиллярный рак 12; хромофобный рак 4; веретенклеточный (саркоматоидный) рак 1 и нейроэндокринный рак 3.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I—IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовало 71 (65,7%) наблюдение; II стадии (T2N0M0) — 5 (4,6%) наблюдений; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) — 17 (15,8%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, ТлюбаяN2M0, ТлюбаяNлюбаяM1) — 15 (13,9%). Степень злокачественности оценивали по S. Fuhrman и соавт. (1982). Изученный материал включал 48 (44,9%) опухолей степени анаплазии G1; 23 (21,5%) опухоли степени анаплазии G2; 9 (8,4%) — степени анаплазии G3 и 28 (26,2%) — степени анаплазии G4.

Метастазирующих карцином было 18, опухолей без метастазов — 90.

Средний размер опухолевого узла составил $6,3 \pm 0,3$ см.

Материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине на протяжении 12—24 ч. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, на коллаген по Ван-Гизону и кислые мукополисахариды коллоидным железом по Гале. Нейроэндокринный фенотип карцином выявляли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к хромогранину А и синаптофизину.

Сведения о выживаемости больных получали из данных канцер-регистра и амбулаторных карт.

Микроспектрофотометрическое исследование ДНК проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 ("Leica Microsystems AG", Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест — Морфология 5.2. Плоиднометрию ДНК проводили на гистологических срезах, окрашенных по Фельгену. Среднее содержание ДНК в ядрах малых лимфоцитов принимали за диплоидное (2с) и использовали в качестве стандарта. Для получения стандарта в каждом срезе оценивали 25—30 лимфоцитов. В ядрах исследованных опухолевых клеток высчитывали индекс накопления ДНК (ИНДНК) в единицах плоидности (с).

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (*t*-тест Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро—Уилка $W = 0,89$; $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова—Смирнова или *U*-тест Манна—Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$. Построение кривых выживаемости проводили по методу Каплана—Мейера, достоверность различий показателей оценивали с помощью log-rank-теста. Прогностическую значимость клинико-морфологических параметров определяли при помощи однофакторного и многофакторного регрессивного анализа по Коксу.

Результаты и обсуждение

Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, гистологического варианта ПКР и т.д. разброс значений ИНДНК при ПКР колебался от 2,1 до 10,7 с. Среднее значение ИНДНК во всей группе составило $4,7 \pm 0,2$ с. Низкий ИНДНК (диплоидные и триплоидные опухоли) был обнаружен в 33 (30,8%) опухолях, а высокий ИНДНК (тетраплоидные и полиплоидные опухоли) — в 74 (76,2%).

Сопоставление ИНДНК опухолей с классическими прогностическими клинико-анатомическими факторами ПКР позволило выявить некоторые корреляционные взаимосвязи.

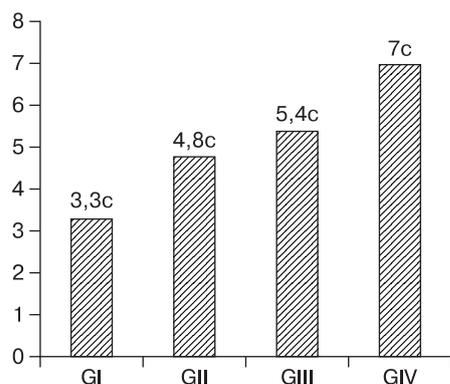


Рис. 1. Гистограмма, характеризующая ИНДНК в зависимости от степени ядерной атипии опухоли. По оси абсцисс — степень ядерной атипии по Fuhrman; по оси ординат — ИНДНК ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи ИНДНК с клинической стадией заболевания ($r = 0,64$; $p = 0,0001$), размером опухолевого узла ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), наличием регионарных и дистантных метастазов ($r = 0,68$; $p = 0,0001$) и градацией опухоли по Fuhrman ($r = 0,75$; $p = 0,001$). Не было обнаружено взаимосвязей с полом ($r = 0,10$; $p = 0,30$), возрастом ($r = 0,08$; $p = 0,41$) больных и гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,09$; $p = 0,32$).

Среднее значение ИНДНК у мужчин составило $4,9 \pm 0,3$ с, а у женщин — $4,5 \pm 0,2$ с ($p = 0,30$).

В зависимости от возраста средние показатели ИНДНК составили: у больных в возрасте от 30 до 39 лет $4,1 \pm 0,6$ с; от 40 до 49 лет $5,1 \pm 0,6$ с; от 50 до 59 лет $5,2 \pm 0,3$ с; от 60 до 69 лет $4,3 \pm 0,3$ с и от 70 до 79 лет $4,8 \pm 0,6$ с. Таким образом, самые высокие показатели ИНДНК наблюдали в возрастной группе 50—59 лет, а самые низкие — в группе 30—39 лет.

У пациентов с I клинической стадией заболевания среднее значение ИНДНК составило $3,8 \pm 0,1$ с, со II стадией — $4,7 \pm 0,6$ с, с III стадией — $6,5 \pm 0,5$ с и с IV стадией — $6,7 \pm 0,3$ с. Таким образом, в III и IV стадиях отмечали увеличение ИНДНК по сравнению с более ранними стадиями патологического процесса.

В зависимости от гистологического варианта ПКР наименьшее среднее значение ИНДНК было обнаружено в хромофобной карциноме ($3,7 \pm 0,4$ с). Промежуточное положение занимали папиллярный ($4,4 \pm 0,4$ с), светлоклеточный ($4,5 \pm 0,2$ с) и нейроэндокринный варианты рака ($5,0 \pm 0,8$ с). Наиболее высокие показатели ИНДНК отмечали при зернисто-клеточном ($6,0 \pm 0,5$ с) и веретеноклеточном вариантах ПКР ($9,3$ с).

С увеличением степени ядерной атипии по Fuhrman обнаруживали увеличение значения ИНДНК: при GI ИНДНК составил $3,3 \pm 0,1$ с, при GII — $4,8 \pm 0,2$ с, при GIII — $5,4 \pm 0,4$ с и при GIV — $7,0 \pm 0,4$ с (рис. 1).

При размере опухолевого узла $< 7,0$ см ИНДНК был $4,2 \pm 0,2$ с, а при размере $\geq 7,0$ см ИНДНК достоверно увеличивался до $5,9 \pm 0,3$ с ($p = 0,000005$).

Таблица 1

Показатели уровня ИНДНК в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Отдаленные и регионарные метастазы	ИНДНК, с
Без метастазов	$3,9 \pm 0,1^*$
С метастазами	$6,6 \pm 0,3^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.

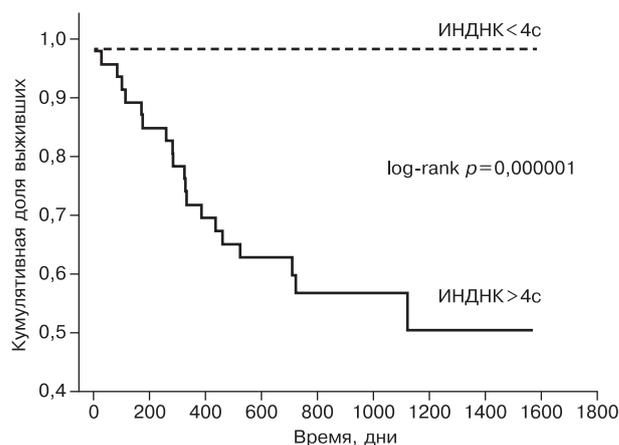


Рис. 2. Кумулятивная доля 5-летней выживаемости больных ПКР в зависимости от плоидности опухоли.

У больных без регионарных и отдаленных метастазов уровень ИНДНК составил $3,9 \pm 0,1$ с, а при наличии метастазов он достоверно возрастал до $6,6 \pm 0,3$ с ($p = 0,0000001$) (табл. 1).

Для оценки отдаленных результатов послеоперационной выживаемости больных в зависимости от ИНДНК клеток опухоли новообразования нами были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили диплоидные и паратетраплоидные опухоли (ИНДНК < 4 с); 2-ю группу образовали полиплоидные и анеуплоидные опухоли (ИНДНК > 4 с). При анализе по методу Каплана—Мейера было обнаружено, что если ИНДНК опухоли составлял менее < 4 с, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню составила 0,98, а когда ИНДНК был > 4 с, то кумулятивная доля выживших к 1800-му дню была 0,5. При сравнении кривых выживаемости больных в группах с использованием логарифмического рангового критерия установлено, что различия были достоверны (log-rank $p = 0,000001$) (рис. 2).

При проведении однофакторного регрессионного анализа по Коксу обнаружено, что большинство исследованных факторов были прогностически значимыми. В то же время такие параметры, как пол, возраст больных и гистологический тип опухоли оказались прогностически незначимыми. ИНДНК показал значимое влияние на выживаемость больных с ПКР ($\chi^2 = 31,2$; $t = 3,4$; $p = 0,00008$) (табл. 2).

При многофакторном регрессионном анализе по Коксу были определены следующие независимые про-

Таблица 2

Прогностическая значимость параметров ПКР при однофакторном регрессионном анализе по Коксу

Параметр	χ^2	t	p
Наличие метастазов	39,5	6,7	0,0000001
Степень атипии по Fuhrman	36,1	4,7	0,000003
ИНДНК клеток опухоли	31,2	3,4	0,0008
Размер опухоли	19,9	4,1	0,00004
Стадия по TNM	16,6	4	0,00006
Возраст больных	0,005	0,1	0,9
Пол больных	0,004	1	0,95
Гистологический тип опухоли	0,00002	0,001	0,9

Таблица 3

Прогностическая значимость параметров ПКР при многофакторном регрессивном анализе по Коксу

Параметр	Beta	Standard Error	t-value	Exponent beta	Wald Statist.	p
Наличие метастазов	2,6	0,8	3,35	13,3	11,25	0,0008
Степень ядерной атипии	1,95	0,7	2,8	7,05	7,7	0,005
Стадия по TNM	-1,7	0,8	-2,2	0,2	4,7	0,03
Плоидность	2,4	1,1	2,2	11	4,6	0,03
Возраст больных	0,5	0,4	1,2	1,6	1,3	0,25
Пол больных	0,8	0,5	1,7	2,1	2,75	0,1
Размер опухоли	0,5	0,7	0,7	1,65	0,5	0,5
Гистологический тип опухоли	-0,2	0,2	-1	0,8	1	0,3

гностические факторы (в порядке убывания значимости признака): наличие регионарных и отдаленных метастазов ($p = 0,0008$), степень атипии ядра по Fuhrman ($p = 0,005$); стадия по TNM ($p = 0,03$) и плоидность ($p = 0,03$). Такие клиничко-анатомические факторы, как пол, возраст, размер опухоли и гистологический вариант опухоли не имели прогностической значимости при оценке 5-летней выживаемости больных (табл. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что ИНДНК был взаимосвязан с рядом важных прогностических клиничко-анатомических факторов ПКР. Возрастание ИНДНК в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Выявлена взаимосвязь величины ИНДНК и общей выживаемости больных. При многофакторном регрессивном анализе установлено, что плоидность клеток опухоли являлась независимым прогностическим параметром наряду с такими классическими параметрами, как стадия опухоли по TNM, наличие метастазов и степень атипии ядра по Fuhrman.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Budía Alba A., Gómez Pérez L., Bango V., Ruiz-Cerdá J. I., Sempere A., Queipo J. A., Jiménez Cruz J. F. Prognostic factors for disease progression in patients with renal cell carcinoma. *Actas Urol. Esp.* 2007; 31: 831—44.
- Liu L., Zhang C. DNA ploidy analysis and Ki-67 examination on renal neoplasms: investigation of degree of malignancy and biological behavior of small renal tumors. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2001; 30: 39—42.
- Pinto A. E., Monteiro P., Silva G., Ayres J. V., Soares J. Prognostic biomarkers in renal cell carcinoma: relevance of DNA ploidy in predicting disease-related survival. *Int. J. Biol. Markers.* 2005; 20: 249—56.
- Schafhauser W., Liedl T., Elsässer D., Zörcher T., Schrott K. M. Flow cytometric analysis of DNA-aneuploidy subgroups and proliferation in renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 1999; 19: 1471—5.
- Eskelinen M., Lipponen P., Nordling S. Prognostic evaluation of DNA flow cytometry and histo-morphological criteria in renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 1995; 15: 2279—83.
- Papadopoulos I., Rudolph P., Weichert-Jacobsen K. Value of p53 expression, cellular proliferation, and DNA content as prognostic indicators in renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 1997; 32: 110—7.
- Skolarikos A., Alivizatos G., Bamias A., Mitropoulos D., Ferafakis N., Deliveliotis C., Dimopoulos M. A. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? *Int. J. Urol.* 2005; 12: 563—9.
- Di Capua Sacoto C., Budia Alba A., Alapont Alacreu J. M., Ruiz Cerda J. L., Jimenez Cruz J. F. In vivo aneuploidization during the expansion of renal adenocarcinoma. *Urol Int.* 2011; 86: 466—9.
- Feil G., Mittermüller B., Bichler K. H., Wunderer A., Wechsel H. W., Nelde H. J., St Krause F. DNA cytophotometry in renal cell carcinoma: a significant prognostic factor? *Anticancer Res.* 1999; 19: 1483—6.
- Akhtar M., Chantziantonou N. Quantitative image cell analysis of cytologic smears for DNA ploidy in renal parenchymal neoplasms. 1999; 21: 223—9.
- Li G., Cottier M., Sabido O., Gentil-Perret A., Lambert C., Genin C., Tostain J. Different DNA ploidy patterns for the differentiation of common subtypes of renal tumors. *Cell. Oncol.* 2005; 27: 51—6.
- Nenning H., Rassler J., Minh D. H. DNA cytometry in renal cell carcinoma. 1996; 141: 243—7.
- Di Silverio F., Casale P., Colella D., Andrea L., Seccareccia F., Sciarra A. Independent value of tumor size and DNA ploidy for the prediction of disease progression in patients with organ-confined renal cell carcinoma. *Cancer.* 2000; 88: 835—43.
- Li G., Cottier M., Sabido O., Gentil-Perret A., Lambert C., Passebosco-Faure K., Genin C., Tostain J. The in vivo DNA aneuploidization during expansion of conventional renal cell carcinoma. *In Vivo.* 2002; 16: 341—4.
- Abou-Rebyeh H., Borgmann V., Nagel R., Al-Abadi H. DNA ploidy is a valuable predictor for prognosis of patients with resected renal cell carcinoma. *Cancer.* 2001; 92: 2280—85.
- Minervini A., Di Cristofano C., Collecchi P., Salinitri G., Selli C., Bevilacqua G., Minervini R., Cavazzana A. Intracapsular clear cell renal carcinoma: ploidy status improves the prognostic value of the 2002 TNM classification. *J. Urol.* 2005; 174: 1203—7.
- Nativ O., Sabo E., Madeb R., Halachmi S., Madjar S., Moskovitz B. Prognostic score for patients with localized renal cell carcinoma treated by nephrectomy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2001; 3: 24—7.
- Tannapfel A., Hahn H. A., Katalinic A., Fietkau R. J., Kgjhn R., Wittekind C. W. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer.* 1996; 77: 164—71.

Поступила 20.12.12