

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
Московский НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ П. А. ГЕРЦЕНА  
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ  
125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3**

**ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ  
ПОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО И  
ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

(медицинская технология)

Москва 2008

УДК 616.61-006-076.5

ББК 55,6

В 67

Волченко Н.Н., Мельникова В.Ю. Цитологическая диагностика опухолей почки с использованием морфометрического и иммуноцитохимического исследования.

М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий». -2008. -17с.

ISBN 5-85502-076-2

Технология цитологической диагностики опухолей почки включает цитоморфометрическое и иммуноцитохимическое исследование клеточного материала. На основании совокупности цитоморфологических критериев рака почки выделен отдельный цитологический вариант почечно-клеточного рака - рак из мелких клеток. Разработан дифференциально-диагностический количественный критерий ядрышко-ядерного отношения в клетках почечного эпителия. При его значении в пределах 0,05-0,07 диагностируют реактивные изменения почечного эпителия, в пределах ОД 1 - 0,15 - высокодифференцированный почечно-клеточный рак. Технология позволяет оптимизировать цитологическую дифференциальную диагностику новообразований почки. Достоверность медицинской технологии при диагностике опухолей почки составляет 90,3%, чувствительность - 94,6%, специфичность - 83%.

Медицинская технология предназначена для врачей клинической лабораторной диагностики, патоморфологов, онкологов, урологов и может быть использована в цитологических лабораториях онкологических учреждений и общей лечебной сети.

Регистрационное удостоверение № ФС-2007/149 от 31.07.07

*Заявитель:* ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.Л. Герцена Росмедтехнологий»

*Авторы:* им.и. Н.Н. Волченко, к.м.н. В.Ю. Мельникова.

*Рецензенты:* руководитель цитологической лаборатории отделения патологической анатомии диагностического отдела ФГУ РНЦРР к.м.н. НЛО. Яровая; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ДНО РМАПО Росздрава, д.м.н. И.П. Шабалова.

*Ответственный за издание:* профессор В.В. Старинский

ISBN 5-85502-076-2

© Н.Н. Волченко, В.Ю. Мельникова, 2008 г.

© ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», Москва, 2008 г.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований опухоли почки составляют 2-3%. Среди урологических опухолей рак почки занимает первое место [2]. Число случаев поздней диагностики рака почки в 3 раза больше, чем при других урологических новообразованиях. Решение вопросов ранней диагностики невозможно без углубления представлений об онко- и морфогенезе данной группы новообразований [3,4,5,7,9].

До настоящего времени остаются недостаточно разработанными и описанными цитоморфологические критерии различных вариантов рака почки, особенно в дифференциально-диагностическом аспекте с другими опухолями почек. Знание цитологической картины как злокачественных, так и доброкачественных опухолей способствует адекватной морфологической диагностике и помогает клиницисту выбрать правильный объем оперативного вмешательства [1,6,8,10,11,12].

Для повышения достоверности (точности) цитологического исследования требуется разработка на клеточном уровне цитологических критериев диагностики и дифференциальной диагностики доброкачественных опухолей почки, реактивных изменений почечного эпителия, различных цитологических вариантов почечно-клеточного рака, неэпителиальных опухолей почки.

Цитологическая диагностика в сочетании с иммуноцитохимическим методом и методом определения ядрышкового организатора с последующей морфометрией позволяет усовершенствовать цитологическую диагностику опухолей почки, разработать цитологические диагностические критерии рака и неэпителиальных опухолей почки, выделить цитологические варианты рака почки, установить дифференциально-диагностические цитологические критерии между раком почки, ангиомиолипомой, реактивными пролиферативными изменениями эпителия почки, метастатическим поражением почки.

## ПОКАЗАНИЯ

### К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Наличие узловых образований в почке.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

### К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Противопоказаний нет.

## МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

1. Стандартное оборудование и набор реактивов для цитологической лаборатории.
2. Шприц инъекционный 10 см<sup>2</sup> в комплекте с иглой однократного применения, например, ЗАО «ПОЛИМЕД-111» (Россия), рег. № 29/01060696/0048-00.
3. Комплекс аппаратно-программный автоматизированного определения фотоморфометрических параметров клеток, например, «Мекос-Ц», АО «Медицинские компьютерные системы», (Россия), рег. № 29/10010198/1282-01.
4. Ц^тгоцентрифуга с принадлежностями, например, Shandon Cytospin 4, «Thenno Shandon Limited», (Великабритания), рег. №2005/1050.
5. Системы для автоматической биопсии, например, MANAN, «Медикал Девайс Технолоджи Инк» (США), рег. №2000/587.

## ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

### 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

Цитологическая верификация процесса в почке является одним из методов предоперационной диагностики патологического процесса.

Объектом цитологического исследования служат пунктаты опухоли почки.

#### Приготовление препаратов:

Пункции выполняют с использованием специального биопсийного «пистолета» и пункционных игл диаметром 18 г. Полученный материал для цитологического исследования и морфометрии равномерно распределяют на предметном стекле в виде тонких мазков.

При проведении иммуноцитохимического исследования используют жидкостный метод приготовления препарата. Полученный материал помещают в среду накопления, которая сохраняет клеточные элементы без изменения морфологических и биохимических свойств клеток. Затем производят центрифугирование на центрифуге «Cytospin-4» при 1000 об/мин в течение 5мин и получают монослой клеток, сосредоточенных на одном участке предметного стекла. Данный метод приготовления препаратов позволяет получить большое число клеточных элементов на небольшом участке предметного стекла, что экономит дорогостоящие реактивы, сокращает количество ложноотрицательных результатов и облегчает просмотр цитологических мазков.

#### Окраска мазков:

Используют паноптическую окраску азур-эозиновыми смесями в любой модификации (по Романовскому, Паипенгейму Лейшману).

Для определения ядрышкового организатора используют гистохимическую реакцию с нитратом серебра.

Иммуноцитохимическое исследование выполняют по стандартной методике.

### 2. ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.

На основании изучения цитоморфологических критериев рака почки можно выделить следующие цитологические варианты почечно-клеточного рака: светлоклеточный, из мелких клеток, гранулярно-клеточный, веретенчатый, кистозный, папиллярный, комбинированный, хромофобный, из протоков Беллини.

**Светлоклеточный вариант** (34,4%) характеризуется обилием клеток опухоли, которые располагаются разрозненно, тяжами, пластами. Клеточные элементы, скапливаясь вокруг тяжелой межклеточной субстанции и капилляров, создают своеобразные структуры в виде «пера». Клетки крупных размеров, полигональной, округлой и причудливой формы с обильной пенистой цитоплазмой, лишь иногда с четкими контурами, поэтому границы большинства клеток неразличимы. Цитоплазма обильная и содержит большое количество вакуолей различного размера. Ядра клеток относительно невелики, резко гиперхромны, преимущественно округлые или овальные, имеют неровные контуры и грубый рисунок хроматина, встречаются ядрышки, окрашенные интенсивно. Снижение дифференцировки опухоли сопровождается нарастанием полиморфизма клеточных элементов.

**Гранулярно-клеточный вариант** (10%) имеет все признаки светлоклеточного рака, но основным цитологическим признаком опухолевых клеток является базофильная зернистость цитоплазмы - от мелко-точечной и не обильной до крупной, густо заполняющей всю цитоплазму.

**Рак из мелких клеток** (33,6%) в гистологической классификации опухолей почек отсутствует (ВОЗ, 2004). Однако этот вариант почечно-клеточного рака представляет значительные сложности для цитологической диагностики и встречается довольно часто, поэтому мы посчитали необходимым выделить его в отдельный цитологический тип. Клеточные элементы располагаются в основном разрозненно, но иногда скоплениями и тяжами, группируясь вокруг капилляров и тя-

жей межуточного оксифильного вещества. Характерно плотное беспорядочное расположение ядер в таких структурах, клеточные границы, как правило, неразличимы. Клетки мелкие с гиперхромными пикноморфными ядрами. Ядро занимает почти всю клетку. Хроматин глыбчатый, густо заполняет ядро, уплотнен по периферии, имеются единичные ядрышки. Цитоплазма скудная.

**Веретенклеточный вариант (0,8%)** - редкий вариант почечно-клеточного рака. Клетки опухоли веретенообразной, вытянутой, причудливой формы располагаются изолированно друг от друга, скоплениями и пучками. Выражен клеточный полиморфизм. Границы клеток могут быть как четкими, так и размытыми. Цитоплазма вытянутая, отростчатая, что и придает клеткам веретенообразную форму. Вакуолизация цитоплазмы встречается не всегда. Ядра полиморфные, различной формы: овальные, круглые, вытянутые, причудливые; хроматин неровный, гиперхромный. Ядрышки часто множественные. В дифференциальной диагностике с саркомами и веретенклеточным вариантом плоскоклеточного рака помогает иммуноцитохимическое исследование: коэкспрессия цитокератинов и виментина.

**Кистозный вариант (5,7%)** почечно-клеточного рака наиболее сложен для цитологической диагностики. Доставленный материал часто представлен жидкостью. Клеточный состав скуден. Среди бесструктурных масс встречаются клетки выстилки кисты и небольшие скопления клеток рака с обильной пенистой цитоплазмой и гиперхромным ядром. Границы клеток размытые, структура хроматина неровная. Иногда обнаруживаются веретенообразные клетки стромы. Клетки опухоли могут не попадать в доставленный материал, что приводит к ошибочному цитологическому заключению о кисте почки.

**Папиллярный вариант (7,4%)** - редкий вариант почечно-клеточного рака. Клетки опухоли часто образуют папиллярные структуры, а также могут располагаться разрозненно. Границы клеток сохранены, отмечается умеренный клеточный и ядерный полиморфизм. Цитоплазма обильная, пенистая, но бывает и скудной. Ядра округлой, овальной, бобовидной формы, границы ядра неровные, встречаются единичные ядрышки.

**Комбинированный вариант (6,5%)** имеет признаки различных морфологических типов почечно-клеточного рака: светлоклеточного, гранулярно-клеточного и веретенклеточного рака.

**Хромофобный рак (0,8%)** сходен с онкоцитомой. Опухоль образует солидные, реже тубулярные структуры из крупных, хорошо очерченных клеток со светлой, но не пустой цитоплазмой, в которой опре-

деляется ретикулярная (сетчатая) структура. Клетки содержат одно-два ядра, располагающиеся центрально или слегка эксцентрично. Ядра небольшие или умеренных размеров, округлые или слегка извитые, ядрышко маленькое или средней величины. Характерно наличие околоядерной зоны просветления.

**Рак из протоков Беллини (0,8%)** - редкая форма рака почки. В опухоли выявляются тубулярные, тубуло-папиллярные, трабекулярные и папиллярные структуры. Клетки опухоли полиморфны. Цитоплазма скудная, гомогенная, отростчатая, базофильная, изредка может содержать зернистость. Ядра овальной формы, разных размеров - от среднего до крупного, гиперхромные, содержат светлый хроматин и гипертротрофированные ядрышки.

Наибольшие трудности диагностики наблюдаются при дифференциальной диагностике между почечно-клеточным раком и ангиомиолипомой.

**Ангиомиолипома** характеризуется наличием в цитологическом препарате клочков жировой клетчатки, среди которых имеются вытянутые клетки с палочковидными относительно мономорфными ядрами, иногда группирующиеся вокруг сосудов. В препарате в разном количестве разрозненно и в виде групп вокруг капилляров встречаются клетки почечного эпителия, которые относительно мономорфны, имеют мелкие и средние размеры, округлую, кубическую и призматическую формы. Ядра клеток округлые, с четкими ровными контурами и равномерной структурой хроматина. Цитоплазма относительно обильная, гомогенная. В дифференциальной диагностике ангиомиолипомы и почечно-клеточного рака помогает наличие в препарате клочков жировой клетчатки, в которой расположены вытянутые клетки с палочковидными ядрами, что не встречается при раке. При почечно-клеточном раке изменения эпителия имеют более выраженный характер: отмечается больший полиморфизм клеток, гиперхромия ядер, увеличение числа ядрышек, образование характерных структур в виде «пера». В трудных случаях помогает иммуноцитохимическое исследование. При ангиомиолипоме экспрессируются актин, миозин, НМВ-45, мелан А, при раке отмечается коэкспрессия цитокератинов и виментина.

### 3. ЦИТОМОРФОМЕТРИЯ.

Клетки почечного эпителия при реактивных изменениях имеют выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, ядра гиперхромные, визуализируются увеличенные ядрышки. Использование метода опре-

деления областей ядрышкового организатора (ОЯОР) способствует улучшению диагностики опухолей почки.

В последнее время в морфологии широкое применение получил метод определения функционального состояния клеток с помощью определения ОЯОР, который отражает метаболическую и пролиферативную активность клеток, а также является маркером злокачественной трансформации.

Морфометрические измерения проводили при помощи компьютерного анализатора изображений «МЕКОС - Ц», который был подключен к световому микроскопу LEICA DMR. В комплектацию «МЕКОС - Ц» входила цветная видеокамера Pulnix TMC 9700, фрейм-граббер Matrox Meteor 2/мс, компьютер PC P4, функциональное программное обеспечение «Денситоморфометрия», позволяющее проводить сегментацию ядер и ядрышек клеток и вычислять их площади.

Для окраски цитологических препаратов применяли методику серебрения изображений кислых негистоновых белков ядрышкообразующих регионов хромосом, позволяющую выявлять их в виде аргентофильных гранул. Микроскопию выполняли при увеличении  $\times 500$ . Отбирали и вводили в базу данных поля зрения с хорошо окрашенными и недеформированными клетками, по которым определяли границы ядер и количество гранул серебра. Для каждого вложенного объекта клетки автоматически измеряли следующие параметры: число вложенных объектов заданного типа, площадь, сумму площадей вложенных объектов заданного типа, отношение суммы площадей вложенных объектов заданного типа к площади объемлющего объекта (ядра). В подавляющем большинстве клеток реактивно измененного почечного эпителия количество гранул серебра не превышало два на ядро. В отличие от реактивных изменений почечного эпителия при высококодифференцированном почечно-клеточном раке преобладали клетки с умеренным и высоким содержанием гранул серебра - 3 и более. При реактивных изменениях почечного эпителия проанализировано 20 изображений, в которых измерено 364 ядра, в среднем 18-19 в препарате. При высококодифференцированном почечно-клеточном раке проанализировано также 20 изображений, в которых измерено 363 ядра, в среднем 18 ядер в препарате. Результаты измерений накапливались в базе данных «МЕКОС - Ц», после чего вычисляли средние значения с уровнем значимости 5%.

Мы выявили значительную диагностическую ценность определения ОЯОР в дифференциальной диагностике высококодифференцированного почечно-клеточного рака и реактивных изменений почечного

эпителия. Как показали проведенные исследования, существуют значимые различия в ядрышко-ядерном отношении, т.е. в отношении площадей ядрышек и ядер, при реактивных изменениях почечного эпителия и высококодифференцированном почечно-клеточном раке. Ядрышко-ядерные отношения площадей равны 0,05-0,07 в группе реактивных изменений и достоверно выше - 0,11-0,15 при высококодифференцированном почечно-клеточном раке ( $p < 0,05$ ). Цитохимическая реакция с нитратом серебра с последующей компьютерной морфометрической обработкой проста для выполнения на цитологических препаратах и существенно дополняет морфологические данные, полученные при панхромной окраске, что позволяет увеличить достоверность цитологического исследования.

4. ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ проводили для дифференциальной диагностики гистогенеза опухоли. Проведено 50 исследований у 16 больных.

Методика проведения реакции: цитологические мазки фиксируют в 100% ацетоне 20-30 с, промывают в 2 сменах трис - NaCl - буфера по 5 мин., блокирование эндогенной пероксидазы осуществляют в 3% растворе перекиси на метаноле в холодильнике при  $+ 4^{\circ} \text{C}$  в течение 30 мин.; снова промывают в 2 сменах трис - NaCl - буфера по 5 мин., инкубируют с нормальной сывороткой в течение 30 мин., затем с первыми антителами в течение 1 ч. при комнатной температуре; снова промывают в 2 сменах трис - NaCl - буфера по 5 мин., инкубируют вторыми антигенами 30 мин. во влажной камере; затем промывка в 2 сменах трис - NaCl - буфера 5 мин., инкубация с авидин - биотиновым комплексом 30 мин.; снова промывка в 2 сменах трис - NaCl - буфера по 5 мин. и дистиллированной воде 5 мин. Докрашивают гематоксилином Майера 1 мин. и заключают в бальзам.

Продукт иммуноцитохимических реакций может иметь в клетке различную локализацию: мембранную, цитоплазматическую, ядерную. Результаты реакции оценивают количественным способом. Система подсчета включает интенсивность иммуноцитохимической окраски, оцениваемую по 4 - балльной шкале, и долю (%) окрашиваемых клеток, и представляет собой сумму произведений процентов, отражающих долю клеток с различной интенсивностью окраски на балл, соответствующий интенсивности реакции. Интенсивность окраски: 0 - нет окрашивания, 1 балл - слабое окрашивание, 2 балла - умеренное окрашивание, 3 балла - сильное, 4 балла - очень сильное окрашивание.

Злокачественную фиброзную гистиоцитому, которая наблюдалась в нашем исследовании, необходимо дифференцировать от веретенноклеточного варианта почечно-клеточного рака. Только использование иммуноцитохимического исследования помогает правильно установить гистологическую форму опухоли: при веретенноклеточном варианте почечно-клеточного рака отмечается положительная коэкспрессия цитокератинов и эпителиального мембранного антигена (ЭМА), а при злокачественной фиброзной гистиоцитоме экспрессии цитокератинов и ЭМА нет.

Ангиомиолипома почки имеют определенную структурную и клеточную характеристику, знание которой позволяет в предоперационном периоде правильно диагностировать данную патологию. В трудных случаях помогает иммуноцитохимическое исследование. При ангиомиолипоме экспрессируются актин, миозин, НМВ-45, мелан А.

Цитологические картины метастатических процессов в почке аналогичны цитограммам первичной опухоли. Цитологический диагноз в подавляющем большинстве наблюдений не вызывает затруднений. Однако в сложных случаях помогают методы уточняющей диагностики, в частности иммуноцитохимический.

Различные цитологические характеристики первичных и вторичных (метастатических) опухолей почки позволяют на дооперационном этапе установить верный диагноз, избежать ненужных оперативных вмешательств и применять адекватные схемы лечения.

#### **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И СПОСОБЫ ИХ УСТРОЕНИЯ**

Осложнений при использовании предлагаемой медицинской технологии не наблюдается.

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Проанализировано 439 наблюдений: 380 пункционных биопсий почек, произведенных под контролем ультразвукового исследования, и 59 отпечатков опухолей, выполненных интраоперационно. Критерием достоверности цитологического метода исследования служили гистологические данные о характере процесса и гистогенезе опухоли. У 140 больных произведены цитогистологические сопоставления. Проведено 50 иммуноцитохимических исследований у 16 больных и морфометрический анализ - определение ОЯОР у 40 больных.

Сопоставление данных цитологического исследования с результатами планового гистологического исследования показало, что достоверность цитологического метода в диагностике опухолей почки составляет 90,3%, чувствительность - 94,6%, специфичность - 83%, эффективность метода тонкоигольной пункционной биопсии - 80%. При диагностике рака почки достоверность цитологического исследования достигает 94,6%, эффективность цитологической предоперационной диагностики - 83%.

Достоверность цитологического исследования при опухолях и опухолеподобных заболеваниях почки по данным литературы колеблется от 70 до 97,7%.

Расхождение предоперационного цитологического и планового гистологического диагнозов имело место в 12 (9,7%) наблюдениях, из них в 5 наблюдениях отмечалась гиподиагностика и в 7 - гипердиагностика рака. Гипердиагностика почечно-клеточного рака была связана с неправильной интерпретацией реактивно измененного почечного эпителия. Гиподиагностика при почечно-клеточном раке была обусловлена выраженным некробиотическим процессом с явлениями воспаления и присутствием в цитологическом препарате фрагментов жировой клетчатки и единичных клеток опухоли, сходных с клетками ангиомиолипомы.

Систематизация цитологических картин при почечно-клеточном раке имеет существенное диагностическое значение, поскольку позволяет правильно подойти к оценке цитограмм, установить характер опухолевого поражения, провести дифференциальный диагноз между доброкачественной и злокачественной опухолью, определить гистологический тип опухоли. Данные наших исследований показывают, что в дифференциальной диагностике существенное значение могут иметь трудности, не позволяющие отличить почечно-клеточный рак от реактивных изменений почечного эпителия, ангиомиолипомы, аденомы, онкоцитомы и др. характеризующихся сходной цитологической картиной.

Таким образом, цитологическое исследование с применением дополнительных методов - иммуноцитохимического и определения областей ядрышкового организатора с использованием морфометрии позволяет на дооперационном этапе уточнить характер опухолевого процесса, гистологический тип опухоли, диагностировать метастатическое поражение почек, что влияет на тактику лечения.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей (под ред. док. мед. наук проф. Д.Ф. Глузмана). - Киев. - 2003.
2. Злокачественные новообразования в России в 2003 г. (под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой). - М. 2005.
3. *Клименко ИЛ.* Рак почки: современная диагностика и тактика лечения. // Ж. практич. врача. - 2000. - №6. - С. 22-24.
4. *Мавричев А.С.* Почечно-клеточный рак. // Минск. - 1996.
5. *Пасечник Д.Г.* Современные представления о гистологической классификации рака почки. // Архив паталогии. - 2001. - № 6. - С. 50-55.
6. Цитологическая диагностика опухолей и иредопухолевых процессов (под ред. Петровой А.С). - Москва. - 1985. - С. 126-134.
7. *Bariol D., Lechevallier E., Andre M., Daniel L., Ortega J., Rossi D., Coulage C.* Les biopsies percutanees a l'aguille fine des tumeurs solides dn rein sous guidage tomодensitometrique. // Prog. urol. - 2000. - № 6. - С. 1145-1151.
8. *Beckwith J.B., Farrow G.M.* Tumors of the kidney In Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures // Atlas of Tumor Pathology. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994.
9. *Bostwick D. G, Eble J. N.* Renal tumors // Urologic Surgical Pathology. St. Louis: Mosby - 1997 - P. 120.
10. *Fleming S.* Classification of renal epithelial neoplasms. // Curr. Diagn. Pathol. - 2000. - № 1. - С. 38-44.
11. Histological typing of kidney tumors. F.K. Mostofi and S.G. Devis.//1998.
12. *Yoichiroh L, Masahito S.* Clinical use of selective biopsy of renal carcinoma // Acta urol. - 1995 - 41 - № 9 - P. 745-752.